综述

介孔二氧化硅用于口服递送多肽和蛋白药物的研究进展

胡清源[1]，芦晓红[1]，高冬旭[1]，何　军[1*]
（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要： 多肽与蛋白质药物的口服递送近年来受到广泛关注，如何克服胃肠道生理屏障、提高生物利用度是其临床应用的关键问题。介孔二氧化硅是一种人工合成的纳米级无机多孔材料。介孔二氧化硅可调控的粒径、孔径、形态和表面化学的特性，使其具有作为口服递送多肽和蛋白质载体的潜力。文章综述了阻碍多肽与蛋白质药物口服吸收的主要屏障，介孔二氧化硅的特性、合成与表面修饰方法以及近年来取得的一些进展，以期为介孔二氧化硅用于口服递送多肽和蛋白药物提供新思路。

关键词： 多肽；蛋白质；介孔二氧化硅；口服给药；研究进展
中图分类号： TQ464.7；TB383　　**文献标志码：** A　　**文章编号：** 1001-8255(2024)07-0900-09
引用： 胡清源 , 芦晓红 , 高冬旭 , 等 . 介孔二氧化硅用于口服递送多肽和蛋白药物的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志 , 2024, 55(7): 900-908. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.07.002

Research Progress on Mesoporous Silica for Oral Delivery of Peptide and Protein Drugs

HU Qingyuan[1], LU Xiaohong[1], GAO Dongxu[1], HE Jun[1*]
(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The oral delivery of peptide and protein drugs has received widespread attention in recent years, and how to overcome gastrointestinal physiological barriers and improve bioavailability is a key issue in their clinical applications. Mesoporous silica is an artificially synthesized nanoscale inorganic porous material. Due to the unique properties, such as controllable particle size, pore size, morphology, and surface chemistry, mesoporous silica has the potential to serve as an oral delivery carrier for peptide and protein drugs. This article reviews the main barriers that hinder the oral absorption of peptides and protein drugs, the characteristics, synthesis, surface modification methods, and some recent advances of mesoporous silica, hoping to provide new ideas for the application of mesoporous silica to oral delivery of peptide and protein drugs.

Key Words: polypeptide; protein; mesoporous silica; oral administration; research progress

随着生物技术的进步，越来越多的多肽和蛋白药物被成功应用于临床。由于蛋白质是生命的组成部分，作为药物时比小分子药物具有更高的选择性、更明确的作用机制和更小的不良反应。但多肽和蛋白药物目前多采用胃肠外给药，往往使得患者依从性差，且带来安全性风险[1]。因为服用方便、患者依从性高，口服给药一直是首选的给药途径。然而，胃肠道环境对蛋白药物的口服给药带来了诸多挑战。多肽以及蛋白质对胃肠道酶的抵抗性低，在极端 pH 条件下易失活，且因相对分子质量大而难以穿透胃肠道屏障，使得口服递送十分困难。尽管如此，目前已有一些多肽药物成功实现了口服递送，获批上市。例如，2019 年 FDA 批准了口服胰高血糖素样肽 -1 受体激动药（glucagon-like peptide-1 receptor agonist，GLP-1 RA）索马鲁肽（商品名 Rybelsus）上

收稿日期： 2023-12-14
作者简介： 胡清源（1998—），男，硕士研究生，专业方向：新型给药系统。
通信作者： 何　军（1976—），男，研究员，博士生导师，从事新型给药系统的研究。
E-mail：chinaynhe@163.com

市。为了提高口服利用率，该产品采用了从 *N*- 乙酰化 α- 氨基酸库（Eligen® 技术平台）中筛选出的对索马鲁肽具有促透效果的小分子吸收促进剂，即 *N*-[8-(2- 羟基苯甲酰基）氨基］辛酸钠［sodium *N*-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate (SNAC)]；SNAC 可使局部 pH 值升高，防止低 pH 值下的酶降解，并且可使索马鲁肽单体化，改善细胞膜流动性，从而促进多肽的吸收 [2]。2020 年，FDA 批准了口服奥曲肽（商品名 Mycapssa）上市，其通过美国 Chiasma 公司开发的瞬时渗透增强剂（TPE® 技术）实现口服递送。原理是使用中链脂肪酸盐作为渗透促进剂，可短暂打开胞间紧密连接（tight junctions，TJs），促进多肽的细胞旁路转运 [3]。

介孔二氧化硅纳米粒（mesoporous silica nanoparticles，MSN）具有易修饰性、高生物相容性以及化学稳定性，且 MSN 在孔隙率、孔径、孔形态以及颗粒大小和形态等方面均具有可调性 [4]。MSN 可在温和的条件下合成，且表面积、粒度、孔径和孔体积可控，易于工业化生产。更重要的是，MSN 可在水介质中降解，随后形成的硅酸可通过尿液从肾脏清除 [5]。因此，MSN 在多肽和蛋白药物递送方面极具潜力。

本文介绍了多肽和蛋白质口服递送的障碍，介孔二氧化硅的特性、制备方法、表面修饰方法，以及近年来取得的一些进展，以期为介孔二氧化硅用于口服递送多肽和蛋白药物提供新思路。

1 多肽和蛋白药物口服递送的生理挑战

1.1 pH 及酶屏障

胃肠道系统的 pH 条件苛刻、多变，且具有各种酶、微生物以及物理屏障 [6]，不利于多肽或蛋白药物的递送。多肽或蛋白药物在口服给药过程中，首先面临的是胃部酸性 pH 环境的挑战，较低的 pH 值（1 ～ 2.5）可使其折叠的空间结构展开而失去活性，并遭到胃蛋白酶的降解。当多肽或蛋白药物进入小肠时，pH 值升至 7 左右，且肠黏膜分泌的蛋白水解酶，包括胰蛋白酶、羧肽酶和许多二肽酶和氨基肽酶等，会降解残留的肽 [7]。并且研究 [8] 表明，大分子肽（如胰高血糖素）比小分子肽（如奥曲肽等）更易被胃酶及肠酶降解。

1.2 黏液层屏障

如图 1 所示，胃肠道上皮有 1 层主要由杯状细胞产生的糖基黏蛋白通过二硫键、钙交联和氢键相互作用形成的聚合物网络（黏液层）[9]。这种聚合物网络外部较为松散，并且不断更新与流动，产生类似于筛网的作用，阻碍大分子通过；然而其内部的更新速度较慢，适合药物黏附并促进吸收 [10]。此外，由于丝氨酸的糖基化以及苏氨酸和脯氨酸的存在，使得黏蛋白表现出电负性，可通过静电作用捕获带正电或呈电中性的颗粒，从而阻碍吸收 [11]。多肽和蛋白质包含带有氨基和羧基的氨基酸，容易被黏液层捕获。通过改变 MSN 的表面电荷和表面形态，可使其具有携带多肽和蛋白药物穿透黏液层的潜力 [12]。

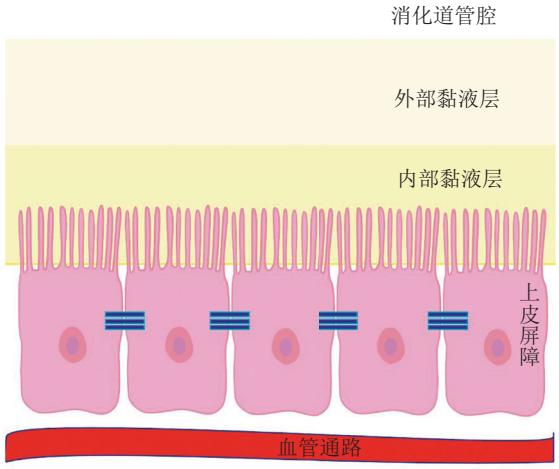


图 1 胃肠道中黏液层的示意图

Fig.1 Schematic Diagram of the Mucous Layer in the Gastrointestinal Tract

1.3 上皮屏障

处于黏液下层的上皮细胞也是口服递送多肽蛋白药物的一大障碍。上皮屏障是机体抵御外来侵入的重要物理屏障，主要由肠细胞、分泌黏液的杯状细胞、起转运作用的膜上皮细胞（membranouse epithelial cell，以下简称 M 细胞）和分泌酶的帕内特细胞组成。药物穿过肠上皮主要有 2 种途径（图 2）：①跨细胞途径，可分为受体介导转运、吸附介导转运与被动转运；②细胞旁途径。亲脂性小分子以及

大部分药物穿过上皮屏障主要依赖跨细胞途径，而一些亲水性小分子则主要依赖细胞旁途径。上皮细胞之间会形成紧密连接而阻碍细胞旁途径[13]，且细胞旁空间所占面积不到黏膜总面积的1%，药物必须在其打开的瞬间穿过[14]。然而即便在细胞旁空间完全打开的状态下，其通道宽度仍小于20 nm。因此，即便加入了瞬时渗透增强剂，大分子的口服生物利用度依旧较低[6]。另外，虽然促渗透剂可克服黏液屏障，帮助药物渗透，但同时可能增加细菌侵入的风险。而对于跨细胞途径，药物的膜穿透性与其相对分子质量的大小相关，相对分子质量大的多肽或蛋白药物的膜穿透性较差[1]。现已有多种策略用于改善多肽或蛋白药物的膜穿透性。例如，有研究[15]采用脱氧胆酸修饰的MSN递送辅酶Q_{10}，原理是利用胆盐转运受体介导的跨细胞转运途径。此外，M细胞虽可通过内吞作用将肠道内的抗原、颗粒等转运到相应的淋巴组织，但M细胞在肠道内的占比不足1%[16]，对增加药物口服利用度的贡献有限。因此，仍需要建立新的多肽或蛋白药物递送策略以突破上皮屏障。

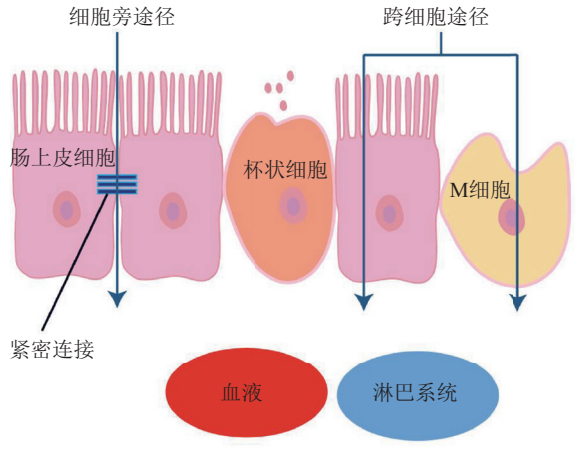


图2　通过上皮屏障的吸收机制

Fig.2　The Absorption Mechanism through the Epithelial Barrier

2　介孔二氧化硅的特性

2.1　粒径

MSN的粒径与其穿透肠上皮细胞的能力有密切关联。LAMSON等[17]研究了粒径为20～200 nm的MSN对于肠上皮细胞单层渗透性的影响，结果表明粒径为50 nm的MSN改善大分子渗透性的能力较强，而粒径为20 nm的颗粒难以在模拟黏液中扩散。WANG等[18]研究了MSN粒径及表面修饰对纳米颗粒吸收、跨膜转运和口服生物利用度的影响。首先制备了3种MSN，粒径分别为100、250和480 nm，并分别与聚乙烯亚胺包覆的碳量子点（polyethylenimine-coated carbondots，PCD）偶联，最后包覆PEG以改善黏膜渗透性。结果显示，粒径为250 nm的制品（MSN@PCD@PEG）具有较高的跨上皮屏障转运和口服生物利用度；但粒径小的MSN发生药物泄漏的风险更高。在各种上皮细胞模型中，MSN均表现出粒径依赖性的内吞作用，通常粒径越小、内吞作用越强[19]。综上所述，MSN的粒径与其穿透胃肠道屏障的作用相关，且50～200 nm可能是作为口服递送载体的合适粒径。

2.2　孔径

孔径和孔容是搭载和释放药物的关键点。具有微孔（<2 nm）的颗粒往往表现出较高的吸附潜力，也能更好地避免被酶降解。但大分子多肽或蛋白药物的水动力直径往往大于颗粒的微孔孔径，使得微孔颗粒难以负载多肽与蛋白药物。介孔二氧化硅具有更大的药物负载性能和灵活的表面功能化特性，载药能力更优越[20]，且其孔径达到2～50 nm，适于负载多肽和蛋白药物。CHEN等[21]制备了5 nm孔径的MSN用于递送艾塞那肽，载药量达到15%，可实现14 d的体外释放。另一项研究[22]采用了10 nm孔径的树枝状MSN负载艾塞那肽，载药量提高到35%，但体外释放出现了突释现象，揭示了过大孔径的潜在弊端。虽然MSN的孔径可能会影响释放行为，但可以通过适当的表面修饰来调节。例如门控释放，即先将药物包裹在MSN内部，然后封堵孔道，给药后被封装药物的释放由内源性（如pH值）[23]或外源性（如光、超声）[24—25]刺激触发。

2.3　形态

MSN具有多种形态，如棒形[26]、立方形[27]、树枝状[28]及中空状[29]。在ZHAO等[30]的研究

中，球形颗粒经粪便排出的速度较快，而长条形颗粒则具有较长的半衰期以及较高的生物利用度。此外，DI 等[31]的研究说明，颗粒的流体力学会影响巨噬细胞的吞噬作用，通常球形颗粒更易被内吞。CHAMPION 等[32]提出了另一种假说，即内吞作用与颗粒和细胞接触部分的曲率相关，若颗粒从曲率较高的一侧侵入，则易被内吞，反之则不易。综上所述，长条形颗粒可能适合缓释以及长循环，而球形颗粒则更易被内吞。

2.4 表面电性

MSN 因其表面富含硅醇基而易于修饰各种基团。由于黏液层带负电荷，带负电的颗粒易于穿过黏液层，而带正电的颗粒易被黏液层捕获而难以渗透[33]。因此，可将多肽或蛋白药物负载在亲水性、电中性的颗粒中以穿透黏液层、逃避捕获。然而，上皮摄取却需要颗粒带正电且具备疏水性。为了有效通过黏液层和上皮屏障，表面电荷在黏膜扩散和渗透时可由负向正转变的电荷反转颗粒被开发用于药物递送[34]。WANG 等[18]制备的 MSN@PCD@PEG，与未修饰的 MSN 相比，具有较高的上皮转运效率和生物利用度。ZHANG 等[35]采用带负电荷的琥珀酸酐和带正电荷的细胞穿膜肽（cell penetrating peptide，CPP5）修饰 MSN，并模拟病毒表面，构建了负载胰岛素的递送体系，所得制品可有效穿透黏液层并通过肠上皮屏障。GAO 等[36]采用脱氧胆酸修饰 MSN，并涂覆十二烷基磺基甜菜碱，用于递送胰岛素。结果表明两性离子涂层相较于包被磷脂酰胆碱（DLPC）或泊洛沙姆（Pluronic P123），可提高 MSN 的黏液穿透能力，并显著提高细胞摄取。

2.5 小结

将上述可调节 MSN 渗透性能的参数汇总如图 3 所示。

3 功能化介孔二氧化硅的主要合成路线

3.1 介孔二氧化硅的合成

MSN 的合成基本都是基于 Stöber 法（溶胶凝胶法），即以弱酸或弱碱为催化剂，在水和乙醇中使正硅酸四乙酯（tetraethyl orthosilicate，TEOS）或其他硅酸盐如正硅酸四甲酯（tetramethoxysilane，

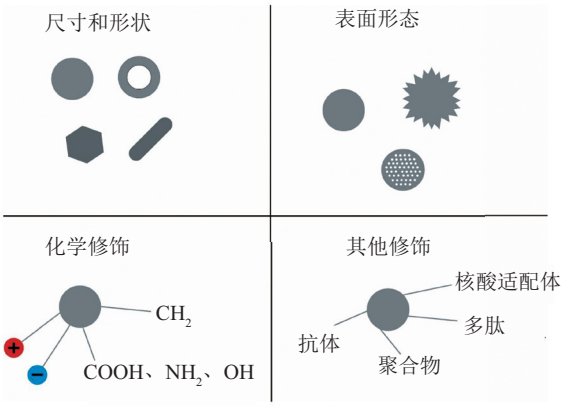


图 3 影响介孔二氧化硅渗透性的各种可调参数

Fig.3 Various Adjustable Parameters Affecting the Permeability of Mesoporous Silica

TMOS）发生缩合、水解。以此法为基础，加入软模板，如表面活性剂十六烷基三甲基溴化铵（hexadecyl trimethyl ammonium bromide，CTAB）[37]，或加入硬模板，如聚合物[38]、碳基[39]和金属氧化物等，可调控 MSN 的形态、孔径等。其中，以表面活性剂为模板是较常用的方法。例如，CTAB 可形成椭圆形胶束，其疏水性的尾部组成胶束的内核。向其中加入 TEOS 后，TEOS 可溶解于疏水性内核，使胶束扩大，导致胶束形状转变为球形。随后加入乙醇使 TEOS 水解，所产生的带负电荷的 TEOS 水解单体将通过静电作用被吸附在带正电荷的 CTAB 胶束上。当疏水性内核中的 TEOS 完全消耗后，胶束收缩，尺寸变小，并且胶束周围形成硅壳；邻近的胶束相互聚集，使颗粒生长形成介孔结构[40]（图 4）。最后，通过回流萃取或煅烧法去除模板、暴露孔道，即得 MSN。

也有其他方法被用于合成二氧化硅纳米颗粒。如微乳液法，以 O/W 型纳米液滴（正胶束）或 W/O 型纳米液滴（反胶束）作为反应介质，通过水解和缩合反应形成二氧化硅纳米颗粒[41—42]。为了制备大孔径的二氧化硅，XU 等[42]使用氯苯作为扩孔剂，TEOS 为硅源，十六烷基三甲基氯化铵（hexadecyltrimethyl-ammonium chloride，CTAC）为模板合成了孔径 45 nm、粒径 200 nm 的树枝状介孔二氧化硅。YANG 等[37]以 TEOS 与 1,2-二（三乙氧基甲硅烷基）乙烷为硅源，

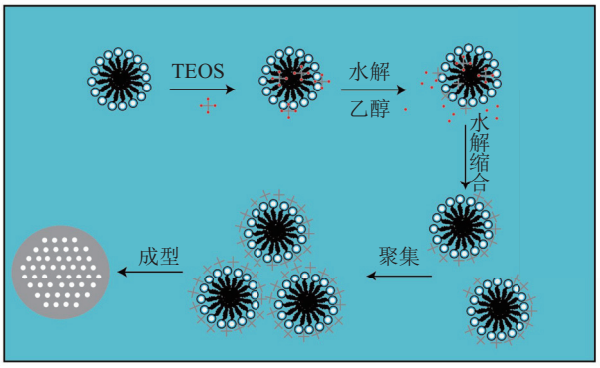


图 4　以胶束为模板合成介孔二氧化硅的膨胀和收缩机制

Fig.4　Expansion and Contraction Mechanism of Mesoporous Silica Synthesized with Micelles as Templates

CTAB 和水杨酸钠为结构导向剂，制备了孔径 16 nm、粒径 200 nm 的树枝状介孔二氧化硅。

3.2　介孔二氧化硅的表面功能化修饰

为了使 MSN 成功递送药物穿过上皮屏障，可考虑在 MSN 表面引入一些基团，使其具有刺激响应性。下面列举了一些表面功能化修饰的案例。

3.2.1　氧化还原响应性修饰

细胞中存在多种天然氧化还原系统。谷胱甘肽（glutathione，GSH）是一种含 γ- 酰胺键和巯基的三肽，可将二硫键还原为硫醇。利用该机制可在 MSN 上搭载氧化还原响应性门控系统。CHEN 等 [43] 将 β- 环糊精（β-cyclodextrin，β-CD）通过二硫键修饰在 MSN 的表面；该 MSN 被细胞摄取后，二硫键被细胞中的 GSH 还原，释放 β-CD，继而打开孔道、释放药物。用二硒键也能达到类似的效果。SHAO 等 [44] 将二硒键引入 MSN 的框架中，该载体能在细胞氧化还原条件中崩解而释放药物。

3.2.2　pH 响应性修饰

胃肠道特有的 pH 梯度使得 pH 响应性载体系统十分适合口服递送药物，从而提高生物利用度。QU 等 [45] 采用 pH 响应性聚合物 Eudragit S100 涂覆氨基功能化的 MSN，使其具有仅在结肠（pH>7）中释放的特性。有研究 [46] 将甲基丙烯酸共聚物涂敷在 MSN 的表面，以阻止药物在胃液中的释放。相较于未涂敷的 MSN，该涂敷 MSN 提高了药物在肠液中的溶解速率。

3.2.3　酶响应性修饰

有研究 [47] 采用透明质酸包覆氨基化 MSN，所得制品可响应体内透明质酸酶的刺激，释放药物。另有研究 [48] 在 MSN 表面接枝偶氮衍生物，利用结肠中存在的偶氮还原酶响应性释放药物。

3.2.4　光响应性修饰

光响应性系统可以响应特定波长的光源，从而实现药物释放。偶氮苯是一种光敏性分子，在波长为 351 nm 的紫外线照射下，能从反式构型异构化为不太稳定的顺式构型。LIU 等 [49] 使用偶氮苯基团修饰 MSN，所得制品经近红外光（near infrared，NIR）照射后可从孔道中释出药物。相似的，HU 等 [50] 使用紫罗碱官能化的顺磁性氧化铁纳米颗粒连接偶氮苯官能化的中空介孔二氧化硅核，获得的光响应性载体可在紫外线照射下释放药物。金纳米粒具有等离子体特性，并能将 NIR 辐射能量高效转化为热能。CHANG 等 [51] 使用金纳米棒包裹 MSN，并用 DNA 双链修饰其表面，开发了一种 NIR 响应性的寡核苷酸门控系统来进行细胞内药物递送。该制品在 NIR 照射条件下，通过金纳米棒的光热转换使双链 DNA 受热解旋，最终打开孔道释放药物。

3.2.5　磁响应性修饰

相比于传统材料，磁性 MSN 可在外界磁场干预的条件下，在靶点聚集而实现靶向给药。XUAN 等 [52] 用红细胞膜包裹磁性 MSN，所得制品可避免免疫清除，并在磁场诱导下实现在肿瘤中的高积聚。SANCHEZ-SALCEDO 等 [53] 用聚乙烯亚胺包覆磁性介孔二氧化硅纳米粒（Fe_3O_4@SiO_2），然后通过控制外部振荡磁场（oscillatory magnetic field，OMF）可靶向释放药物。

3.2.6　超声响应性修饰

超声具有无创性、深层组织穿透性和可控性等优点，还可提高药物从聚合物基质中释出的速率。PARIS 等 [54] 通过将热响应性和超声响应性的共聚物接枝到 MSN 表面，开发了一种超声响应性的混合亲水性 MSN 载体，所得制品暴露于高频超声时能够诱导药物释放。AMIN 等 [55] 设计了填充超声响应性材

料的全氟辛烷，并与用脂质包裹的 MSN 组成载药系统，用于在靶点触发药物释放。同时，该体系能避免过早释药，且超声的机械和热效应可导致全氟辛烷转化为能够破坏脂质层的气体形式，从而促进药物的释放和渗透。

3.2.7 其他响应性修饰

除上述修饰以外，还有很多刺激响应性修饰方法。如葡萄糖响应性 [56]、ATP 响应性 [57]。现在许多研究将多种刺激响应性修饰联合使用，与单一刺激响应系统相比，展现出更好的靶向递送效率，还可以更好地控制药物释放。

4 总结与展望

近几年，用于口服递送多肽和蛋白药物的纳米载体的相关研究日益增多。与其他纳米载体相比，基于 MSN 的载体展现了独特的优势，能通过表面修饰克服口服多肽或蛋白药物面临的 4 个主要屏障（pH 屏障、酶屏障、黏液屏障和上皮屏障）。表 1 总结了已报道的用于递送多肽及蛋白药物的 MSN 系统。

MSN 稳定性良好，具有可调控的粒径、孔径、形态，以及可修饰的表面硅醇基，适于作为大分子物质的储库，高效递送多肽或蛋白药物，有效解决了多肽及蛋白质分子难以口服吸收的难题，提高了药物的生物利用度。但基于 MSN 的多肽或蛋白药物递送体系也面临一些困境。例如，仅靠 MSN 将酶稳定性、黏液渗透性和吸收增强性等特性结合在一起十分困难，即使成功，其复杂的组分也难以大批量生产，难以维持长时间的稳定性，最终导致理论研究与临床实际无法相结合。未来需要更深入地研究 MSN 和药物如何相互作用以及肠道渗透机制，以更好地设计、改进载体。此外，可尝试更有效地组合已经成熟的辅料和佐剂，通过引入具有特定功能的辅料（如细胞穿透肽、渗透增强剂等），在提高其口服递送多肽或蛋白药物生物利用度的同时降低工业化生产难度。

表 1 用于递送多肽及蛋白质药物的介孔二氧化硅纳米系统

Tab.1 Mesoporous Silica Nanosystem for Delivering Peptide and Protein Drugs

粒径 /nm	修饰方式	药物	结论
50 ～ 200	羧基、氨基化	胰岛素	带负电荷的小尺寸（50 nm）颗粒，能增强胰岛素的肠渗透 [17]
60	氨基、表面粗糙化	胰岛素	阴离子颗粒可以改善胰岛素在 Caco-2 细胞单层模型中的转运 [58]
100	与琥珀酰化 β- 乳球蛋白压片	胰岛素	pH 响应性片剂，可保护胰岛素免于在胃中过早释放 / 降解，并介导胰岛素渗透肠细胞膜 [23]
180 ～ 250	海藻酸接枝 3- 氨基苯硼酸（alginate-*g*-3-aminophenylboronic acid，ALG-*g*-APBA）、壳聚糖接枝 4- 羧基苯硼酸（chitosan-*g*-3-fluoro-4-carboxyphenylboronic acid，CS-*g*-FPBA）改性，再交联硼酸酯形成聚电解质复合物	胰岛素	修饰的 MSN 具有良好的 pH 稳定性和葡萄糖响应性 [59]
100 ～ 150	氨基、羧基化，以及 CPP5	胰岛素	促进胰岛素细胞摄取，促进 Caco-2 细胞单层模型中的转运，提高在小鼠体内的生物利用度 [35]
150、2 000、3 000	脱氧胆酸修饰、十二烷基磺基甜菜碱包覆	胰岛素	两性离子涂层赋予 MSN 更好的黏液穿透、被细胞摄取能力，增加所有肠段对负荷胰岛素的吸收 [36]
200 ～ 300	PLA-PEG 改性，以及 CPP5	胰岛素	促进细胞摄取、抵抗黏液捕获 [60]
77	聚酰胺 - 胺改性，壳聚糖、明胶包覆	胰岛素	实现高负载、防止在体外模拟液体中降解，长时间降低血糖水平 [61]
200	氨基化	白介素 -22（IL-22）	树枝状聚合物对 IL-22 的负载能力提高，并使 IL-22 对 Caco-2 细胞单层模型的渗透性提高，保留了细胞因子功能 [62]
170	氨基化	阻断融合肽（VIR-576）	实现高肽负载，长循环，与竞争性蛋白质吸附相结合，提高了肽的释放速率 [63]
170	氨基化	免疫球蛋白 G（IgG）、β- 半乳糖苷酶	负载能力增强，提高了细胞对阳离子基团的摄取性能，并保留蛋白活性 [64]
180	氨基化、羧基化、磷酸化，壳聚糖包被	艾塞那肽	实现高负载，突释减少，对 Transwell 模型的渗透性改善 [22]
300	Eudragit L100 包被	GLP-1	pH 响应性 [65]

参考文献：

[1] HADDADZADEGAN S, DORKOOSH F, BERNKOP-SCHNÜRCH A. Oral delivery of therapeutic peptides and proteins: technology landscape of lipid-based nanocarriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **182**: 114097.

[2] BUCKLEY S T, BKDAL T A, VEGGE A, *et al*. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist [J]. *Sci Transl Med*, 2018, **10**(467): eaar7047.

[3] BRAYDEN D J, MAHER S. Transient Permeation Enhancer® (TPE®) technology for oral delivery of octreotide: a technological evaluation [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(10): 1501-1512.

[4] XU C, CAO Y X, LEI C, *et al*. Polymer-mesoporous silica nanoparticle core-shell nanofibers as a dual-drug-delivery system for guided tissue regeneration [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2020, **3**(2): 1457-1467.

[5] CROISSANT J G, FATIEIEV Y, KHASHAB N M. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles [J]. *Adv Mater*, 2017, **29**(9): 1604634.

[6] ZHU Q G, CHEN Z J, PAUL P K, *et al*. Oral delivery of proteins and peptides: challenges, status quo and future perspectives [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(8): 2416-2448.

[7] LUNDQUIST P, ARTURSSON P. Oral absorption of peptides and nanoparticles across the human intestine: opportunities, limitations and studies in human tissues [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, **106**(Pt B): 256-276.

[8] HAN Y, GAO Z G, CHEN L Q, *et al*. Multifunctional oral delivery systems for enhanced bioavailability of therapeutic peptides/proteins [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, **9**(5): 902-922.

[9] BANSIL R, TURNER B S. The biology of mucus: composition, synthesis and organization [J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2018, **124**: 3-15.

[10] JOHANSSON M E V, LARSSON J M H, HANSSON G C. The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, **108**(11): 4659-4665.

[11] ENSIGN L M, CONE R, HANES J. Oral drug delivery with polymeric nanoparticles: the gastrointestinal mucus barriers [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(6): 557-570.

[12] ZHOU W C, LI B, MIN R T, *et al*. Mucus-penetrating dendritic mesoporous silica nanoparticle loading drug nanocrystal clusters to enhance permeation and intestinal absorption [J]. *Biomater Sci*, 2023, **11**(3): 1013-1030.

[13] HOMAYUN B, LIN X T, CHOI H J. Challenges and recent progress in oral drug delivery systems for biopharmaceuticals [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(3): 129.

[14] BRAYDEN D J, HILL T A, FAIRLIE D P, *et al*. Systemic delivery of peptides by the oral route: formulation and medicinal chemistry approaches [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **157**: 2-36.

[15] YANG S Y, NIU Y K, LI S Q, *et al*. TPGS and Doca dual-modified mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers enhance the efficient delivery and *in vivo* absorption of coenzyme Q_{10} [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, **81**: 104243.

[16] SINGH B, MAHARJAN S, JIANG T, *et al*. Combinatorial approach of antigen delivery using M cell-homing peptide and mucoadhesive vehicle to enhance the efficacy of oral vaccine [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(11): 3816-3828.

[17] LAMSON N G, BERGER A, FEIN K C, *et al*. Anionic nanoparticles enable the oral delivery of proteins by enhancing intestinal permeability [J]. *Nat Biomed Eng*, 2020, **4**(1): 84-96.

[18] WANG Y, CUI Y, ZHAO Y T, *et al*. Effects of surface modification and size on oral drug delivery of mesoporous silica formulation [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2018, **513**: 736-747.

[19] BANERJEE A, QI J P, GOGOI R, *et al*. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery [J]. *J Control Release*, 2016, **238**: 176-185.

[20] ANIRUDHAN T S, NAIR A S. Temperature and ultrasound sensitive gatekeepers for the controlled release of chemotherapeutic drugs from mesoporous silica nanoparticles [J]. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(3): 428-439.

[21] CHEN C W, ZHENG H Y, XU J J, *et al*. Sustained-release study on Exenatide loaded into mesoporous silica nanoparticles: *in vitro* characterization and *in vivo* evaluation [J]. *Daru*, 2017, **25**(1): 20.

[22] ABEER M M, MEKA A K, PUJARA N, *et al*. Rationally designed dendritic silica nanoparticles for oral delivery of Exenatide [J]. *Pharmaceutics*, 2019, **11**(8): 418.

[23] JUÈRE E, CAILLARD R, MARKO D, *et al*. Smart protein-based formulation of dendritic mesoporous silica nanoparticles: toward oral delivery of insulin [J]. *Chemistry*, 2020, **26**(23):

5195-5199.

[24] SONG X Y, LUAN M X, ZHANG W Y, *et al*. Moderate-intensity ultrasound-triggered on-demand analgesia nanoplatforms for postoperative pain management [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, **17**: 3177-3189.

[25] YU H N, LIU Y Q, ZHENG F, *et al*. Erianin-loaded photo-responsive dendrimer mesoporous silica nanoparticles: exploration of a psoriasis treatment method [J]. *Molecules*, 2022, **27**(19): 6328.

[26] YANG X H, PENG H, HAO Q L, *et al*. Nano-aromatic drugs based on mesoporous silica nanoparticles and bergamot essential oil for anti-depression [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2021, **17**(6): 1242-1248.

[27] BORCĂNESCU S, POPA A, VERDEȘ O, *et al*. Functionalized ordered mesoporous MCM-48 silica: synthesis, characterization and adsorbent for CO_2 capture [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(12): 10345.

[28] XU C, LEI C, WANG Y, *et al*. Dendritic mesoporous nanoparticles: structure, synthesis and properties [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, **61**(12): e202112752.

[29] WU M Y, CHEN Y, ZHANG L X, *et al*. A salt-assisted acid etching strategy for hollow mesoporous silica/organosilica for pH-responsive drug and gene co-delivery [J]. *J Mater Chem B*, 2015, **3**(5): 766-775.

[30] ZHAO Y T, WANG Y, RAN F, *et al*. A comparison between sphere and rod nanoparticles regarding their *in vivo* biological behavior and pharmacokinetics [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 4131.

[31] DI J W, GAO X, DU Y M, *et al*. Size, shape, charge and "stealthy" surface: carrier properties affect the drug circulation time *in vivo* [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, **16**(4): 444-458.

[32] CHAMPION J A, MITRAGOTRI S. Role of target geometry in phagocytosis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**(13): 4930-4934.

[33] BANNUNAH A M, VLLASALIU D, LORD J, *et al*. Mechanisms of nanoparticle internalization and transport across an intestinal epithelial cell model: effect of size and surface charge [J]. *Mol Pharm*, 2014, **11**(12): 4363-4373.

[34] VERMA A, STELLACCI F. Effect of surface properties on nanoparticle-cell interactions [J]. *Small*, 2010, **6**(1): 12-21.

[35] 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.

[36] GAO Y K, HE Y, ZHANG H T, *et al*. Zwitterion-functionalized mesoporous silica nanoparticles for enhancing oral delivery of protein drugs by overcoming multiple gastrointestinal barriers [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2021, **582**(Pt A): 364-375.

[37] YANG Y N, BERNARDI S, SONG H, *et al*. Anion assisted synthesis of large pore hollow dendritic mesoporous organosilica nanoparticles: understanding the composition gradient [J]. *Chem Mater*, 2016, **28**(3): 704-707.

[38] SHE X D, CHEN L J, VELLEMAN L, *et al*. Fabrication of high specificity hollow mesoporous silica nanoparticles assisted by Eudragit for targeted drug delivery [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, **445**: 151-160.

[39] YU X W, LIU T, LIN R. Development and characterization of a glimepiride-loaded gelatin-coated mesoporous hollow silica nanoparticle formulation and evaluation of its hypoglycemic effect on type-2 diabetes model rats [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2020, **18**(8): 369-378.

[40] MARINHEIRO D, MARTEL F, FERREIRA B J M L, *et al*. Silica-based nanomaterials for diabetes mellitus treatment [J]. *Bioengineering* (Basel), 2022, **10**(1): 40.

[41] SHEN D K, YANG J P, LI X M, *et al*. Biphase stratification approach to three-dimensional dendritic biodegradable mesoporous silica nanospheres [J]. *Nano Lett*, 2014, **14**(2): 923-932.

[42] XU C, YU M H, NOONAN O, *et al*. Core-cone structured monodispersed mesoporous silica nanoparticles with ultra-large cavity for protein delivery [J]. *Small*, 2015, **11**(44): 5949-5955.

[43] CHEN Z Y, WAN L H, YUAN Y, *et al*. pH/GSH-dual-sensitive hollow mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for targeted cancer therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, **6**(6): 3375-3387.

[44] SHAO D, LI M Q, WANG Z, *et al*. Bioinspired diselenide-bridged mesoporous silica nanoparticles for dual-responsive protein delivery [J]. *Adv Mater*, 2018: e1801198.

[45] QU Z, WONG K Y, MONIRUZZAMAN M, *et al*. One-pot synthesis of pH-responsive Eudragit-mesoporous silica nanocomposites enable colonic delivery of glucocorticoids for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Adv Ther*, 2021, **4**(2): 2000165.

[46] NIU X, WANG X M, NIU B Y, *et al*. Costunolide loaded in pH-responsive mesoporous silica nanoparticles for increased

stability and an enhanced anti-fibrotic effect [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, **14**(10): 951.

[47] GHOSH S, DUTTA S, SARKAR A, *et al*. Targeted delivery of curcumin in breast cancer cells via hyaluronic acid modified mesoporous silica nanoparticle to enhance anticancer efficiency [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, **197**: 111404.

[48] FERRI D, GAVIÑA P, PARRA M, *et al*. Mesoporous silica microparticles gated with a bulky azo derivative for the controlled release of dyes/drugs in colon [J]. *R Soc Open Sci*, 2018, **5**(8): 180873.

[49] LIU J A, BU W B, PAN L M, *et al*. NIR-triggered anticancer drug delivery by upconverting nanoparticles with integrated azobenzene-modified mesoporous silica [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2013, **52**(16): 4375-4379.

[50] HU C, WEST K R, SCHERMAN O A. Hollow mesoporous raspberry-like colloids with removable caps as photoresponsive nanocontainers [J]. *Nanoscale*, 2016, **8**(15): 7840-7844.

[51] CHANG Y T, LIAO P Y, SHEU H S, *et al*. Near-infrared light-responsive intracellular drug and siRNA release using Au nanoensembles with oligonucleotide-capped silica shell [J]. *Adv Mater*, 2012, **24**(25): 3309-3314.

[52] XUAN M J, SHAO J X, ZHAO J, *et al*. Magnetic mesoporous silica nanoparticles cloaked by red blood cell membranes: applications in cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, **57**(21): 6049-6053.

[53] SANCHEZ-SALCEDO S, VALLET-REGÍ M, SHAHIN S A, *et al*. Mesoporous core-shell silica nanoparticles with anti-fouling properties for ovarian cancer therapy [J]. *Chem Eng J*, 2018, **340**: 114-124.

[54] PARIS J L, VILLAVERDE G, CABAÑAS M V, *et al*. From proof-of-concept material to PEGylated and modularly targeted ultrasound-responsive mesoporous silica nanoparticles [J]. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(18): 2785-2794.

[55] AMIN M U, ALI S, TARIQ I, *et al*. Ultrasound-responsive smart drug delivery system of lipid coated mesoporous silica nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(9): 1396.

[56] FU Y, LIU P, CHEN M, *et al*. On-demand transdermal insulin delivery system for type 1 diabetes therapy with no hypoglycemia risks [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, **605**: 582-591.

[57] BAGHERI E, ALIBOLANDI M, ABNOUS K, *et al*. Targeted delivery and controlled release of doxorubicin to cancer cells by smart ATP-responsive Y-shaped DNA structure-capped mesoporous silica nanoparticles [J]. *J Mater Chem B*, 2021, **9**(5): 1351-1363.

[58] CAO Y X, JANJUA T I, QU Z, *et al*. Virus-like silica nanoparticles enhance macromolecule permeation *in vivo* [J]. *Biomater Sci*, 2023, **11**(13): 4508-4521.

[59] QIN T T, YAN L B, WANG X, *et al*. Glucose-responsive polyelectrolyte complexes based on dendritic mesoporous silica for oral insulin delivery [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(7): 226.

[60] TAN X Y, YIN N, LIU Z X, *et al*. Hydrophilic and electroneutral nanoparticles to overcome mucus trapping and enhance oral delivery of insulin [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(9): 3177-3191.

[61] ESMAEILI A, MOUSAVI S N. Synthesis of a novel structure for the oral delivery of insulin and the study of its effect on diabetic rats [J]. *Life Sci*, 2017, **186**: 43-49.

[62] ELSHAER D, MONIRUZZAMAN M, ONG Y T, *et al*. Facile synthesis of dendrimer like mesoporous silica nanoparticles to enhance targeted delivery of interleukin-22 [J]. *Biomater Sci*, 2021, **9**(22): 7402-7411.

[63] BRAUN K, STÜRZEL C M, KIRCHHOFF F, *et al*. *In vitro* evaluation of a peptide-mesoporous silica nanoparticle drug release system against HIV-1 [J]. *Inorganics*, 2020, **8**(7): 42.

[64] MEKA A K, ABBARAJU P L, SONG H, *et al*. A vesicle supra-assembly approach to synthesize amine-functionalized hollow dendritic mesoporous silica nanospheres for protein delivery [J]. *Small*, 2016, **12**(37): 5169-5177.

[65] QU W, LI Y, HOVGAARD L, *et al*. A silica-based pH-sensitive nanomatrix system improves the oral absorption and efficacy of incretin hormone glucagon-like peptide-1 [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, **7**: 4983-4994.