

苯硼酸类糖敏感材料在胰岛素控释系统中的应用

李 丹¹, 付 免², 钱 海^{2*}, 黄文龙^{2**}(¹国家食品药品监督管理局药品审评中心, 北京 100038; ²中国药科大学新药研究中心, 南京 210009)

摘 要 近年来, 葡萄糖敏感材料因在糖尿病治疗领域中的潜在应用而受到广泛关注, 其中基于苯硼酸(PBA)的糖敏感材料因其稳定性、可持续响应等优点被广泛应用于自调节胰岛素控释系统中。本文主要综述了近年来基于苯硼酸的葡萄糖敏感微/纳米凝胶、自组装胶束、囊泡以及纳米粒的研究进展, 并简要介绍了这些材料的制备方法。相信随着苯硼酸类糖敏感材料性能的不断优化, 它将更加适合应用于胰岛素控释系统中。

关键词 苯硼酸; 糖敏感; 胰岛素; 控释系统

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2017)03-0259-09

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20170302

引用本文 李丹, 付免, 钱海, 等. 苯硼酸类糖敏感材料在胰岛素控释系统中的应用[J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(3):259–267.
Cite this article as: LI Dan, FU Mian, QIAN Hai, et al. Phenylboronic acid-based glucose-responsive materials: synthesis and applications in insulin delivery[J]. J China Pharm Univ, 2017, 48(3):259–267.

Phenylboronic acid-based glucose-responsive materials: synthesis and applications in insulin delivery

LI Dan¹, FU Mian², QIAN Hai^{2*}, HUANG Wenlong^{2**}¹Center for Drug Evaluation, CFDA, Beijing 100038;²Center of Drug Discovery, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Glucose-sensitive materials have attracted much interest due to their potential application in diabetes treatment in recent years. Phenylboronic acid-based glucose-responsive polymers, which possess continuous glucose sensitivity and good stability, have been most widely used in self-regulated insulin delivery. This review covers the recent advances in PBA-functionalized nanogels (microgels), micelles, vesicles and nanoparticles. Synthesis and application of these nanomaterials are discussed. With the development of PBA-regulated polymers, these nanomaterials will migrate from laboratory to clinical use in the near future.

Key words phenylboronic acid; glucose-sensitive; insulin; delivery system

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81673299, No. 81273376)

糖尿病是一种以长期高血糖为特征的代谢性疾病, 据国际糖尿病联盟报道, 2015 年全球糖尿病患者已高达 4.15 亿^[1], 成为继肿瘤和心血管疾病后又一危害公众健康的重大疾病^[2]。因此, 糖尿病的治疗受到社会广泛关注。但截至目前, 胰岛素仍是治疗 1 型和 2 型中晚期糖尿病的首选药物, 患者依靠每日皮下注射胰岛素控制血糖。但这种方

式存在许多问题包括: 1) 长期的皮下注射给患者造成很大痛苦, 可能造成注射部位皮下脂肪萎缩等; 2) 胰岛素注射过量造成低血糖、休克昏厥甚至危及患者生命^[3]。因此, 开发类似“人工胰岛”的闭环给药系统显得尤为重要。Ravain 等^[4]总结的构建自调节胰岛素给药系统的两种策略中, 对胰岛素本身进行修饰难度较大, 研究得较少; 制备葡萄

收稿日期 2016-10-27 通信作者 * Tel: 025-83271302 E-mail: qianhai24@163.com

** Tel: 025-83271302 E-mail: ydhuangwenlong@126.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 81673299, No. 81273376)

糖响应性材料用于胰岛素的递送则较为普遍。目前,基于葡萄糖响应性材料的自调节胰岛素控释系统主要有 3 种类型:基于伴刀豆球蛋白(Con A)的胰岛素控释系统、基于葡萄糖氧化酶(GOx)的胰岛素控释系统和基于苯硼酸(PBA)胰岛素控释系统。基于 GOx 和 Con A 的胰岛素控释体系由于存在蛋白质易变性失活、稳定性差等问题,其应用正逐步受到限制,而基于苯硼酸的体系更加稳定,同时易于修饰和改造,因而引起研究者的广泛关注。

苯硼酸是一种弱路易斯酸,其 pK_a 范围为

7.8~8.6。苯硼酸在水溶液中存在电离平衡,有带负电的亲水离子和不带电的疏水分子两种形式存在。带负电的苯硼酸离子易与含有邻二醇的物质(如葡萄糖)以可逆共价键的形式结合,形成更加亲水的结构(图 1)。因此,当环境中葡萄糖浓度升高时,带负电的苯硼酸离子不断与葡萄糖结合,平衡向右移动,苯硼酸由疏水转为亲水而表现出葡萄糖响应性^[5]。将苯硼酸的这一特性应用于胰岛素的控释可构建葡萄糖响应性的自调节胰岛素给药系统。

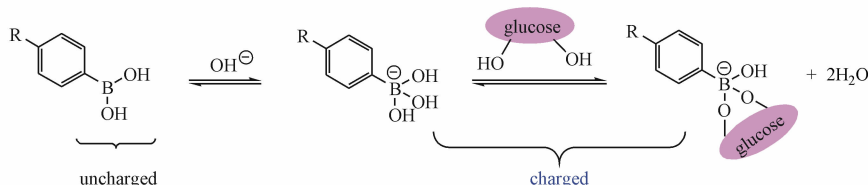


Figure 1 Glucose-dependent equilibria of phenylboronic acid (PBA)

但苯硼酸用于葡萄糖响应的胰岛素控释系统存在一个问题,即苯硼酸的 pK_a 高于生理条件的 pK_a 。在生理条件(pH 7.4)下,大部分苯硼酸都处于未电离状态,未电离的苯硼酸与葡萄糖的结合性很弱,导致生理条件下苯硼酸的葡萄糖响应性很低。为降低苯硼酸的 pK_a ,研究人员进行了许多尝试,如在苯环上引入强吸电子基(在硼酸的间位引入硝基或卤素,对位引入羧基等^[6]),邻位引入氨基或羟基等配位基团^[7]。Akira 等^[8]归纳总结了苯环上不同取代基对苯硼酸 pK_a 的影响(图 2),间硝基苯硼酸(8)及 3-氟-4-氨基酰基-苯硼酸衍生物(9)

pK_a 可达到 7.8 和 7.4 左右。但单纯的苯硼酸结构改造也存在一些问题:一是改构的苯硼酸合成难度大;二是苯硼酸及其衍生物的 pK_a 除了与其结构有关,还受水合作用等的影响,在胰岛素控释系统中的糖敏感性难以准确预测。因此,利用聚合物材料本身的特性降低苯硼酸衍生物的 pK_a 也不失为一种很好的方法。Wang 等^[9]在含有羧基的聚合物链上部分修饰苯硼酸,利用羧基和硼原子的配位作用降低苯硼酸的 pK_a 。随后,他们还利用聚糖和聚苯硼酸结合制备了一种更适合生理条件(pH 7.4)^[10-11]下响应的聚合物。

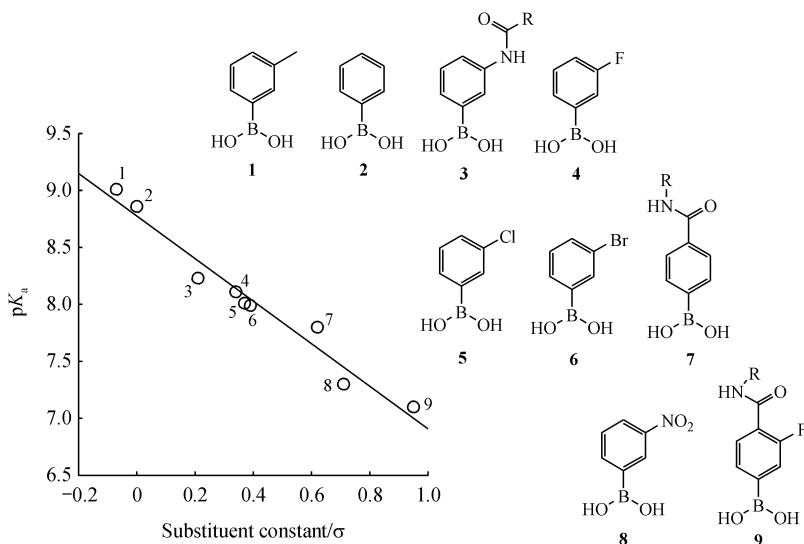


Figure 2 Linear relationship between substituent constant and pK_a value of PBA for various substituent structures^[8]

基于苯硼酸的葡萄糖敏感材料有多种制备方法,材料的微观结构也各有不同,包括共价键交联制备的微/纳米凝胶、嵌段共聚物自组装形成的胶束、囊泡以及杂化纳米粒等。本文主要综述了近年来基于苯硼酸的葡萄糖敏感微/纳米凝胶、自组装胶束、囊泡以及杂化纳米粒的研究进展,并简要介绍其制备方法,希望能对基于苯硼酸的胰岛素控释系统的研究有所启发。

1 共价交联的微/纳米凝胶

1.1 共价交联的微凝胶

共价交联水凝胶由于其良好的稳定性在药物载体领域得到了广泛应用。当应用于胰岛素控释系统时,水凝胶由于能够反复溶胀可达到反复开关释放胰岛素的目的。1994年,Kataoka等^[12]首次提出将苯硼酸及其衍生物应用于葡萄糖响应性胰岛素控释系统。然后,该研究团队把3-丙烯酰胺基苯硼酸(AAPBA)引入温敏型的聚PNIPAM凝胶中,构建了基于AAPBA静电斥力作用而溶胀的凝胶体系应用于胰岛素控释,实现了葡萄糖响应性的胰岛素释放。该研究团队还报道了一种表面为葡萄糖响应性薄层的凝胶,薄层可以迅速响应葡萄糖浓度的变化,有效地控制胰岛素的释放,从而达到开关释放胰岛素的目的^[8,13]。

1.2 共价交联的纳米凝胶

尽管上述这类微凝胶具有良好的稳定性且实现了pH 7.4条件下的葡萄糖响应,但微凝胶的尺寸一般都在几十微米以上,在体内容易被清除,难以长期响应葡萄糖浓度释放胰岛素。另一方面,微凝胶的研究一直停留在体外,忽略了材料的生物相容性问题。因此,生物相容性良好的纳米凝胶材料逐步受到研究者的重视。Lee等^[14]利用环酞酐(NCA)聚合和碳二亚胺偶合反应制备了一种乙二醇壳聚糖(GC)/海藻酸钠(SA)-聚(L-谷氨酸-co-N-3-L-谷氨酰苯硼酸(PGGA)(GC/SA-PGGA)接枝共聚物。该共聚物可通过各向同性凝胶化和GC与SA-PGGA的静电相互作用形成双层纳米凝胶。当环境中葡萄糖浓度升高时,葡萄糖与硼酸基团的结合增强了PGGA链的亲水性,导致双层凝胶的膨胀,胰岛素得到释放。正常小鼠体内降糖实验表明,装载胰岛素的GC/SA-PGGA双层纳米凝胶能够响应葡萄糖浓度释放胰岛素。

Li等^[15]利用巯基-烯基点击化学共聚季戊四醇-四(3-巯基丙酸酯)(QT)、聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)、聚乙二醇丙烯酸酯(PEGA)和AAPBA一锅法合成了葡萄糖敏感的纳米凝胶(图3)。嵌合的苯硼酸衍生物具有良好的葡萄糖响应性,体内释放实验表明,装载胰岛素的纳米凝胶控制胰岛素的释放具有高度的葡萄糖浓度依赖性。该小组还通过两步法合成了一种糖聚肽聚乙二醇-b-聚(γ -苄基-L-谷氨酸-co-(γ -炔丙基-L-谷氨酸-g-葡萄糖))(mPEG-b-P(BLG-co-(PLG-g-Glu)))^[16],然后利用AAPBA进行交联形成纳米凝胶。装载胰岛素的纳米凝胶表现出优越的葡萄糖敏感性,可能的机制是:葡萄糖浓度升高时,游离葡萄糖与缀合糖分子竞争性地与硼酸基团结合,导致凝胶膨胀从而释放胰岛素。MTT实验及溶血实验表明,该糖聚肽纳米凝胶具有良好的生物相容性和血液相容性。因此纳米凝胶具有潜在临床应用价值。

Wu等^[17]利用N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM),右旋糖酐(dextran)和AAPBA共聚得到了葡萄糖敏感的可注射纳米凝胶,凝胶在生理条件下表现出良好的葡萄糖敏感性。胰岛素释放实验表明,在葡萄糖质量浓度为2.0 mg/mL时,右旋糖酐含量越高,胰岛素释放越多。糖尿病大鼠体内降糖实验表明,注射给药时,载药纳米凝胶能够降低血糖,并能维持基础血糖51%水平达2 h。良好的生物相容性也使得该纳米凝胶体系具有实际应用的潜力。

2 自组装胶束

基于苯硼酸的自组装嵌段聚合物胶束作为最有应用潜力的葡萄糖敏感材料之一,因为其易于制备,体内稳定性好,葡萄糖敏感性高等特点正逐渐受到研究者的重视。苯硼酸修饰的两亲性聚合物在溶液中可自组装形成胶束,其中疏水的胶束内芯可作为药物装载库,亲水的PEG端则暴露在生物介质中。

Li等^[18]首次通过可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合和酶法酯交换一锅法合成了AM-APBA-PEG共聚物,该共聚物有荧光并可自组装形成葡萄糖敏感的胶束。3-氨基苯硼酸(APBA)作为体系中的葡萄糖响应分子,表现出了良好的葡萄糖敏感性。随后,该小组又以聚甲氧基乙二醇丙烯酸酯(MePEGA)为大分子引发剂,通过AAPBA,2-硝基苯

基丙烯酸(NBA)的 RAFT 聚合制备了一种紫外和葡萄糖双重敏感的共聚物胶束 MePEGA-*b*-(PNBA-*co*-PAAPBA)^[19]。在紫外光照下,30 min 内 98% 装载的胰岛素被释放出来。可能的机制是:紫外光照下,

疏水的 PNBA 转变成亲水的聚丙烯酸,胶束解体,胰岛素被释放出来;另一方面,在糖溶液中,葡萄糖-硼酸复合物也能增强胶束的亲水性从而导致胰岛素的释放。

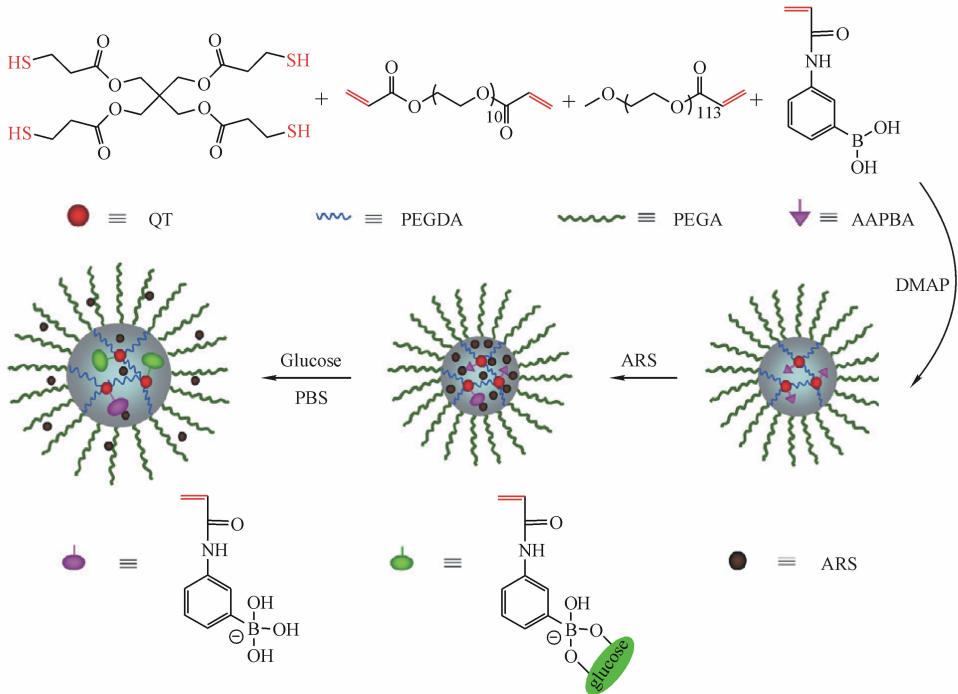


Figure 3 Structures of the nanogel and glucose-sensitive behavior of ARS-loaded nanogel in PBS^[15]

苯硼酸类糖敏感材料除了可以通过亲/疏水性的改变实现对胰岛素的控释外,还可以通过竞争-离去机制达到胰岛素控释的目的。Yao 等^[20]设计并合成了一种新型的两亲性嵌段聚合物,该聚合物通过竞争性结合使得疏水区的苯硼酸酯离去成功地实现了中性 pH 下的葡萄糖响应。随后,他们又以 MPEG5000-Br 为大分子引发剂,通过原子转移自由基聚合法(ATRP)合成了两亲性嵌段共聚物聚乙二醇-*b*-聚((2-苯硼酸酯-1,3-二氧六环-5-乙

基)-丙烯酸甲酯)(MPEG5000-*b*-PBDEMA)^[21]。该共聚物可在水溶液中自组装形成胶束,在 pH 7.4,37 ℃ 条件下可快速响应葡萄糖而释放胰岛素,并且胰岛素可随着葡萄糖的多次加入而多次释放。如图 4 所示,当葡萄糖浓度升高时,结合能力更强的葡萄糖与二醇竞争性地结合硼酸基团,导致苯硼酸基团离去,胶束内核由疏水转变成亲水而解体,胰岛素被释放出来。

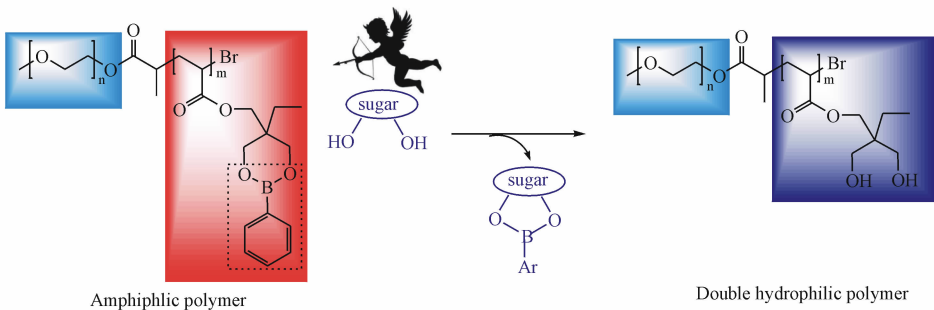


Figure 4 Schematic illustration of glucose-sensitivity of micelle^[21]

丙烯酸单体易于修饰和改造,因而被广泛应用于苯硼酸修饰的葡萄糖敏感聚合物材料中^[22-23]。Wang 等^[24]利用 APBA 对聚乙二醇-*b*-丙烯酸(PEG-*b*-PAA)进行部分修饰合成了一种可自组装成胶束的嵌段共聚物 PEG-*b*-(PAA-*co*-PAAPBA)。其中,疏水的核壳包含 PAAPBA,亲水的外壳由 PEG 组成。在 pH 为 7.4 的水溶液中,该共聚物有良好的葡萄糖敏感性。Wang 等^[25]合成了一种可自组装成胶束的嵌段聚合物聚(丙烯酸-*co*-丙烯酰胺-苯硼酸)-*b*-聚(丙烯酰氧基甲基半乳糖)-*b*-聚(丙烯酸-*co*-丙烯酰胺-苯硼酸)((PAA-*co*-PAAPBA)-*b*)-₂PAEG)。该聚合物在 pH 7.4 条件下,具有一定的葡萄糖敏感性且同时具有 pH 敏感性,这种 pH 和糖双重敏感的含糖聚合物具有良好的生物相容性,有进一步研究开发的潜力。

尽管基于聚丙烯酸的苯硼酸聚合物已广泛应用于葡萄糖敏感的胰岛素控释系统,而且丙烯酸本身也具有良好的生物相容性。但是聚丙烯酸难以降解不利于血液清除,从而限制了聚丙烯酸的临床应用。生物相容性良好易降解的葡萄糖敏感共聚物正逐渐成为新的研究热点。Zhao 等^[26]报道了一种苯硼酸修饰的嵌段聚合物甲氧基-聚乙二醇-*b*-聚(L-谷氨酸-*co*-*N*-3-L-谷氨酰胺基苯硼酸)(mPEG-*b*-P(GA-*co*-GPBA)),该聚合物可在磷酸缓冲盐溶液中自组装成胶束。聚 L-谷氨酸具有 pH 敏感性($pK_a \approx 4.1$),其本身的酸性也可以拉低苯硼酸的 pK_a ,使得胶束在生理 pH (pH 7.4) 条件下具有良好的生物相容性。体外实验表明,高糖浓度(2.0 mg/mL)下装载的胰岛素能够快速释放,正常血糖浓度下(1.0 mg/mL)胰岛素只有少量释放。

Liu 等^[27]报道了由两种二嵌段聚合物聚乙二醇-*b*-聚(天冬氨酸-*co*-天冬酰胺基苯硼酸)(PEG-*b*-P(Asp-*co*-AspPBA))和聚(异丙基丙烯酸)-*b*-聚(天冬氨酸-*co*-天冬酰胺基苯硼酸)(PNIPAM-*b*-P(Asp-*co*-AspPBA))共聚形成的胶束,当 PNIPAM 与 PEG 比例为 6:4 时,共聚物会组装形成核-壳-冠的胶束结构(图 5)。外层连续的 PNIPAM 层不仅可以保护苯硼酸衍生物内核,还能避免胰岛素的酶降解。因此,该聚合物具有高葡萄糖敏感性,而且可以达到多次开关释放胰岛素的目的。

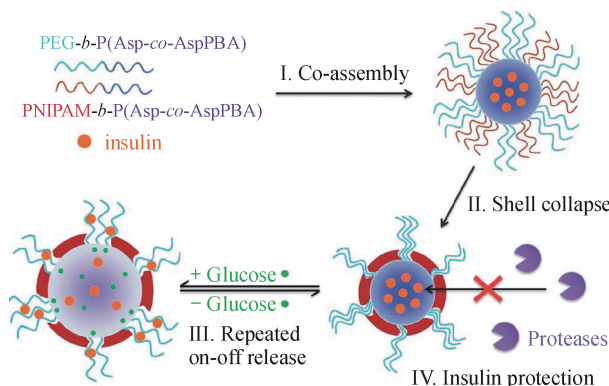


Figure 5 Schematic illustration of glucose-responsive complex polymeric micelle (CPM) self-assembled from two diblock copolymers for repeated on-off release and insulin protection under physiological conditions^[27]

3 自组装囊泡

基于苯硼酸的葡萄糖敏感两亲性聚合物除了可以自组装形成胶束外,自组装形成的囊泡也被广泛研究^[28-29]。囊泡疏水性高,有利于增加药物的装载量,并且囊泡的双层膜结构也有利于保持药物的生物活性^[30]。Guo 等^[31]利用不同比例的 AAPBA 和 2-丙烯酰胺吡喃葡萄糖(AGA)通过 RAFT 聚合合成了一类两亲性的含糖聚合物。虽然随机共聚物和嵌段聚合物可自组装形成结构不同的葡萄糖敏感囊泡,但由于含糖聚合物含量不同,随机聚合物囊泡的葡萄糖响应性高于嵌段聚合物。该小组还利用苯硼酸衍生物和糖类聚合合成了一种两亲性的含糖嵌段聚合物聚(D-烯丙基葡萄糖-*b*-3-丙烯酰胺基苯硼酸)(P(AAPBA-*b*-GAMA)),它能够自组装形成由 PAAPBA 疏水核和 PGAMA 亲水冠构成的泡状结构(图 6)^[32]。该聚合物可以响应血液中的葡萄糖浓度而释放胰岛素,将血糖控制在一个稳定范围内,预防糖尿病并发症的发展。这种智能的胰岛素控释系统为糖尿病的治疗提供了新的思路。

基于苯硼酸的葡萄糖敏感聚合物通过单纯的自组装形成的囊泡,其形态尺寸难以控制。因此,将自组装与模板法结合起来制备葡萄糖响应性的囊泡是较为理想的方法。Yang 等^[33]以 α -环糊精/PEG 络合物为模板,利用聚乙二醇-*b*-聚(天冬氨酸-*co*-天冬氨酸葡萄糖)(PEG₄₅-*b*-P(Asp-*co*-AspGA))和 PEG₁₁₄-*b*-P(Asp-*co*-AspPBA)制备了一种聚合物囊泡。如图 7 所示,加入 α -环糊精后,

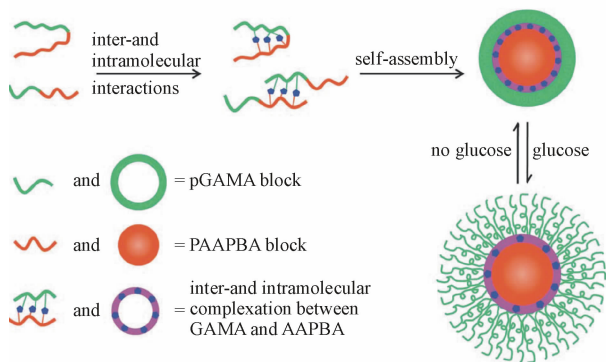


Figure 6 Schematic representation of formation of P(AAPBA-*b*-GA) nanoparticle^[32]

PEG₄₅-*b*-P(Asp-co-AspGA) 自组装形成核-壳状胶束。然后加入 PEG₁₁₄-*b*-P(Asp-co-AspPBA), 胶束进一步转变成核-壳-冠结构, 其中, 不溶的 α -环糊精/PEG₄₅ 包络物为核结构, 交联的 P(Asp-co-AspGA)/P(Asp-co-AspPBA) 为壳结构, PEG₁₁₄ 为外冠结构。去除 α -环糊精后, 形成了以 P(Asp-co-AspGA)/P(Asp-co-AspPBA) 为壁, PEG 为冠的聚合物囊泡。聚合物囊泡装载模型药物万古霉素具有包封率高、装载量大的特点, 同时装载胰岛素的聚合物囊泡也实现了葡萄糖响应性的胰岛素释放。他们还通过模板法合成了一种温敏型的聚合物囊泡 PNIPAM-*b*-P(Asp-co-AspPBA)^[34]。具体的制备方法是: PNIPAM-*b*-P(Asp-co-AspPBA) 在 PNIPAM 的低临界温度以上自组装形成壳-核式的胶束。然后加入 PEG-*b*-P(Asp-co-AspGA) 形成核-壳-冠结构的复合式胶束, 最后将胶束储存于 PNIPAM 的低临界温度以下即可得到聚合物囊泡。PNIPAM, 交联的 P(Asp-co-AspPBA)/P(Asp-co-AspGA) 和 PEG 分别为聚合物囊泡的核、膜、冠结构。同样的, 该聚合物囊泡也有良好的葡萄糖响应性。

利用苯硼酸与糖类衍生物络合制备基于苯硼酸的葡萄糖敏感囊泡, 也是一种常见的方法。Wang 等^[35] 利用 3-甲基丙烯酰胺苯硼酸 (PMAPBA) 与右旋糖酐的络合制备了葡萄糖敏感的囊泡。他们还利用 PMAPBA 中的硼酸基团与壳聚糖上的氨基协调相互作用, 制备了葡萄糖敏感的 PMAPBA/壳聚糖囊泡^[36]。Wu 等^[37] 还报道一种 PBA-壳聚糖接枝的葡萄糖敏感型囊泡。Aguirre-Chagala 等^[38] 以聚乙二醇为大分子引发剂, 利用开环聚合 (ROP) 首次合成了有机硼酸酯聚合物, 根据聚合

物亲/疏水比例的不同, 可自组装形成球状纳米粒或囊泡状聚合物, 为基于苯硼酸的葡萄糖响应材料拓展了新的范围。

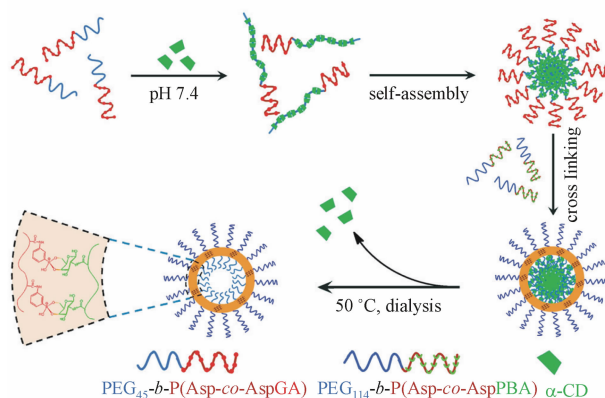


Figure 7 Schematic illustration for fabrication of polymer vesicles using an α -CD/PEG inclusion complex-templated strategy^[33]

4 杂化纳米粒

除了微/纳米凝胶、胶束、囊泡, 苯硼酸修饰的杂化纳米粒也有较为理想的葡萄糖响应性, 其中介孔二氧化硅纳米粒 (MSN) 因其高载药量, 易于修饰改造, 良好的生物相容性等特性成为研究最为广泛的糖敏感纳米粒。Zhao 等^[39] 设计了一种葡萄糖响应性的葡萄糖酸改性胰岛素 (G-Ins) 和环磷酸腺苷 (cAMP) 双重递药体系, cAMP 可刺激胰岛 β 细胞的钙离子通道从而促进胰岛素的释放。如图 8 所示, G-Ins 被固定在苯硼酸修饰的 MSN 外表面, 成为 MSN 内部装载的 cAMP 的“帽”。该苯硼酸修饰的 MSN 不仅拥有显著的葡萄糖敏感性, 同时具有良好的生物相容性及细胞摄取性能, 有进一步研究开发的價值。

Tan 等^[40] 设计并合成了一种 pH 和葡萄糖双重敏感的纳米粒 MSN-PAA-AGA。具体的合成方法是: 首先制备含有“聚丙烯酸 (PAA) 刷”结构的 MSN, 用葡萄糖胺进行部分修饰, 利用葡萄糖胺中的羟基与 4,4-(乙烯二甲酰基)-苯硼酸 (EPBA) 反应形成硼酸酯结构进行交联得到 MSN-PAA-AGA。由于葡萄糖与 MSN-PAA-AGA 上的糖基竞争性的结合硼酸基团, 因此装载的模型药物 Rd6G 可在葡萄糖刺激下释放。另一方面, 酸性条件也可以加速 Rd6G 的释放, 主要是因为酸性条件可以破坏硼酸酯结构。

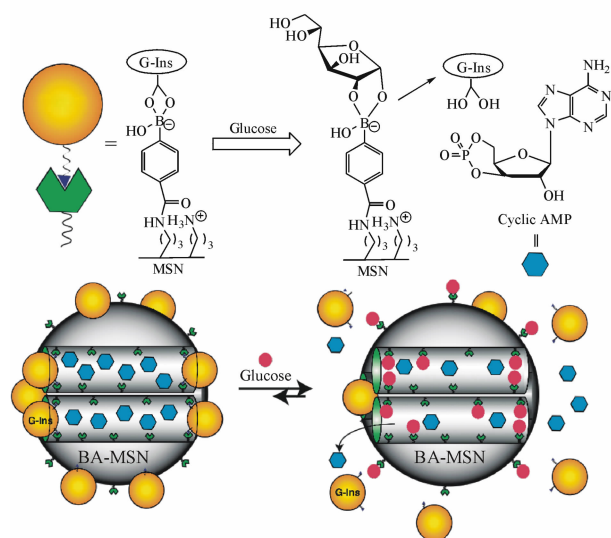


Figure 8 Schematic representation of the glucose-responsive MSN-based delivery system for controlled release of bioactive G-Ins and cAMP^[39]

Sun 等^[41]报道了一种 pH 调控、葡萄糖敏感的蠕虫状介孔二氧化硅纳米粒。该纳米粒以 MSN 为核,以交联或不交联的聚合物为壳,连接 AAPBA 和 NIPAM 为感应分子。该杂合纳米粒实现了 pH 调控下良好的葡萄糖响应性,并具有温度敏感性。此外,以右旋糖酐-顺丁烯二酸为大分子交联剂的壳结构也有利于胰岛素的持续稳定释放。良好的生物相容性也使得该纳米粒可进一步应用于胰岛素自调节释放体系。

环糊精(CD)易于修饰和改性,因而被广泛应用于葡萄糖敏感的纳米材料中。Mo 等^[42]较为全面地总结了 CD 在胰岛素给药系统中的应用。Yilmaz 等^[43]设计了一种基于竞争结合机制的 pH 和糖双重敏感的环糊精杂合介孔二氧化硅纳米粒。首先将苯硼酸连接到 MSN 上,然后用邻苯二酚修饰的 β -CD(C- β -CD)与硼酸基团反应形成硼酸酯进行交联得到 CD-PBA-MSN 纳米容器。不同糖溶液均可刺激 CD-PBA-MSN 释放装载的药物,其中果糖和葡萄糖诱导的药物释放速度大于麦芽糖和蔗糖。另一方面,装载药物的释放也是 pH 依赖性的,主要是因为酸性条件会破坏 C- β -CD 与苯硼酸的交联。糖溶液与酸性条件对装载药物的释放有协同促进作用,这也为基于苯硼酸的智能胰岛素递释系统的设计提供了新思路。

5 总结和展望

葡萄糖响应性的智能胰岛素控释系统可响应葡萄糖浓度自动释放胰岛素,将血糖控制在稳定范围之内,改善糖尿病患者的生活质量,因而引起研究者的广泛关注。近年来,基于苯硼酸的葡萄糖响应性材料的研究已经取得很大进展。微/纳米凝胶不仅能够可逆地进行膨胀收缩,实现胰岛素的反复开关释放,还具有良好的可注射性;自组装胶束可以长循环并且能够快速响应,壳-核状的纳米囊泡具有高安全性、高装载率、良好的血液循环等特性^[44];而基于二氧化硅的杂化纳米粒因具有可控的介孔结构、大孔容、高装载量、易于修饰等特性被广泛应用于葡萄糖敏感的胰岛素控释系统。尽管基于苯硼酸的葡萄糖敏感材料的研究已经取得了长足进步,但仍面临许多问题:(1)最主要的问题是如何保持葡萄糖响应分子在生理条件下的活性,从而实现持续的葡萄糖响应;(2)如何开发生物相容性良好、易降解、无长期不良反应的聚合物材料,仍是目前葡萄糖敏感的胰岛素控释系统亟待解决的关键问题之一;(3)如何进一步提高苯硼酸类糖敏感材料的葡萄糖响应性,实现糖尿病血糖浓度下胰岛素的快速大量释放,正常血糖浓度下极少释放甚至不释放;(4)如何保持胰岛素的活性等。

基于苯硼酸的自调节胰岛素控释系统可以模拟胰岛的血糖浓度调节过程,从而更好地控制血糖,但要将它应用于临床仍需要解决许多问题。相信随着广大研究者的不断努力,新型的基于苯硼酸的自调节胰岛素控释系统将满足生物相容性良好、易降解、生理条件下葡萄糖敏感性高等一系列条件,从实验室走进临床,为广大糖尿病患者造福。

参考文献

- [1] Tang Q, Li XQ, Song PP, *et al.* Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future [J]. *Drug Discov Ther*, 2015, **9** (6): 380-385.
- [2] Beagley J, Guariguata L, Weil C, *et al.* Global estimates of undiagnosed diabetes in adults [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, **103** (2): 150-160.
- [3] Villeneuve MC, Ostlund RE, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia is

- closely related to low urinary clearance of d-chiro-inositol in men with a wide range of insulin sensitivity[J]. *Metabolism*, 2009, **58** (1): 62–68.
- [4] Ravaine V, Ancla C, Catargi B. Chemically controlled closed-loop insulin delivery[J]. *J Control Release*, 2008, **132**(1): 2–11.
 - [5] Lorand JP, Edwards JO. Polyol complexes and structure of the benzenboronate ion[J]. *J Org Chem*, 1959, **24**(6): 769–774.
 - [6] Matsumoto A, Ikeda S, Harada A, et al. Glucose-responsive polymer bearing a novel phenylborate derivative as a glucose-sensing moiety operating at physiological pH conditions[J]. *Biomacromolecules*, 2003, **4**(5): 1410–1416.
 - [7] Dowlut M, Hall DG. An improved class of sugar-binding boronic acids, soluble and capable of complexing glycosides in neutral water[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, **128**(13): 4226–4227.
 - [8] Akira M, Takehiko I, Junko N, et al. A synthetic approach toward a self-regulated insulin delivery system[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2012, **51**(9): 2124–2128.
 - [9] Wang BL, Ma RJ, Liu G, et al. Effect of coordination on the glucose-responsiveness of PEG-*b*-(PAA-co-PAAPBA) micelles[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2010, **31**(18): 1628–1634.
 - [10] Ma RJ, Yang H, Li Z, et al. Phenylboronic acid-based complex micelles with enhanced glucose-responsiveness at physiological pH by complexation with glycopolymers[J]. *Biomacromolecules*, 2012, **13**(10): 3409–3417.
 - [11] Yang H, Sun XC, Liu G, et al. Glucose-responsive complex micelles for self-regulated release of insulin under physiological conditions[J]. *Soft Matter*, 2013, **9**(35): 8589–8599.
 - [12] Kataoka K, Miyazaki H, Okano T, et al. Sensitive glucose-induced change of the lower critical solution temperature of poly[*N*, *N*-(dimethylacrylamide)-co-3-(acrylamido)-phenylboronic acid] in physiological saline[J]. *Macromolecules*, 1994, **27**(4): 1061–1062.
 - [13] Matsumoto A, Yamamoto K, Yoshida R, et al. A totally synthetic glucose responsive gel operating in physiological aqueous conditions[J]. *Chem Commun*, 2010, **46**(13): 2203–2205.
 - [14] Lee DY, Choe K, Jeong YJ, et al. Establishment of a controlled insulin delivery system using a glucose-responsive double-layered nanogel[J]. *RSC Adv*, 2015, **5**(19): 14482–14491.
 - [15] Li Z, Xiao CS, Ding JX, et al. Facile one-pot synthesis of glucose-sensitive nanogel via thiol-ene click chemistry for self-regulated drug delivery[J]. *Acta Biomater*, 2013, **9**(5): 6535–6543.
 - [16] Zhao L, Xiao CS, Ding JX, et al. Competitive binding-accelerated insulin release from a polypeptide nanogel for potential therapy of diabetes[J]. *Polym Chem*, 2015, **6**(20): 3807–3815.
 - [17] Wu ZM, Zhang XG, Guo HL, et al. An injectable and glucose-sensitive nanogel for controlled insulin release[J]. *J Mater Chem*, 2012, **22**(42): 22788–22796.
 - [18] Li L, Jiang GH, Du XX, et al. Preparation of glucose-responsive and fluorescent micelles via a combination of RAFT polymerization and chemoenzymatic transesterification for controlled release of insulin[J]. *RSC Adv*, 2015, **5**(92): 75766–75772.
 - [19] Jiang GH, Jiang TT, Chen H, et al. Preparation of multi-responsive micelles for controlled release of insulin[J]. *Colloid Polym Sci*, 2015, **293**(1): 209–215.
 - [20] Yao Y, Wang XM, Tan TW, et al. A facile strategy for polymers to achieve glucose-responsive behavior at neutral pH[J]. *Soft Matter*, 2011, **7**(18): 7948–7951.
 - [21] Yao Y, Zhao LY, Yang JJ, et al. Glucose-responsive vehicles containing phenylborate ester for controlled insulin release at neutral pH[J]. *Biomacromolecules*, 2012, **13**(6): 1837–1844.
 - [22] Cambre JN, Roy D, Sumerlin BS. Tuning the sugar-response of boronic acid block copolymers[J]. *J Polym Sci, Part A: Polym Chem*, 2012, **50**(16): 3373–3382.
 - [23] Cheng C, Zhang XG, Wang YX, et al. Phenylboronic acid-containing block copolymers: synthesis, self-assembly, and application for intracellular delivery of proteins[J]. *New J Chem*, 2012, **36**(6): 1413–1421.
 - [24] Wang BL, Ma RJ, Liu G, et al. Glucose-responsive micelles from self-assembly of poly(ethylene glycol)-*b*-poly(acrylic acid-co-acrylamidophenylboronic acid) and the controlled release of insulin[J]. *Langmuir*, 2009, **25**(21): 12522–12528.
 - [25] Wang YX, Zhang XG, Han YC, et al. pH- and glucose-sensitive glycopolymers nanoparticles based on phenylboronic acid for triggered release of insulin[J]. *Carbohydr Polym*, 2012, **89**(1): 124–131.
 - [26] Zhao L, Ding JX, Xiao CS, et al. Glucose-sensitive polypeptide micelles for self-regulated insulin release at physiological pH[J]. *J Mater Chem*, 2012, **22**(24): 12319–12328.
 - [27] Liu G, Ma RJ, Ren J, et al. A glucose-responsive complex polymeric micelle enabling repeated on-off release and insulin protection[J]. *Soft Matter*, 2013, **9**(5): 1636–1644.
 - [28] Du PC, Mu B, Wang YJ, et al. Glucose and temperature dual-responsive monodispersed hollow nanospheres via facile one-pot two-step process[J]. *Mater Lett*, 2012, **75**(1): 77–79.
 - [29] Guo HL, Guo QQ, Chu TC, et al. Glucose-sensitive polyelectrolyte nanocapsules based on layer-by-layer technique for protein drug delivery[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2014, **25**(1): 121–129.
 - [30] Uchegbu IF. Pharmaceutical nanotechnology: polymeric vesicles for drug and gene delivery[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, **3**(5): 629–640.
 - [31] Guo QQ, Zhang TQ, An JX, et al. Block versus random amphiphilic glycopolymers nanoparticles as glucose-responsive vehicles[J]. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(10): 3345–3356.
 - [32] Guo QQ, Wu ZM, Zhang XG, et al. Phenylboronate-diol crosslinked glycopolymers nanocarriers for insulin delivery at physiological pH[J]. *Soft Matter*, 2014, **10**(6): 911–920.
 - [33] Yang H, Zhang C, Li C, et al. Glucose-responsive polymer vesicles templated by α -CD/PEG inclusion complex[J]. *Biomacromolecules*, 2015, **16**(4): 1372–1381.

- [34] Yang H, Ma RJ, Yue J, *et al.* A facile strategy to fabricate glucose-responsive vesicles via a template of thermo-sensitive micelles[J]. *Polym Chem*, 2015, **6**(20):3837–3846.
- [35] Wang YX, Chai ZH, Ma LY, *et al.* Fabrication of boronic acid-functionalized nanoparticles via boronic acid-diol complexation for drug delivery[J]. *RSC Adv*, 2014, **4**(96):53877–53884.
- [36] Wang YX, Chai ZH, Wang N, *et al.* Preparation and responsive behaviors of chitosan-functionalized nanoparticles via a boronic acid-related reaction[J]. *J Biomat Sci Polym E*, 2015, **26**(10):617–628.
- [37] Wu ZM, Zhang SM, Zhang XG, *et al.* Phenylboronic acid grafted chitosan as a glucose-sensitive vehicle for controlled insulin release[J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(6):2278–2286.
- [38] Aguirre-Chagala YE, Santos JL, Aguilar-Castillo BA, *et al.* Synthesis of copolymers from phenylboronic acid-installed cyclic carbonates[J]. *Acs Macro Lett*, 2014, **3**(4):353–358.
- [39] Zhao YN, Trewyn BG, Slowing II, *et al.* Mesoporous silica nanoparticle-based double drug delivery system for glucose-responsive controlled release of insulin and cyclic AMP[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(24):8398–8400.
- [40] Tan L, Yang MY, Wu HX, *et al.* Glucose-and pH-responsive nanogated ensemble based on polymeric network capped mesoporous silica[J]. *ACS Appl Mater Inter*, 2015, **7**(11):6310–6316.
- [41] Sun L, Zhang XG, Zheng C, *et al.* A pH gated, glucose-sensitive nanoparticle based on worm-like mesoporous silica for controlled insulin release[J]. *J Phys Chem B*, 2013, **117**(14):3852–3860.
- [42] Mo R, Jiang TY, Di J, *et al.* Emerging micro-and nanotechnology based synthetic approaches for insulin delivery[J]. *Chem Soc Rev*, 2014, **43**(10):3595–3629.
- [43] Yilmaz MD, Xue M, Ambrogio MW, *et al.* Sugar and pH dual-responsive mesoporous silica nanocontainers based on competitive binding mechanisms[J]. *Nanoscale*, 2015, **7**(3):1067–1072.
- [44] Ding JX, Chen LH, Xiao CS, *et al.* Noncovalent interaction-assisted polymeric micelles for controlled drug delivery[J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(77):11274–11290.

· 征订启事 ·

欢迎订阅 2018 年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创新研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库:中国科学引文核心数据库(CSCD 核心)、《中文核心期刊要目总览》(2014 年版)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2008 年,《中国药科大学学报》被评为中国精品科技期刊,2006、2008、2010 年连续 3 次被教育部评为中国高校精品科技期刊。据中国知网,中国学术期刊(光盘版)电子杂志社《中国学术期刊影响因子年报(2010 版)》公布的最新数据,《中国药科大学学报》复合影响因子为 1.171,位居中国药学期刊第 4 位。学术影响力极高,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128 页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R	ISSN:1000-5048
国内邮发代号:28-115	定 价:40 元/期,全年 240 元
地 址:南京市童家巷 24 号	邮政编码:210009
电 话:025-83271566	传 真:025-83271279
E-mail:xuebao@cpu.edu.cn	http://www.zgykdxxb.cn