

## 葡萄糖氧化酶介导的智能响应胰岛素递送的研究进展

杨静如, 马俞宏, 黄德春, 钱红亮\*, 陈维

(中国药科大学工学院制药工程教研室, 南京 211198)

**摘要** 外源性胰岛素的递送对于1型和晚期2型糖尿病的治疗至关重要。传统的注射式给药易引发低血糖, 而智能胰岛素系统具有安全、长效、高响应性等优点。葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)能够消耗O<sub>2</sub>, 催化葡萄糖生成葡萄糖酸和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 因此GOx系统的O<sub>2</sub>水平、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>含量及pH大小与系统中的葡萄糖水平密切相关。本文总结了近年关于GOx在闭环胰岛素递送系统中的应用, 按照机制分为pH响应、缺氧响应、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>响应的单一响应及多重响应, 并探讨了GOx在未来应用方面所面临的机遇与挑战。

**关键词** 葡萄糖氧化酶; 葡萄糖响应; 胰岛素递送; 糖尿病治疗; 进展

**中图分类号** R944    **文献标志码** A    **文章编号** 1000-5048(2021)06-0663-12

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20210603

引用本文 杨静如, 马俞宏, 黄德春, 等. 葡萄糖氧化酶介导的智能响应胰岛素递送的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2021, 52(6):663-674.

Cite this article as: YANG Jingru, MA Yuhong, HUANG Dechun, et al. Progress of intelligent-responsive insulin delivery mediated by glucose oxidase[J]. J China Pharm Univ, 2021, 52(6):663-674.

## Progress of intelligent-responsive insulin delivery mediated by glucose oxidase

YANG Jingru, MA Yuhong, HUANG Dechun, QIAN Hongliang\*, CHEN Wei

Department of Pharmaceutical Engineering, School of Engineering, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

**Abstract** The delivery of exogenous insulin is very important for the treatment of type 1 and advanced type 2 diabetes. Traditional injectable administration is prone to cause hypoglycemia, while the intelligent insulin system has the advantages of safety, long-term effectiveness, and high responsiveness. Glucose oxidase (GOx) can consume O<sub>2</sub> and catalyze glucose to produce gluconic acid and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Therefore, the O<sub>2</sub> level, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> content and pH of GOx system are closely related to the glucose level in the system. This review introduces the application of GOx in closed-loop insulin delivery systems at home and abroad in recent years, which can be divided into single response and multiple response of pH-response, hypoxia-response, and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-response according to the mechanism. It also discusses the opportunities and challenge facing by the application of GOx in the future.

**Key words** glucose oxidase; glucose response; insulin delivery; diabetes treatment; advances

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 51973233)

糖尿病是一种血糖水平异常升高的代谢紊乱类疾病, 是人类目前疾病种类中最具有高发性且普遍的慢性疾病, 其伴随众多并发症导致死亡率非常高<sup>[1]</sup>。最新研究表明, 糖尿病及其并发症造成的病死率占总病死率的12%, 仅次于心脏病和肿

瘤<sup>[2]</sup>。其特征是由于机体无法产生或使用胰岛素而导致的高血糖水平, 被确定为主要的医学挑战之一。《全球糖尿病概览》显示, 全球有4.63亿人患有糖尿病, 预计到2045年, 这一数字将超过7亿<sup>[3]</sup>。胰岛素给药是治疗1型和晚期2型糖尿病的首要

策略<sup>[4-6]</sup>。然而,由于难以控制胰岛素的剂量,传统的直接注射胰岛素方式易引发低血糖,从而导致失明、昏迷、癫痫发作、肾衰竭、脑损伤甚至死亡<sup>[7]</sup>。近年来,葡萄糖响应性胰岛素释放的治疗系统显示出越来越多的优势,该系统能够模拟胰岛β细胞分泌胰岛素的动态生物过程,维持血糖的稳定,实现个体层面的精准医疗<sup>[8]</sup>。即将葡萄糖响应性组分整合到胰岛素分子或胰岛素传递系统中,在人体循环系统中建立“人工胰岛”,它能感知血糖水平的升高或降低,并对其做出反应,使其根据血糖水平自动、连续控制胰岛素释放量,称为闭环智能胰岛素递送系统。目前,构建葡萄糖响应型胰岛素传递系统的主要葡萄糖感应部分包括葡萄糖氧化酶(GOx)、苯基硼酸(PBA)和葡萄糖结合分子(如ConA)<sup>[9-10]</sup>。其中,GOx已成为生物领域内一种十分重要的功能性酶,具有高度的葡萄糖特异性及快速响应性,成为闭环胰岛素递送的研究热点。

GOx是专一催化β-D-葡萄糖的氧化还原酶,由两个相对分子质量为80 kD的亚基组成,每个亚基结合一个黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)辅酶<sup>[8]</sup>。该酶以O<sub>2</sub>为电子受体,催化葡萄糖的同时迅速消耗O<sub>2</sub>,生成葡萄糖酸和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>。



因此,基于GOx的胰岛素递送系统存在众多葡萄糖响应性组分,主要原理是通过GOx氧化血液中的葡萄糖所产生的生理环境的变化触发胰岛素的释放,包括催化氧化产生的局部pH、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浓度和O<sub>2</sub>水平的变化。当GOx与pH响应性聚合物材料相结合时,高血糖环境下GOx催化葡萄糖产生

葡萄糖酸,导致微环境pH发生变化,触发载体构象或结构变化,从而导致预载药物的释放。同时,氧气的消耗使得GOx系统形成原位缺氧微环境,使载体部分组分发生还原反应,破坏载药体系以释放胰岛素。除了清除GOx产生的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>以维持酶活性外,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>本身也可以作为胰岛素释放的触发器,常分解载体系统中的苯硼酸酯以释放装载药物。

基于GOx的系统常存在酶变性、催化的氧气不足、GOx或其他酶系统的免疫原性、胰岛素负载能力低等问题<sup>[11-12]</sup>。随着研究人员对药物递送载体的研究及胰岛素的修饰,涌现了一大批基于GOx的智能响应的材料或制剂,如膜、水凝胶、纳米囊泡、微针阵列贴片、脂质体、细胞等。胰岛素的释放通常是基于凝胶和膜的膨胀或收缩、水凝胶或粒子及膜的降解、氧化还原反应、竞争性结合等。

GOx系统的O<sub>2</sub>水平、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>含量及pH高低与系统中的葡萄糖水平高度相关,故按葡萄糖响应机制可以分为pH响应、缺氧响应、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>响应,许多功能性的嵌段物还具有多重响应。因此,本文对近年来GOx介导的单一智能响应、多重智能响应的胰岛素递送进行总结(图1),以期提供更加高效、智能、可行的糖尿病治疗策略。

## 1 单一响应

### 1.1 pH响应

水凝胶是由物理或化学交联形成的具有三维网状结构的高分子聚合物<sup>[13]</sup>,已广泛应用于生物医学领域,包括药物递送和组织工程,在葡萄糖诱导的药物递送过程中具有可逆的机械膨胀和收缩特性<sup>[14]</sup>。因此,酸敏感的交联水凝胶和微凝胶为

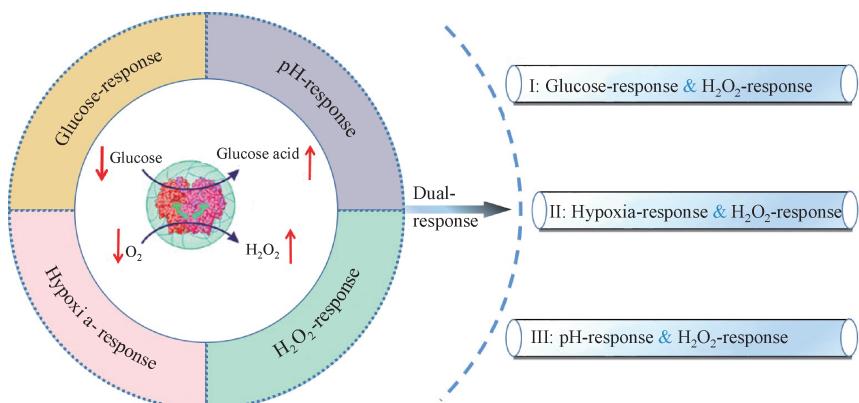
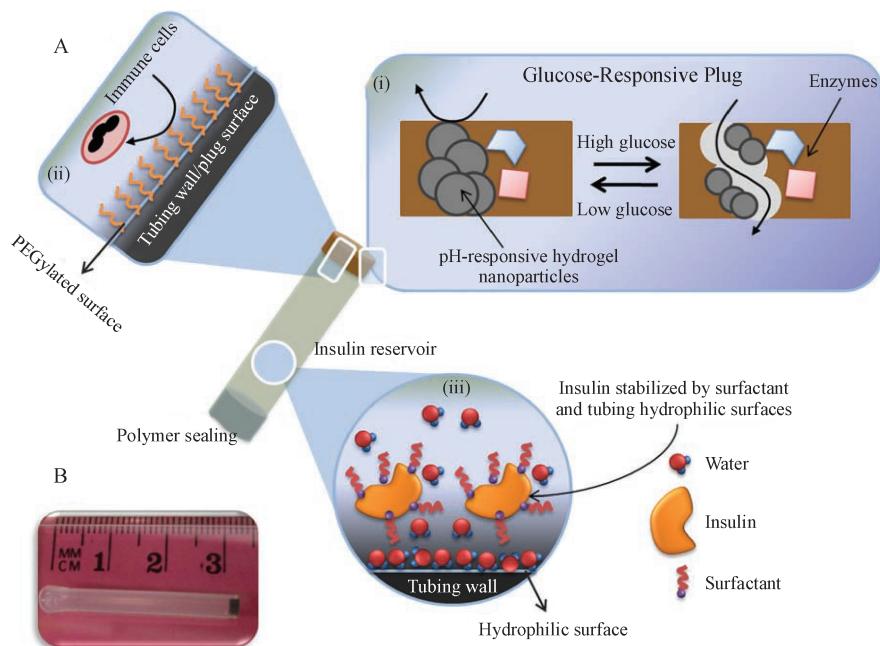


Figure 1 Types of intelligent response in GOx mediated insulin delivery

固定 GOx 提供了良好的半湿和三维环境, 广泛应用于自调节给药系统。Gordijo 等<sup>[15]</sup>开发了一种由二氧化锰、聚异丙基丙烯酰胺-异甲基丙烯酸(NIPAM-MAA)、GOx、胰岛素等组成的复合材料, 合成的 PNIPAM-MAA 膜能在高血糖诱导的酸性条件下收缩(图 2), 通过增加水凝胶网络的孔隙率使胰岛素跨膜释放。该材料采用聚乙二醇化和硅烷化医

用硅酮管, 有良好的生物相容性及化学稳定性, 且胰岛素装载量高, 生物-无机开关的引入能够防止胰岛素的不受控泄漏。在 pH 5.0 的 PBS 体外模拟环境中, 该载药系统具有良好的胰岛素释放特性。血浆胰岛素检测表明, 该系统能够将胰岛素释放时间延长至 8 d, 并将血糖浓度控制在正常范围内。



**Figure 2** A: Insulin delivery prototype device and its components: (i) A glucose-responsive plug was integrated into an insulin reservoir; (ii) Insulin reservoir made with surface modified silicone; (iii) A surfactant-stabilized insulin solution was encased in the reservoir. B: Photograph showing the insulin delivery device prototype

基于水凝胶的膨胀机制, 以壳聚糖为基质的水凝胶和微凝胶在药物释放领域应用广泛<sup>[16]</sup>。Gu 等<sup>[17]</sup>制备了由 pH 响应型壳聚糖基质、GOx、过氧化氢酶(CAT)、胰岛素组成的微凝胶, 其中的酶系稳定性好、对外界刺激可控性能高。GOx 被共价封装到纳米胶囊中, 通过避免变性和免疫原性提高酶的稳定性。在高血糖条件下, 含氨基的聚合物链的质子化, 增加了凝胶基质中的电荷, 导致微凝胶膨胀并释放胰岛素, 其相应溶液的 pH 从 7.4 下降至 6.6。此外, 酸性环境增强了胰岛素的溶解, 进一步加快了胰岛素的响应速率。Anirudhan 等<sup>[18]</sup>合成了油酸接枝胺化  $\beta$ -环糊精(OA-g-ACD)共聚物, 包载胰岛素后将其涂上 GOx 和 CAT 的分散体。当系统的 pH 降低时, 氨基发生质子化, 导致聚合物基体膨胀, 使胰岛素从母体中释放。在 pH 7.4 的 PBS 溶液中, 微凝胶样品在 100 和 400

mg/dL 的葡萄糖溶液的 pH 分别下降至 5.4 和 4.0。Kim 等<sup>[19]</sup>制备了基于壳聚糖凝胶和介孔二氧化硅的葡萄糖响应性蛋白传递系统, GOx 及氧化铈纳米颗粒(CeNPs)被装载入微凝胶中, CeNPs 能成功分解  $H_2O_2$ , 并再生  $O_2$ , 保护 GOx 不变性。在 GOx 的催化下系统的 pH 降低, 400 mg/dL 的葡萄糖溶液中载药系统的 pH 由 7.4 下降至 4.8。壳聚糖凝胶膨胀, 随后被包裹的蛋白药物释放。

常用的亲水性材料除聚乙二醇外, 右旋糖酐也是理想的材料之一。Di 等<sup>[20]</sup>将可注射的透明质酸(HA)微凝胶与酸可降解的酮基修饰的葡萄糖响应性纳米囊泡结合, 该纳米囊泡的疏水中心包裹 GOx、CAT 和胰岛素, 在高血糖诱导的酸性条件下, 间旋糖酐水解成天然水溶性右旋糖酐, 导致纳米颗粒溶解, 释放胰岛素。该微凝胶对于酶的包裹能够避免胰岛素的爆发性释放, 减小 GOx 及

CAT的损失、方便给药。在高血糖水平(400 mg/dL)下,微凝胶溶液的pH在8 h内显著下降,从7.4下降到4.1。同样,Fu等<sup>[21]</sup>利用酸敏感乙氧基缩醛衍生的右旋糖酐构建了载胰岛素的纳米粒,采用红细胞膜(RBCm)衍生涂层作为“外壳”,为基于GOx的酶氧化反应提供了一个封闭的微环境,且在“外壳”上的锚定葡萄糖转运体(GLUTs),以及时感知血糖水平。纳米粒暴露在pH 5.0的缓冲溶液中,随着时间的推移逐渐解离,导致胰岛素及无毒降解产物的释放。

具有相反电荷的聚合物通过层层组装形成薄膜和微胶囊<sup>[11]</sup>,在酸性条件下改变聚合物的电荷分布,使其结构裂解释放药物。Mohammadpour等<sup>[22]</sup>开发了一种可注射的纳米复合制剂,由带相反电荷的壳聚糖和聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒通过静电相互作用混合而成,每个纳米粒都装载GOx和CAT。在高血糖诱导的酸性微环境下,纳米颗粒解离释放胰岛素,在6 h内纳米粒溶液的pH由7.4降至3.9。体内研究表明,单次注射纳米网络(nano-network)能够稳定血糖在正常状态(< 200 mg/dL)长达10 d。Gu等<sup>[23]</sup>分别用带正电荷的壳聚糖和带负电荷的海藻酸盐包裹葡萄糖响应性纳米粒,两种带相反电荷的粒子的混合形成了可注射的凝胶网络,使用化学修饰的葡聚糖(指定为间葡聚糖)作为酸可降解和生物相容性的基质材料,交联网络能够避免胰岛素的过早泄漏。当葡萄糖转化为葡萄糖酸时,两种粒子间的静电相互作用被打破,凝胶网络解离并释放胰岛素。在高血糖下用PBS溶液孵育8 h,交联网络降解导致溶液的pH从7.4降低至4.2。

与微凝胶相比,聚合物囊泡的尺寸更小,易通过两亲性共聚物自组装形成<sup>[4]</sup>。在葡萄糖敏感药物传递的GOx系统中,囊泡与响应材料结合,外界刺激引起材料的结构或性能变化<sup>[24-25]</sup>(如亲水性增大),并在酶促反应的作用下进一步改变聚合物的形态及特征,达到药物释放的目的。其中,缩酮或缩醛作为常见的pH响应的基团,在合成自组装纳米囊泡中应用广泛。Tai等<sup>[26]</sup>合成了一种葡萄糖响应性聚合物纳米囊泡,该囊泡是由两亲性二嵌段聚合物聚乙二醇-聚丝氨酸-缩酮[PEG-poly(Ser-Ketal)]自组装形成,囊泡中心包裹GOx、CAT和胰岛素。该纳米囊泡具有良好的生物相容性,相较于

于胶束,囊泡的载药量更高,能够长期有效地调节血糖。当高血糖诱导的葡萄糖酸增多时,缩酮键降解,水溶性增大,囊泡降解最终导致胰岛素的释放。酸敏感性实验表明,高血糖水平下的囊泡呈现出显著的pH刺激,纳米囊泡溶液的pH在8 h内由7.4持续下降到4.5,显示了高度的pH响应性。

已有研究证实,聚(2-(六亚甲基亚胺)甲基丙烯酸乙酯)(PHMEMA)具有快速pH响应(< 5 ms)的特点<sup>[27]</sup>。因此,利用PHMEMA构建pH响应型胰岛素传递系统具有良好的应用前景。Luo等<sup>[28]</sup>设计了一种pH响应性微针阵列贴片,用于葡萄糖响应性胰岛素递送。胰岛素被封装在pH敏感纳米颗粒(SNPs)中,SNPs由mPEG-b-PHMEMA制成。GOx及CAT共封装入pH不敏感的纳米颗粒(iSNPs)中,以减少酶的渗漏。微针贴片能够实现无痛、方便给药,提高病人的依从性,CAT的包载能够降低正常皮肤的炎症风险。在高血糖条件下,GOx催化葡萄糖氧化为葡萄糖酸,造成局部酸性环境,溶液的pH在2 h内迅速从7.4下降到4.0,触发PHMEMA片段中叔胺基的快速质子化,从疏水到亲水的转变引发了SNPs的解体,使胰岛素的快速释放。

近年来,宿主-客体相互作用的结合可用于药物载体的合成<sup>[29-30]</sup>,由于主客体相互作用的动态特性,刺激响应系统可以在外界刺激的情况下可逆地改变结构。环糊精及其疏水客体形成的主-客体配合物可作为超分子结构和功能材料的构件,在聚合物取代基和聚合物链段中被广泛研究和利用。Lin等<sup>[31]</sup>设计了一种基于经皮微针的高血糖敏感型胰岛素智能给药载体。智能超分子囊泡(PVs)由水溶性柱芳烃(WP5)和百草枯修饰的聚苯硼酸(PPBA-G)通过宿主-客体相互作用构建。胰岛素和GOx被封装到囊泡中,GOx对高浓度的葡萄糖快速响应,pH的降低可调节WP5和PPBA-G之间的宿主-客体相互作用,载药囊泡被破坏,达到递送胰岛素的目的。体外胰岛素释放实验显示,载药囊泡溶液的pH由7.4下降到5.0时,胰岛素的释放量达到60%。

胶束是以疏水基团为内核、亲水基团为外壳的分子有序聚集体,常作为药物输送载体<sup>[32-33]</sup>。葡萄糖响应性聚合物胶束能够根据葡萄糖浓度控制

胰岛素释放,是一种高效的胰岛素递送体。Li 等<sup>[34]</sup>通过原子转移自由基聚合(ATRP)反应合成了二嵌段共聚物,即聚(乙二醇)-b-聚(2-二异丙基氨基乙基甲基丙烯酸酯)(PEG-b-PDPA),用于研究胰岛素释放行为对葡萄糖变化的响应。异硫氰酸荧光素标记的胰岛素和GOx被共同装载到聚合物纳米载体中,具有pH敏感性的疏水PDPA嵌段随着pH的降低而迅速质子化,使其由疏水性向亲水性变化,释放出纳米微粒中的胰岛素。该共聚物具有良好的生物相容性,葡萄糖响应胶束可以有效地将胰岛素捕获在亲水核心中,并按血糖水平高低释放胰岛素。葡萄糖响应性“开-关”释放实验及细胞毒性实验证实,这种葡萄糖响应的纳米载体显示出调节胰岛素传递系统的潜力。

金属有机框架(MOF)和共价有机框架(COF)是近年来引起大量研究兴趣的一类多孔材料<sup>[35]</sup>。应用较多的MOF由有机连接物和金属离子自组装形成,功能化的MOF可用于不同的领域,如催化、气体储存、燃料电池的应用等<sup>[36]</sup>,尤其是作为药物传递载体和控释系统。MOFs可以通过一锅法将蛋白质装载到内部空腔中,即使在恶劣的条件下也能保持其生物活性<sup>[37]</sup>。此外,许多MOFs可以在酸、三磷酸腺苷、谷胱甘肽等的刺激下降解<sup>[15]</sup>,以释放药物。Jamwal等<sup>[38]</sup>报道了一种由丙烯酰交联葡聚糖双醛(ACDD)及固定化的GOx组成的药物输送系统。通过形成席夫碱合成纳米丙烯酰交联葡聚糖二醛(NACDD)-GOx-胰岛素复合物,胰岛素在不同pH条件下从复合物中释放出来。该载体细胞毒性及免疫原性低,形成的纳米粒能够保护胰岛素免受胃肠道水解酶的影响,且共价固定化GOx有利于减少酶的损失。

利用Co<sup>2+</sup>离子和Zn<sup>2+</sup>离子合成MOF框架是最为常用的方法之一,Yang等<sup>[37]</sup>设计了一种钴离子掺杂的沸石咪唑交联骨架材料(Ins/GOx@Co-ZIF-8)的刺激响应微针贴片。高血糖下形成的葡萄糖酸降低了MOFs的局部pH,导致MOFs降解,从而释放预载胰岛素。同时,产生的有害物H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>被Co<sup>2+</sup>离子分解。COFs也常应用于胰岛素的递送体系,Zhang等<sup>[39]</sup>通过Bronsted-Lewis(N:→B)型络合将胰岛素和GOx封装到COFs中,与硼氧嘧啶相连的COFs在酸性条件下迅速分解,并有效释放包埋的胰岛素和GOx。

纳米MOFs(NMOFs)能够形成稳定的晶体结构,具有高装载量及纳米尺寸独特的优良特性。Zhang等<sup>[36]</sup>构建了一种新的葡萄糖响应性传递物(ZIF@Ins & GOx),用于自调节胰岛素的释放。ZIF-8的刚性结构可以保护胰岛素的生物活性,并可调节胰岛素的释放以响应葡萄糖浓度,单次皮下注射ZIF@Ins & GOx可使血糖水平稳定在正常血糖状态达72 h。葡萄糖进入ZIF-8的空腔后,被GOx氧化成葡萄糖酸,导致局部pH下降,在高血糖水平下,混合物的pH在12 h内从7.4下降到4.5,随后ZIF-8纳米晶体在酸性微环境下降解。Chen等<sup>[40]</sup>将Zn<sup>2+</sup>-ZIF-8作为智能葡萄糖响应的药物运送载体。NMOFs分别装载药物和GOx,在pH 5.0及pH 6.0的酸性微环境导致ZIF-8纳米粒的降解和负载药物的释放。

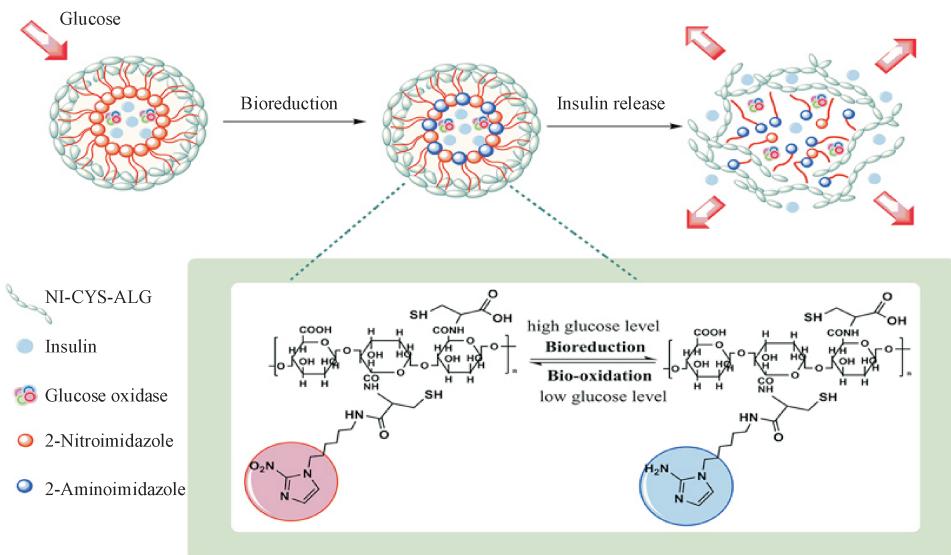
## 1.2 缺氧响应

GOx在催化葡萄糖过程中消耗氧气,产生局部缺氧环境。2-硝基咪唑(NI)是一种疏水成分,由于其对肿瘤部位的低氧状态高度敏感<sup>[41-42]</sup>,经常被用于肿瘤成像。在低氧环境下,NI与体内的生物还原剂(如NADPH)耦合,经一系列硝基还原酶催化转化为亲水的2-氨基咪唑<sup>[43]</sup>。这种亲水性和疏水性的转变导致药物的释放。Yu等<sup>[44]</sup>首次报道了以缺氧为生物刺激调节胰岛素释放的“智能胰岛素贴片”,胰岛素和GOx被封装到葡萄糖响应纳米囊泡(GRVs)中,GRVs由低氧敏感透明质酸(HS-HA)与疏水组分NI自组装而成,NI在缺氧条件下通过生物还原转化为亲水的2-氨基咪唑,HS-HA水溶性增加,迅速触发囊泡解离。该缺氧敏感性囊泡比pH响应迅速,易于给药,并具有良好的生物相容性和生物降解性。

基于2-硝基咪唑与2-氨基咪唑的互变原理,Ye等<sup>[45]</sup>开发了一种内含胰岛β细胞和葡萄糖信号放大器(GSAs)的微针阵列贴片,GSAs具有上述自组装形成的缺氧响应性纳米囊泡,该纳米囊泡包括3种酶:GOx、α-淀粉酶和葡萄糖淀粉酶。氧气的快速消耗导致囊泡的分解,在3种酶的逐级催化下葡萄糖浓度升高,被胰岛β细胞感知并促进胰岛素的分泌。具有亲水性或疏水性的氨基酸常用于两亲性囊泡的制备<sup>[46]</sup>。Zhou等<sup>[25]</sup>以NI为缺氧目标基团,采用两亲性2-硝基咪唑-L-半胱氨酸-海藻酸盐(NI-Cys-Alg)偶联物(图3),制备了一种无

创性、口服生物黏附纳米颗粒体系,葡萄糖响应性囊泡在缺氧条件下分解并释放胰岛素。该刺激响应策略易于给药、生物相容性和“智能”反应性良

好,能够有效避免低血糖,为蛋白质、低分子药物及核酸通过口服途径智能释放提供了合理的设计。



**Figure 3** Schematic diagram of oral insulin delivery of hypoxia-responsive vesicles

### 1.3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>响应

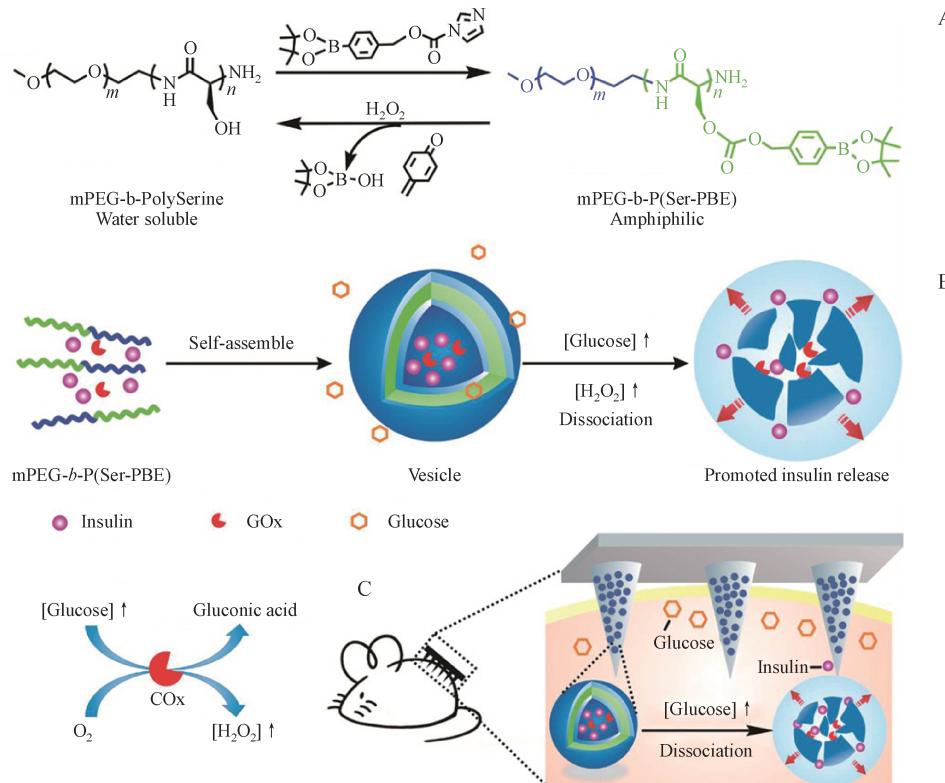
近年来,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>响应在葡萄糖应答系统中的比重逐渐增加,其中最常见的材料为水凝胶和微凝胶。宏观水凝胶具有良好的细胞相容性、中等机械强度和对低浓度H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的快速响应性<sup>[47]</sup>。共价交联PEG网络能高效包埋胰岛素和GOx等生物大分子,在葡萄糖转化为H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的基础上,提供了一种新颖的葡萄糖响应型胰岛素递送平台<sup>[48-49]</sup>。Zhang等<sup>[12]</sup>利用氧化还原自由基聚合合成了一种水凝胶,具有高灵敏度、高响应率、生物降解性和良好的生物相容性。该水凝胶由四臂的聚乙二醇组成,臂端连接H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>敏感的苯硼酸衍生物,GOx在高血糖条件下的催化反应使H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浓度升高,导致水凝胶网络的降解,达到递送胰岛素的目的。利用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>触发水凝胶的降解,胰岛素在5 h(5.6 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>下)和8 h(2.8 mmol/L H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>下)后完全释放,释放曲线遵循线性释放动力学规律。Wang等<sup>[50]</sup>设计了一种可生物降解的壳核胰岛素贴片,胰岛素经PBA上的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>敏感键修饰后被固定到PVA基质上,GOx被封装到丙烯酸化纳米凝胶中,在H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>存在的条件下,凝胶水解并释放其中的胰岛素。体外葡萄糖响应性胰岛素释放实验表明,在400 mg/dL的高血糖水平下,纳米凝胶在8 h内释放

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>达到9 mmol/L。同时微针的外壳装载CAT,以消除H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>对组织的损伤,化学诱导的1型糖尿病小鼠模型证明,这种具有生物反应性核心和保护性外壳的智能胰岛素贴剂可以有效地调节血糖水平,并改善生物相容性。

纳米囊泡的结构有利于药物的包载和运送,为胰岛素递送的常见载体类型<sup>[51]</sup>。Hu等<sup>[52]</sup>合成了一种H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>响应的两亲性嵌段共聚物,即聚乙二醇-苯硼酸酯共轭聚丝氨酸(mPEG-b-P(Ser-PBE))(图4)。该共聚物自组装成聚合物囊泡,GOx和胰岛素被包裹在聚合物囊泡的内部,高葡萄糖水平下催化产生的H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>能够进一步打破苯基硼酸频哪醇酯基的化学连接,使聚合物转化为亲水性的mPEG-b-PolySer,导致囊泡裂解并释放药物。用不同H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浓度(0、50、200 μmol/L)的PBS缓冲液孵育载胰岛素囊泡,检测囊泡对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的响应能力,胰岛素释放随H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>浓度的增加而增加。该囊泡被整合到经皮微针贴片中,实现了快速响应、高载药量(12.5%)、良好的生物相容性和无痛给药。Chai等<sup>[6]</sup>开发了一种改良的胰岛素传递系统,由聚丙烯酰胺苯硼酸及海藻酸钠组成。葡萄糖易与材料中的环硼酸盐反应,导致其解体并形成亲水的苯基硼酸盐-葡萄糖复合物。此外,GOx催化生成的

$H_2O_2$  将硼酸盐氧化成苯酚, 破坏碳硼键, 最终导致载药系统的破坏而释放出药物。在 1.0 mmol/L  $H_2O_2$  溶液的孵育下, 4 h 后载药囊泡的胰岛素释放

量达到 80% 以上。该纳米囊泡易于制备, 具有优良的葡萄糖反应性及生物相容性。



**Figure 4** Schematic of the  $H_2O_2$ -responsive vesicles for glucose-mediated insulin delivery

A: Chemical structure of mPEG-b-P(Ser-PBE) and its degradation products; B: Self-assembly of block copolymer into vesicles; C: PVs were further integrated into microneedle-array patches for smart insulin delivery

介孔二氧化硅纳米颗粒(MSNs)具有较高的表面积、可调节的尺寸和孔隙参数<sup>[53]</sup>, 被广泛研究及应用于药物递送。环糊精与疏水客体能形成主客体配合物, 常用于构建超分子结构和功能材料。因此, 将环糊精的主客体基团精确地结合到单分散二氧化硅上, 可以形成具有预定义功能的杂化结构, 以满足特定的功能。Xu 等<sup>[54]</sup>采用 4-(咪唑氨基甲酸酯)苯基硼酸频哪醇酯(ICBE)与环糊精( $\alpha$ -CD)进行主客体络合改性, 制得单分散二氧化硅微球, 并将 GOx 和胰岛素封装到微球中。约 72.4% 的胰岛素在  $H_2O_2$  浓度为 5 mmol/L 时被释放, 在  $H_2O_2$  的存在下, 单分散二氧化硅表面的苯硼酸酯被氧化, 破坏了主客体络合, 导致载药二氧化硅的分解, 从而释放预载胰岛素。该二氧化硅微球具有高载药量(13.2%), 微针载体实现快速无痛给药。

近年来, 基于 GOx 的葡萄糖敏感药物递送膜

受到越来越多的关注。分层自组装(LBL)薄膜制备简便, 薄膜厚度和渗透性便于控制。Yoshida 等<sup>[55]</sup>以 PBA 修饰的聚烯丙胺(PAH)为原料, 将 PBA 修饰的 PAH 与草酸(SA)修饰 PAH 通过硼酸酯键结合, 制备了  $H_2O_2$  响应薄膜, 并将 PAH/GOx/(SA-PAH/PBA-PAH)<sub>5</sub> 膜涂附于碳酸钙微粒表面。在  $H_2O_2$  存在下硼酸酯键断裂, 导致薄膜分解释放药物。以 0.1 mmol/L  $H_2O_2$ 、1 mmol/L  $H_2O_2$  和 10 mmol/L  $H_2O_2$  分别作用 60、60 和 20 min 后, 薄膜的分解百分率分别为 13%、81% 和 94%。在 10 mmol/L 葡萄糖存在的情况下, 1 mg 的颗粒释放出多达 10  $\mu$ g 的胰岛素, 显示出良好的胰岛素递送性能。

## 2 多重响应

在基于 GOx 的葡萄糖响应性给药过程中, 葡萄糖催化氧化反应产生的  $H_2O_2$  会阻止反应继续发生, 并且长期使用可能导致自由基诱导的皮肤组

织损伤。随着  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度的升高, GOx 类药物载体的葡萄糖敏感性受到限制。因此, 及时分解产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  对于葡萄糖的快速响应、保持 GOx 的酶活性、维持长效给药时间十分关键。对于单一响应系统, 常使用过氧化氢酶清除  $\text{H}_2\text{O}_2$  并增加  $\text{O}_2$  的含量, 但相应的多酶系统不够稳定, 葡萄糖敏感性较低。而葡萄糖多重响应系统能够克服上述缺点, 在材料中引入  $\text{H}_2\text{O}_2$  响应或缺氧敏感基团, 使载药系统因  $\text{H}_2\text{O}_2$  或缺氧敏感基团的破坏而改变, 最终在葡萄糖的触发下, 胰岛素的有效荷载得以释放<sup>[11]</sup>。

## 2.1 葡萄糖和 $\text{H}_2\text{O}_2$ 双响应

苯硼酸能够与含高亲和力的二醇类化合物结合, 形成可逆的硼酸酯键, 表现出对电荷密度、离子强度、二醇类化合物、pH 等外部刺激的响应性<sup>[53]</sup>, 是近年来使用最为频繁的葡萄糖响应和  $\text{H}_2\text{O}_2$  双响应性的材料。Tong 等<sup>[56]</sup>用聚乙二醇、聚苯基硼酸和聚苯基硼酸频哪醇酯合成了葡萄糖和  $\text{H}_2\text{O}_2$  双响应性的三嵌段聚合物囊泡, 并通过微针贴片经皮给药。该囊泡内载有胰岛素和 GOx, 酶催化产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  使苯硼酸从嵌段物上释放, 体外刺激响应胰岛素释放实验表明, 载药囊泡在 0.5 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  的 PBS 缓冲液中, 5 h 内释放的胰岛素累积达 80%。该给药系统实现了无痛给药、快速响应、生物相容性高的目标。

Wang 等<sup>[57]</sup>合成了装载胰岛素和 GOx 的葡萄糖双响应纳米粒, 3-丙烯酰胺苯硼酸(PAAPBA)和聚乙二醇嵌段聚(天冬氨酸-co-葡萄糖胺)(PEG-b-P(Asp-co-AGA))通过环硼酸盐形成动态共价键, 在高血糖时环硼酸盐被葡萄糖的糖基破坏, 并被  $\text{H}_2\text{O}_2$  氧化, 导致胰岛素的快速释放。在 pH 7.4 的不同  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度下, 载胰岛素纳米粒的胰岛素释放随着  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度递增, 且 10 h 内在 1.0 mmol/L  $\text{H}_2\text{O}_2$  的胰岛素释放约为 90%。细胞毒性、溶血实验和组织学分析表明, 该纳米颗粒具有良好的生物相容性和安全性, 并具有 15 h 的长效降低血糖效果。

除纳米粒外, 聚合物胶束也是常用的载体形式。Liu 等<sup>[14]</sup>制备了葡萄糖及  $\text{H}_2\text{O}_2$  双响应聚合物胶束, 由聚乙二醇嵌段聚氨基苯硼酯(PEG-b-PAPBE)自组装而成, 其中亲水的 PEG 提供外壳结构, 疏水的 PAPBE 赋予聚合物胶束对葡萄糖和  $\text{H}_2\text{O}_2$  的双重敏感性。内部的苯基硼酸酯(PBE)被

葡萄糖降解, 同时也被  $\text{H}_2\text{O}_2$  水解, 从而导致聚合胶束的解体, 释放出包裹的胰岛素。通过对游离 GOx、负载 GOx 的聚合物胶束(PMs-GOx)产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  进行测定, 发现游离 GOx 的  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度在 1 h 内迅速上升至 90  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 而对于 PMs-GOx,  $\text{H}_2\text{O}_2$  在 1 h 内的积累量仅为 15  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 因此对 GOx 的包载能够明显减轻  $\text{H}_2\text{O}_2$  对动物组织的危害。

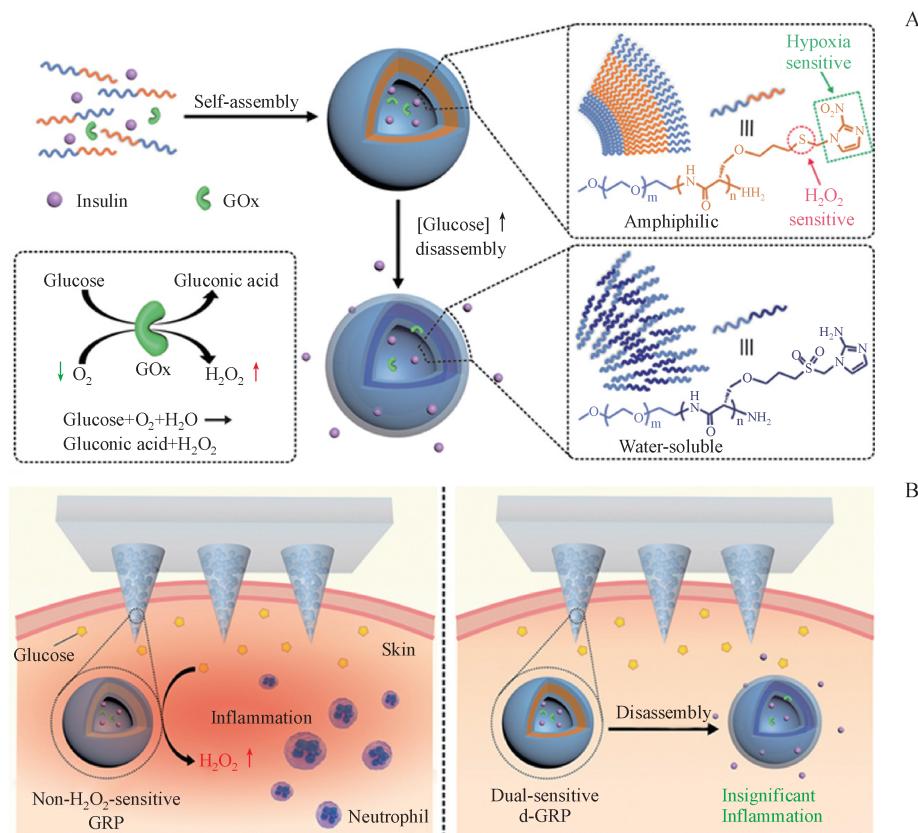
## 2.2 缺氧和 $\text{H}_2\text{O}_2$ 双响应

另一种葡萄糖响应给药的策略是合成缺氧和  $\text{H}_2\text{O}_2$  双响应聚合物。Yu 等<sup>[43]</sup>创新性地设计了一种装载胰岛素和 GOx 的自组装聚合物(图 5), 该双嵌段共聚物由 2-硝基咪唑修饰的聚乙二醇和聚丝氨酸经硫醚基团修饰而成。在 GOx 介导的葡萄糖氧化过程中, 所产生的局部缺氧环境促进 2-硝基咪唑还原为亲水的 2-氨基咪唑, 而作为  $\text{H}_2\text{O}_2$  敏感基团的硫醚被  $\text{H}_2\text{O}_2$  转化为砜, 增加聚合物的亲水性。在高血糖下, 聚合物化学结构的变化促进了聚合物的解离和胰岛素的释放。该纳米囊泡能够清除过量的  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 该系统方便无痛给药, 实现快速的葡萄糖响应, 在改善小鼠血糖水平的同时, 将副作用降到最小。采用荧光  $\text{H}_2\text{O}_2$  检测试剂盒评估双重响应性囊泡(d-GRP)和葡萄糖响应性囊泡(GRP)产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  的能力, 发现在相同时间内, 1 mg/mL 的 GRP 溶液释放  $\text{H}_2\text{O}_2$  5  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 而 1 mg/mL 的 d-GRP 溶液释放  $\text{H}_2\text{O}_2$  3  $\mu\text{mol}/\text{L}$ , 能显著减轻  $\text{H}_2\text{O}_2$  的伤害。

## 2.3 pH 和 $\text{H}_2\text{O}_2$ 双响应

葡萄糖在 GOx 的催化下, 产生局部 pH 和  $\text{H}_2\text{O}_2$  升高的现象, 故 pH 和  $\text{H}_2\text{O}_2$  的联合响应具有十分重要的意义<sup>[58]</sup>。Zhang 等<sup>[59]</sup>报道了一种  $\text{H}_2\text{O}_2$  和 pH 级联反应的微针阵列贴片, 其基质核心填充了封装 GOx 的不可降解的纳米胶束(GOx-NCs), 以及封装胰岛素的可降解胶束(Ins-NCs), 该胶束是由  $\text{H}_2\text{O}_2$  敏感的 PBA 和带正电荷的两亲性嵌段共聚物自组装而成。不可降解的胶束团能够有效延长 GOx 的酶活性。在含 400 mg/dL 葡萄糖的 PBS 中, 5 h 内由 GOx-NCs 催化生成的  $\text{H}_2\text{O}_2$  为 8  $\mu\text{mol}/\text{L}$ 。高血糖下 GOx 催化产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  破坏了胶束的稳定, 减少阳离子聚合物与胰岛素之间的静电相互作用, 从而快速释放胰岛素。

利用两亲性宿主-客体自组装形成囊泡的原理, Zou 等<sup>[30]</sup>设计了一种基于超分子的多重刺激响应式胰岛素给药平台, 由柱[5]芳烃和二苯基硼酸



**Figure 5** A: Schematic of the hypoxia and  $\text{H}_2\text{O}_2$  dual-sensitive insulin delivery system; B: Schematic of local inflammation induced by non- $\text{H}_2\text{O}_2$ -sensitive GRP and the long-term side effect associated with inflammation

衍生物自组装形成，并装载胰岛素和 GOx，该超分子囊泡对原位生成的  $\text{H}_2\text{O}_2$  和低 pH 环境具有响应性。二苯基硼酸与亲水葡萄糖结合导致囊泡曲率半径的改变，使其部分解体并释放胰岛素。同时，高血糖形成的局部高浓度的葡萄糖酸进一步导致柱[5]芳烃质子化，水溶性降低，加速了胰岛素的释放。在  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度为 3 mmol/L 和 12 mmol/L 的荧光标记囊泡组中，囊泡的荧光强度逐渐减少，表明囊泡的解离程度随  $\text{H}_2\text{O}_2$  浓度的增加而加大。此系统的超分子囊泡具有快速响应、可控给药、生物相容性良好等优点，有助于连续血糖监测的纳米治疗平台的开发。

### 3 总结与展望

基于 GOx 的葡萄糖响应型胰岛素给药系统能够根据血糖水平的升高自发而可控地释放胰岛素，已成为糖尿病治疗的热点之一，并取得了一系列进展。单一的葡萄糖响应系统适应不同个体特

定的葡萄糖水平，而多重响应系统则具有更加长效、稳定的血糖控制。迄今为止，基于 GOx 的葡萄糖响应系统已在相关生理条件和动物实验研究中得到验证。此外，其他响应系统如 PBA、葡萄糖结合分子的优良性能也得到了很好的探究，这些系统有望为糖尿病的治疗提供个性化的方案。然而，目前仍缺乏临床试验数据来评估葡萄糖响应性胰岛素给药系统的毒性和疗效<sup>[60]</sup>。

葡萄糖响应性胰岛素输送系统面临的挑战如下。

(1) 生物相容性问题。理想的响应材料应无严重的体内毒性及长期不良反应。GOx 催化葡萄糖氧化为葡萄糖酸和  $\text{H}_2\text{O}_2$ ，后者可引起炎症反应甚至严重的组织损伤。现有的许多生物可降解和生物相容的材料，如聚丙烯酸和多糖，常被用于制备基于 GOx 的基质。一些策略有望减轻  $\text{H}_2\text{O}_2$  的伤害，如在 PBA 和 GOx 的双重响应系统中，GOx 催化产生的  $\text{H}_2\text{O}_2$  与 PBA 反应，从而消耗  $\text{H}_2\text{O}_2$ 。此外，基

于GOx和PBA的反应系统能够维持长达十几个小时的降糖效果,具有更加迅速的葡萄糖响应性<sup>[61]</sup>。

(2) 可靠性问题。在GOx系统的疗效验证过程中,实验水平的体外缓冲液与糖尿病小鼠体内真实的生理环境存在一定的差异,突发释放、葡萄糖响应率、低血糖等问题成为阻碍临床研究的重要因素。

(3) 酶活性问题。在长期葡萄糖触发的胰岛素输送过程中,GOx的生物活性应得以保持。而GOx药物在制备和储存过程中,常出现生物活性下降的现象。酶的处理过程中采用简化的制备方法,有利于维持GOx的活性。

(4) 敏感性问题。在GOx氧化葡萄糖的过程中,由于生成H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>和消耗O<sub>2</sub>,响应载体对葡萄糖的敏感性降低。已有一些策略用于提高葡萄糖的敏感性,如将GOx与CAT或血红蛋白结合<sup>[62]</sup>以消耗H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,使用H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>敏感、缺氧敏感或缺氧和H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>双敏感聚合物等。

在医学及临床领域,GOx在治疗糖尿病及其并发症方面也发挥着重要作用。如采用葡萄糖氧化酶法诊断妊娠糖尿病,检测糖化血红蛋白含量以预防糖尿病及其并发症,联合NO疗法治疗糖尿病肾病<sup>[63]</sup>等。在未来,GOx介导的胰岛素及其类似物递送策略和诊断方法将在治疗糖尿病方面发挥更大的作用。

## References

- [1] Xu SS, Zhang HB, Zhou JP, et al. Advances of new antidiabetic drugs [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2011, **42**(2):97-106.
- [2] van Dieren S, Beulens JWJ, van der Schouw YT, et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabilitation*, 2010, **17**(Suppl 1): S3-S8.
- [3] Frizziero L, Calciati A, Torresin T, et al. Diabetic macular edema treated with 577-nm subthreshold micropulse laser: a real-life, long-term study [J]. *J Pers Med*, 2021, **11**(5):405.
- [4] Ma RJ, Shi LQ. Phenylboronic acid-based glucose-responsive polymeric nanoparticles: synthesis and applications in drug delivery [J]. *Polym Chem*, 2014, **5**(5):1503-1518.
- [5] Li CY, Huang WL, Qian H. Advances in the research of long-acting strategy of insulin and GLP-1 analogs [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2018, **49**(6):660-670.
- [6] Chai ZH, Dong HY, Sun XY, et al. Development of glucose oxidase-immobilized alginate nanoparticles for enhanced glucose-triggered insulin delivery in diabetic mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **159**:640-647.
- [7] 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.
- [8] Wang J, Wang Z, Yu J, et al. Glucose-responsive insulin and delivery systems: innovation and translation [J]. *Adv Mater*, 2020, **32**(13):e1902004.
- [9] Ravaine V, Anela C, Catargi B. Chemically controlled closed-loop insulin delivery [J]. *J Control Release*, 2008, **132**(1):2-11.
- [10] Wu Q, Wang L, Yu H, et al. Organization of glucose-responsive systems and their properties [J]. *Chem Rev*, 2011, **111**(12): 7855-7875.
- [11] Zhao L, Wang L, Zhang Y, et al. Glucose oxidase-based glucose-sensitive drug delivery for diabetes treatment [J]. *Polymers (Basel)*, 2017, **9**(7). DOI:10.3390/polym9070255.
- [12] Zhang M, Song CC, Du FS, et al. Supersensitive oxidation-responsive biodegradable PEG hydrogels for glucose-triggered insulin delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(31): 25905-25914.
- [13] Dong Y, Wang W, Veiseh O, et al. Injectable and glucose-responsive hydrogels based on boronic acid-glucose complexation [J]. *Langmuir*, 2016, **32**(34):8743-8747.
- [14] Liu XY, Li C, Lv J, et al. Glucose and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dual-responsive polymeric micelles for the self-regulated release of insulin [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, **3**(3):1598-1606.
- [15] Gordijo CR, Koulajian K, Shuhendler AJ, et al. Nanotechnology-enabled closed loop insulin delivery device: *in vitro* and *in vivo* evaluation of glucose-regulated insulin release for diabetes control [J]. *Adv Funct Mater*, 2011, **21**(1):73-82.
- [16] Wu Z, Zhang S, Zhang X, et al. Phenylboronic acid grafted chitosan as a glucose-sensitive vehicle for controlled insulin release [J]. *J Pharm Sci*, 2011, **100**(6):2278-2286.
- [17] Gu Z, Dang TT, Ma M, et al. Glucose-responsive microgels integrated with enzyme nanocapsules for closed-loop insulin delivery [J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(8):6758-6766.
- [18] Anirudhan TS, Nair AS, Nair SS. Enzyme coated beta-cyclodextrin for effective adsorption and glucose-responsive closed-loop insulin delivery [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, **91**:818-827.
- [19] Kim MY, Kim J. Chitosan microgels embedded with catalase nanozyme-loaded mesocellular silica foam for glucose-responsive drug delivery [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, **3**(4): 572-578.
- [20] Di J, Yu JC, Ye YQ, et al. Engineering synthetic insulin-secreting cells using hyaluronic acid microgels integrated with glucose-responsive nanoparticles [J]. *Cell Mol Bioeng*, 2015, **8**(3): 445-454.
- [21] Fu Y, Liu W, Wang LY, et al. Erythrocyte-membrane-camouflaged nanoplateform for intravenous glucose-responsive insulin

- delivery[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, **28**(41):1802250.
- [22] Mohammadpour F, Hadizadeh F, Tafaghodi M, et al. Preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation of PLGA/chitosan based nano-complex as a novel insulin delivery formulation[J]. *Int J Pharm*, 2019, **572**:118710.
- [23] Gu Z, Aimetti AA, Wang Q, et al. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery[J]. *ACS Nano*, 2013, **7**(5): 4194-4201.
- [24] Zhao L, Xiao C, Wang L, et al. Glucose-sensitive polymer nanoparticles for self-regulated drug delivery[J]. *Chem Commun (Camb)*, 2016, **52**(49):7633-7652.
- [25] Zhou X, Wu H, Long R, et al. Oral delivery of insulin with intelligent glucose-responsive switch for blood glucose regulation [J]. *J Nanobiotechnology*, 2020, **18**(1):96.
- [26] Tai W, Mo R, Di J, et al. Bio-inspired synthetic nanovesicles for glucose-responsive release of insulin[J]. *Biomacromolecules*, 2014, **15**(10):3495-3502.
- [27] Zhou K, Wang Y, Huang X, et al. Tunable, ultrasensitive pH-responsive nanoparticles targeting specific endocytic organelles in living cells[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, **50**(27): 6109-6114.
- [28] Luo FQ, Chen GJ, Xu W, et al. Microneedle-array patch with pH-sensitive formulation for glucose-responsive insulin delivery [J]. *Nano Res*, 2021, **14**(8):2689-2696.
- [29] Tong ZZ, Zhou JY, Huang RS, et al. Dual-responsive supramolecular self-assembly of inclusion complex of an azobenzene-ended poly ( $\epsilon$ -caprolactone) with a water-soluble pillar[6]Arene and its application in controlled drug release [J]. *J Polym Sci Part A: Polym Chem*, 2017, **55**(15):2477-2482.
- [30] Zuo M, Qian W, Xu Z, et al. Multiresponsive supramolecular theranostic nanoplatform based on pillar[5]Arene and diphenylboronic acid derivatives for integrated glucose sensing and insulin delivery[J]. *Small*, 2018, **14**(38):e1801942.
- [31] Lin YH, Hu W, Bai XW, et al. Glucose- and pH-responsive supramolecular polymer vesicles based on host-guest interaction for transcutaneous delivery of insulin[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, **3**(9):6376-6383.
- [32] Ma RJ, Sun XC, Liu XJ, et al. Complex micelles with glucose-responsive shells for self-regulated release of glibenclamide [J]. *Aust J Chem*, 2014, **67**(1):127.
- [33] Gaballa H, Theato P. Glucose-responsive polymeric micelles via boronic acid-diol complexation for insulin delivery at neutral pH[J]. *Biomacromolecules*, 2019, **20**(2):871-881.
- [34] Li X, Shang H, Wu W, et al. Glucose-responsive micelles for controlled insulin release based on transformation from amphiphilic to double hydrophilic[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, **16**(6):5457-5463.
- [35] Chen Y, Li P, Modica JA, et al. Acid-resistant mesoporous metal-organic framework toward oral insulin delivery: protein encapsulation, protection, and release[J]. *J Am Chem Soc*, 2018, **140** (17):5678-5681.
- [36] Zhang C, Hong S, Liu MD, et al. pH-sensitive MOF integrated with glucose oxidase for glucose-responsive insulin delivery [J]. *J Control Release*, 2020, **320**:159-167.
- [37] Yang XX, Feng P, Cao J, et al. Composition-engineered metal-organic framework-based microneedles for glucose-mediated transdermal insulin delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, **12**(12):13613-13621.
- [38] Jamwal S, Ram B, Ranote S, et al. New glucose oxidase-immobilized stimuli-responsive dextran nanoparticles for insulin delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **123**:968-978.
- [39] Zhang G, Ji Y, Li X, et al. Polymer-covalent organic frameworks composites for glucose and pH dual-responsive insulin delivery in mice[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, **9**(14):e2000221.
- [40] Chen WH, Luo GF, Vázquez-González M, et al. Glucose-responsive metal-organic-framework nanoparticles act as "Smart" sense-and-treat carriers [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(8):7538-7545.
- [41] Patel A, Sant S. Hypoxic tumor microenvironment: opportunities to develop targeted therapies[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, **34**(5):803-812.
- [42] Thambi T, Deepagan VG, Yoon HY, et al. Hypoxia-responsive polymeric nanoparticles for tumor-targeted drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(5):1735-1743.
- [43] Yu JC, Qian CG, Zhang YQ, et al. Hypoxia and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dual-sensitive vesicles for enhanced glucose-responsive insulin delivery [J]. *Nano Lett*, 2017, **17**(2):733-739.
- [44] Yu JC, Zhang YQ, Ye YQ, et al. Microneedle-array patches loaded with hypoxia-sensitive vesicles provide fast glucose-responsive insulin delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, **112**(27):8260-8265.
- [45] Thambi T, Deepagan VG, Yoon HY, et al. Hypoxia-responsive polymeric nanoparticles for tumor-targeted drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2014, **35**(5):1735-1743.
- [46] Matsumoto A, Ishii T, Nishida J, et al. A synthetic approach toward a self-regulated insulin delivery system [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, **51**(9):2124-2128.
- [47] Bratlie KM, York RL, Invernale MA, et al. Materials for diabetes therapeutics[J]. *Adv Healthc Mater*, 2012, **1**(3):267-284.
- [48] Ye YQ, Yu JC, Wang C, et al. Microneedles integrated with pancreatic cells and synthetic glucose-signal amplifiers for smart insulin delivery [J]. *Adv Mater*, 2016, **28**(16):3115-3121.
- [49] 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.
- [50] Wang J, Ye Y, Yu J, et al. Core-shell microneedle gel for self-regulated insulin delivery[J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(3):2466-2473.
- [51] Huang Q, Wang L, Yu H, et al. Advances in phenylboronic acid-based closed-loop smart drug delivery system for diabetic

- therapy[J]. *J Control Release*, 2019, **305**:50-64.
- [52] Hu XL, Yu JC, Qian CG, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive vesicles integrated with transcutaneous patches for glucose-mediated insulin delivery[J]. *ACS Nano*, 2017, **11**(1):613-620.
- [53] Hei MY, Wu HJ, Fu Y, et al. Phenylboronic acid functionalized silica nanoparticles with enlarged ordered mesopores for efficient insulin loading and controlled release [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2019, **51**:320-326.
- [54] Xu B, Jiang G, Yu W, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-Responsive mesoporous silica nanoparticles integrated with microneedle patches for the glucose-monitored transdermal delivery of insulin [J]. *J Mater Chem B*, 2017, **5**(41):8200-8208.
- [55] Yoshida K, Awaji K, Shimizu S, et al. Preparation of microparticles capable of glucose-induced insulin release under physiological conditions[J]. *Polymers*, 2018, **10**(10):1164.
- [56] Tong ZZ, Zhou JY, Zhong JX, et al. Glucose- and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive polymeric vesicles integrated with microneedle patches for glucose-sensitive transcutaneous delivery of insulin in diabetic rats [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10** (23) : 20014-20024.
- [57] Wang YX, Fan YT, Zhang MH, et al. Glycopolypeptide nanocarriers based on dynamic covalent bonds for glucose dual-responsiveness and self-regulated release of insulin in diabetic rats [J]. *Biomacromolecules*, 2020, **21**(4):1507-1515.
- [58] Hou L, Zheng YZ, Wang YC, et al. Self-regulated carboxyphenylboronic acid-modified mesoporous silica nanoparticles with “touch switch” releasing property for insulin delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(26):21927-21938.
- [59] Zhang Y, Wang J, Yu J, et al. Bioresponsive microneedles with a sheath structure for H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and pH cascade-triggered insulin delivery[J]. *Small*, 2018, **14**(14):e1704181.
- [60] Liu F, Bai L, Zhang H, et al. Smart H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-responsive drug delivery system made by halloysite nanotubes and carbohydrate polymers [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9** (37) : 31626-31633.
- [61] Shen D, Yu HJ, Wang L, et al. Glucose-responsive hydrogel-based microneedles containing phenylborate ester bonds and N-isopropylacrylamide moieties and their transdermal drug delivery properties[J]. *Eur Polym J*, 2021, **148**:110348.
- [62] Wang C, Ye YQ, Sun WJ, et al. Red blood cells for glucose-responsive insulin delivery [J]. *Adv Mater*, 2017, **29** (18) : 1606617.
- [63] Sokolovska J, Isajevs S, Baumane L, et al. Enhanced expression of xanthine oxidase and NO synthases causing the overproduction of NO in kidneys of diabetic animals can be reduced by 1,4-dihydropyridines[J]. *Nitric Oxide*, 2013, **31**:S15.

·本刊讯·

### 《中国药科大学学报》入编最新版《中文核心期刊要目总览》

2021年3月8日,北京大学图书馆发布通知,《中国药科大学学报》继续入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)药学类的核心期刊。

中文核心期刊评选由北京大学图书馆牵头,每3年评选一次,采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用16个评价指标,涉及期刊13 764种,参加核心期刊定性评审的学科专家1万多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1 990种核心期刊。被收录杂志皆为各专业各类杂志的佼佼者,是具有权威性和代表性的核心期刊。

自1992年首次评选以来,《中国药科大学学报》已经连续9次入编《中文核心期刊要目总览》,充分证明了本刊的办刊质量和办刊水平,也体现了广大读者、作者和业界专家对刊物学术质量的认可。在此,编辑部全体人员向一直支持本刊工作的各级领导、编委、专家、作者和读者致以深深的谢意!本刊将继续努力,为医药领域的科研人员提供更优质的服务,为我国医药事业的发展贡献力量。

(本刊编辑部)