用于葡萄糖敏感药物释放的苯硼酸功能化高分子纳米载体

赵丽^{1,3†}, 黄琼卫^{2†}, 王立艳¹, 盖广清^{1*}, 肖姗姗¹, 毕菲¹, 丁建勋^{3*}

1. 吉林建筑大学材料科学与工程学院, 长春 130118

2. 吉林大学中日联谊医院内分泌科, 长春 130033

3. 中国科学院长春应用化学研究所, 生态环境高分子材料重点实验室, 长春 130022

† 同等贡献

* 通讯作者, E-mail: gaigq@163.com; jxding@ciac.ac.cn

收稿日期: 2017-02-09; 接受日期: 2017-03-30; 网络发表日期: 2017-08-28

国家自然科学基金(编号: 51403075, 51673190)和吉林省科技发展计划(编号: 20170520153JH, 20160204015SF)资助项目

摘要 近年来, 葡萄糖敏感高分子药物传递系统因其能够依据葡萄糖浓度变化自动连续地控制药物释放而备受关注. 其中, 基于苯硼酸(PBA)的葡萄糖敏感高分子载体以其较好的稳定性、长期储存性和可逆的葡萄糖敏感性能而被广泛研究, 特别是基于PBA的葡萄糖敏感纳米药物传输体系成为该领域的研究热点. 本文系统地概述了用于自调式药物传输的葡萄糖敏感PBA基高分子纳米药物载体, 包括纳米胶束、纳米囊泡、纳米凝胶以及杂化纳米粒子等的研究进展, 并对其发展方向和应用前景进行了展望.

关键词 葡萄糖敏感, 苯硼酸, 高分子, 纳米载体, 药物传递, 糖尿病治疗

1 引言

糖尿病是一种内源性疾病, 是由遗传和环境等因素引起的胰岛功能衰退, 伴随以糖代谢紊乱为主要表现症状的临床综合征. 它是一种慢性代谢性疾病, 与心脑血管疾病和癌症并称为人类健康的“三大杀手”. 糖尿病的患病率逐年增长, 并呈现出年轻化的趋势, 严重危害人类的生命健康^[1-3]. 世界卫生组织将糖尿病防治列为全球保护人类健康的重要问题之一^[4]. 因此, 对糖尿病的防治已经成为一个重大的医学和社会问题, 也是目前具有重大意义的研究课题之一. 糖尿病因其病理学特点可以分为I型糖尿病和II型糖尿病^[5]. I型糖

尿病即胰岛素依赖型糖尿病, 需终身使用外来胰岛素治疗. I型糖尿病约占糖尿病患者总数的10%. II型糖尿病即非胰岛素依赖型糖尿病, 是由胰岛 β 细胞分泌功能缺陷导致的胰岛素相对不足而血糖升高的症状. II型糖尿病约占糖尿病总人数的90%. 目前, 糖尿病治疗最有效的途径是补充外源性胰岛素. 但胰岛素具有分子量大、易变性以及脂溶性差等缺点而导致其口服时的生物利用度低, 故对糖尿病的治疗仍采用常规的注射给药方式. 虽然皮下注射胰岛素能够快速降低血糖, 但每日数次的注射带给患者极大的身体和精神痛苦, 因此长期注射胰岛素控制血糖时, 病人的耐受性和顺从性较差. 虽然口服给药、鼻腔给药及超声介

引用格式: 赵丽, 黄琼卫, 王立艳, 盖广清, 肖姗姗, 毕菲, 丁建勋. 用于葡萄糖敏感药物释放的苯硼酸功能化高分子纳米载体. 中国科学: 化学, 2017, 47: 1057-1074
Zhao L, Huang Q, Wang L, Gai G, Xiao S, Bi F, Ding J. Phenylboronic acid-functionalized polymer nanocarriers for glucose-triggered drug release. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 1057-1074, doi: [10.1360/N032017-00021](https://doi.org/10.1360/N032017-00021)

导给药等非注射胰岛素给药途径取得了较大的进展,但因胰岛素的生物利用度很低且受制药技术的制约,这些给药途径仍处于实验研究阶段^[6-9]。

近年来,葡萄糖敏感药物传递系统因其可以依据葡萄糖浓度的变化而自动连续地控制药物的释放而备受关注,有望取代常规注射给药途径,成为一种潜在的治疗方法^[10]。葡萄糖敏感药物传递系统能够实时监控血糖变化并调控胰岛素的释放,从而实时控制血糖水平,更好地模拟人体胰腺分泌胰岛素的生理模式,被称为“人工胰腺”。该系统是一种自调式的药物控制释放系统,用于糖尿病的治疗不仅可以减少胰岛素的注射次数更提高了患者的顺从性,具有较大的糖尿病治疗应用前景。基于苯硼酸(PBA)的葡萄糖敏感高分子是一种全合成体系,用于药物的自调式控制释放,具有体系稳定、长期保存以及可逆葡萄糖响应的优势,成为近年来的研究热点之一^[11,12]。

PBA是一种路易斯酸,其 pK_a 值的范围在8.2~8.6^[13]。PBA在药物传递领域具有极其重要的应用^[14-16]。在水溶液中PBA有两种存在形式,一种是未电离的平面三角形的疏水形式,另一种是电离的正四面体构型的亲水形式。在这两种形式的PBA间存在着可逆平衡^[17]。两种形式的PBA都能与葡萄糖等1,2-二元醇或多元醇特异性结合形成苯硼酸酯复合物,但电离形式的亲水性PBA与葡萄糖形成的苯硼酸酯更稳定(图1)。当体系的pH大于PBA的 pK_a 时,PBA功能化的载体与葡萄糖特异性结合形成亲水性的苯硼酸酯。苯硼酸酯的形成使得PBA的电离平衡向正方向移动,从而增加了电离形式PBA的含量,进而使电离形式的苯硼酸酯复合物增加。这样一方面提高了PBA功能化载体材料的亲水性,另一方面由于平面三角形的PBA转化为正四面体结构,增大了载体材料的空间体积。两种作用均使所搭载的药物响应于葡萄糖浓度的变化而释放出来,且药物释放速度和释放量随葡萄糖浓度的升高而增大。这种特性赋予PBA功能化药物载体良好的葡萄糖敏感性能。这种基于PBA及其衍生物与1,2-二元醇或多元醇间的特异性结合成为构筑葡萄糖敏感PBA基药物传输体系的基础,并在葡萄糖敏感药物传递系统具有潜在的应用前景^[18,19]。

PBA及其衍生物用于糖尿病治疗的葡萄糖敏感药物载体的前提是降低其 pK_a ,使其在人体生理pH下具有葡萄糖敏感性能^[20]。为此,研究者采取了各种途径

图1 PBA与葡萄糖的相互作用示意图(网络版彩图)

如在PBA上引入羧基^[13]、卤素或硝基^[21,22]等来提高PBA在生理条件下的葡萄糖敏感性能。此外,PBA功能化的高分子材料用于葡萄糖敏感药物传递系统有多种载体形式,如水凝胶、微凝胶、微囊以及纳米载体等^[16,23-25]。南开大学的史林启课题组^[26]对PBA基葡萄糖响应性聚合物材料的胰岛素投递和血糖检测的应用进行了综述,介绍了共价键交联微/纳米凝胶、自组装胶束和囊泡、模板法制备囊泡的方法及其葡萄糖响应性能,以及荧光感应器和比色皿感应器对葡萄糖浓度的检测研究。该课题组还对含PBA材料在糖尿病和癌症治疗相关的药物投递研究进行了综述^[27]。然而全面介绍PBA基纳米载体实现葡萄糖触发药物释放的报道较少。纳米药物载体因其特殊的尺寸效应在药物传递领域具有更好的应用。PBA基葡萄糖敏感纳米药物载体形式有纳米胶束、纳米囊泡、纳米凝胶和杂化纳米粒子等。本文重点介绍了基于PBA的葡萄糖敏感高分子纳米药物载体的制备、性能和应用,并对该领域的发展前景进行了展望。

2 葡萄糖敏感PBA基高分子纳米药物载体

纳米药物载体因其独特的纳米特性而赋予载体材料良好的性能,如靶向性、较长的血液循环时间、高载药率等。PBA功能化的高分子用于纳米药物载体具有良好的葡萄糖敏感性能。葡萄糖敏感药物传递系统有望取代常规注射给药途径而成为一种潜在的糖尿病治疗方法。基于PBA的纳米药物载体主要有纳米胶束、纳米囊泡、纳米凝胶和杂化纳米粒子等(图2)。近年来,随着研究者的不断努力和探索,葡萄糖敏感

图2 基于PBA的高分子纳米药物载体(网络版彩图)

PBA基高分子纳米药物载体取得了较大的进展。

2.1 PBA基纳米胶束体系

聚合物胶束是由两亲性聚合物在溶液中自组装而得到的具有核-壳结构的聚集体。两亲性的共聚物的亲水段多为聚乙二醇(PEG), 在水溶液中形成胶束的外壳, 提供必要的亲水性并稳定内核。疏水段可由多种材料组成, 并在水溶液中形成胶束的内核。这种核-壳结构赋予聚合物胶束良好的性能, 如较高的载药量和载药效率、较长的体内循环时间、可修饰性和较高的生物利用度等^[28]。PBA功能化的聚合物胶束因其简单的制备方法和较好的葡萄糖敏感性能引起研究者极大的兴趣, 对其的研究也取得较大的进展。

采用可逆加成-断裂转移自由基聚合(RAFT)可以制备PBA功能化的嵌段共聚物^[29-32]。Jiang课题组^[33]通过分子设计, 采用RAFT聚合方法, 以聚(甲氧基聚乙二醇丙烯酸酯)为大分子引发剂(MePEGA)引发3-丙烯酰胺基苯硼酸(AAPBA)和邻硝基苄基丙烯酸酯(NBA)共聚制备了具有光和葡萄糖双敏感的聚合物纳米胶束。以胰岛素为模型药物, 该课题组考察了该聚合物纳米胶束的光和葡萄糖响应的胰岛素释放性能。在可见光照射下, 30 min内只有20%的胰岛素释放出来, 而在紫外光照射下($\lambda_{\max}=365\text{ nm}$, 75 mW cm^{-2}), 30 min内胰岛素的累积释放量达到了98%。这是因为在紫外光照射下疏水的聚邻硝基苄基丙烯酸酯(PNBA)转变成亲水性的聚丙烯酸, 聚合物胶束的亲疏水平衡向亲水性方向转移, 破坏了胶束的原有结构并促使胰岛素快速释放。该聚合物胶束调控胰岛素的释放特性也具有葡萄糖响应性。在不含葡萄糖的溶液中, 24 h内胰岛素的累积释放量只有5%, 几乎可以省略。而在葡萄糖溶液

中时, 胰岛素的累积释放量急剧增加。当葡萄糖浓度为25 mM时, 24 h内胰岛素的累积释放量达到了93%。甲基噻唑蓝(MTT)检测证实, 该纳米胶束具有较好的生物相容性, 圆二色谱(CD)检测结果表明, 所释放出的胰岛素仍具有其原有的二级结构和活性。这种紫外光和葡萄糖双敏感的聚合物纳米胶束在胰岛素自调式控制释放中具有潜在的应用前景。同样采用RAFT聚合方法, 该课题组结合酶法酯交换技术, 一步制备了具有荧光性能的葡萄糖敏感纳米胶束, 为聚合物胶束的制备提供了新方法^[34]。

除了RAFT聚合方法外, 采用原子转移自由基聚合(ATRP)也是制备葡萄糖敏感嵌段共聚物的有效方法^[35]。Yang课题组^[36]采用ATRP聚合方法, 以mPEG5000-Br为大分子引发剂引发自制单体(2-苯硼酸酯-1,3-二噁烷-5-乙基)丙烯酸甲酯(PBDEMA)聚合制备了嵌段共聚物mPEG5000-*b*-PPBDEMA且该嵌段共聚物能自组装成纳米胶束。如图3所示, 该两亲性嵌段共聚物侧链上的苯硼酸酯基团在遇到葡萄糖分子时可断裂, 使两亲性的共聚物转变成双亲性的共聚物, 从而使聚合物纳米胶束的亲水性增加, 体积增大甚至解体。这种胶束在pH 7.4时具有非常快速的葡萄糖响应药物释放特性, 所搭载的疏水药物罗丹明在3 min内的累积释放量高达40%, 而搭载的胰岛素也能响应葡萄糖而快速释放出来, 具有“开-关”式的释放特性。

为了得到转变pH合适的PBA衍生物以用作葡萄糖敏感药物传输载体, 许多研究者进行了大量研究。Shi课题组^[37]采用ATRP引发剂PEG-Br引发丙烯酸叔丁酯聚合, 并通过脱除叔丁基保护和进一步经3-氨基苯硼酸修饰, 最终得到嵌段共聚物聚(乙二醇)-*block*-聚(丙烯酸-*co*-丙烯酰胺基苯硼酸) (PEG-*b*-P(AA-*co*-AAPBA))。该嵌段共聚物自组装成以P(AA-*co*-AAPBA)为内核, 以亲水性PEG为外壳的纳米胶束。由于羧基和硼原子的配位作用能够降低PBA的 pK_a , 所以通过控制PBA的修饰率可有效调节聚合物胶束呈现葡萄糖敏感性能的pH范围。当PBA的修饰率为63%时, 可得到生理pH条件下具有良好葡萄糖敏感性能的纳米胶束。除此之外, Shi课题组^[38,39]还制备了葡萄糖敏感性能增强的PBA-糖聚合物纳米复合胶束体系。其中糖基化聚合物P(AA-*co*-AGA)是聚丙烯酸接枝2-氨基葡萄糖得到的。该糖基化聚合物与PBA功能化的嵌段共聚物PEG-*b*-P(AA-*co*-APBA)复合得到以P(AA-*co*-APBA)/P(AA-*co*-AGA)为内核、

图3 聚合物胶束的葡萄糖敏感性能示意图^[36] (网络版彩图)

以PEG为外壳的纳米复合胶束. 与单一胶束相比, 该纳米复合胶束具有更好的稳定性和生物相容性, 并在生理条件下在 2.0 mg mL^{-1} 的葡萄糖溶液中(模拟糖尿病患者的餐后血糖值)即可表现出较好的葡萄糖敏感性能, 为葡萄糖敏感聚合物胶束的构筑提供了一种有效的方法. 除嵌段共聚物外, PBA功能化的两亲性接枝共聚物也能自组装成葡萄糖敏感的聚合物胶束^[40].

采用丙烯酸类单体制备葡萄糖敏感的聚合物胶束快速有效且制备的聚合物胶束具有较好的生物相容性和葡萄糖敏感性能, 但聚丙烯酸类材料的不可生物降解性限制了其临床应用. 聚氨基酸具有良好的生物相容性和可生物降解性, 被广泛应用于药物传递、基因治疗等生物医学领域^[41-44]. 葡萄糖敏感的聚氨基酸纳米粒子的研究也取得较大的进展. 本课题组通过 γ -苯甲基-L-谷氨酸酯-N-内羧酸酐(BLG-NCA)开环聚合, 脱掉苯甲基保护和3-氨基苯硼酸修饰得到聚(乙二醇单甲醚)-*block*-聚(L-谷氨酸-co-谷氨酰胺基苯硼酸)(mPEG-*b*-P(GA-co-GPBA))嵌段共聚物, 并对其自组装成的纳米胶束在生理pH下的胰岛素自调式控制释放行为进行了研究^[45]. MTT检测和兔溶血试验表明, 该聚氨基酸纳米胶束具有良好的生物相容性. 该纳米胶束能够依据葡萄糖浓度的变化调节胰岛素的释放行为, 使胰岛素的释放具有随葡萄糖浓度变化而呈现“开-关”式释放的特性, 且释放出的胰岛素具有其原有的活性. 该聚氨基酸纳米胶束体系较好地克服了药物负载和释放中药物活性易于失活的问题, 具有体内按需“开-关”式释放药物的潜力. 此外, 聚氨基酸类载体材料也保证该药物传递体系具有良好的生物相容性和可生物降解性能.

同样采用开环聚合, Shi课题组^[46]制备了聚乙二醇-*block*-聚(天冬氨酸-co-天冬酰胺基苯硼酸)(PEG-*b*-P(Asp-co-AspPBA))和聚异丙基丙烯酰胺-*block*-聚(天冬氨酸-co-天冬酰胺基苯硼酸)(PNIPAM-*b*-P(Asp-co-AspPBA))嵌段共聚物. 这两种聚氨基酸嵌段共聚物

能够自组装成聚合物复合胶束. 这种纳米复合胶束具有P(Asp-co-AspPBA)疏水内核和混合的PEG/PNIPAM外壳. 当温度升高至 37°C 后, PNIPAM会塌缩在复合胶束内核的表面形成一层连续的膜结构, 并在中间嵌有PEG层, 使复合胶束的核-壳结构转变为核-壳-冠结构. 此时复合胶束展现出可逆的葡萄糖响应溶胀行为, 并能反复“开-关”式释放胰岛素. 另外, 连续的PNIPAM膜还可以保护被包覆的胰岛素免受蛋白酶的降解, 使其具有原有的生物活性. 该药物传递体系的巧妙设计, 不仅使纳米载体具有较好的“开-关”式按需释放药物的特性, 保证了药物原有的活性, 也具有较好的生物相容性和可生物降解性能. 这种“开-关”式胰岛素自调式控制释放特性和保护药物的作用, 使得该葡萄糖敏感纳米复合胶束在糖尿病治疗方面具有较大的潜在应用.

两亲性的嵌段共聚物在溶液中不仅能自组装成纳米胶束, 也可以自组装成交联纳米胶束. PBA功能化的聚多糖自组装成的交联胶束因其聚合物分子内PBA基团与糖单元上二元醇间的自交联作用, 比纳米胶束更稳定.

Li等^[47]采用RAFT聚合方法和类糖单体甲基丙烯酸2-(N-葡萄糖酰胺)乙酯(GAMA)以及AAPBA制备了PBA功能化的含糖共聚物P(AAPBA-*b*-GAMA)(图4(a)). 聚合物分子上的PBA基团与碳水化合物上的二羟基特异性结合而促使共聚物自组装成交联纳米粒子(图4(b)). 该交联纳米粒子具有亲水性的PGAMA冠和疏水的PAAPBA核. PBA赋予嵌段共聚物良好的葡萄糖敏感性能, 而GAMA作为一种新型的可再生糖, 不仅可以降低PBA的 pK_a , 还可以降低其生物毒性. 当有葡萄糖小分子存在时, 游离的葡萄糖将与类糖碳水化合物竞争性地与PBA结合, 从而使纳米粒子疏松甚至解体. 该糖基化聚合物纳米粒子在生理pH时可响应血糖浓度的变化而调控胰岛素的释放(图4(c)), 且这种葡萄糖敏感药物控制释放具有可逆性, 从而避免血糖波动并减少并发症. 这种智能药物输送系统在糖尿病治疗中具有潜在的应用前景.

在前期工作的基础上, Li课题组^[48]制备了甲基丙烯酸2-(N-葡萄糖酰胺)乙酯(GAMA)和AAPBA无规共聚的糖基化聚合物P(GAMA-*a-r*-AAPBA*b*), 其中 a 和 b 是单体GAMA和AAPBA的摩尔投料比. 该两亲性无规共聚物自组装成的纳米粒子用于胰岛素的负载具有

图 4 (a) P(AAPBA-*b*-GAMA)的合成; (b) P(AAPBA-*b*-GAMA)纳米粒子示意图及纳米粒子在pH 7.4的磷酸盐缓冲液(PBS)中不同葡萄糖浓度下的胰岛素释放; (c) P(AAPBA-*b*-GAMA)纳米粒子在无糖介质中释放9 h后转入3 mg mL⁻¹葡萄糖中的胰岛素释放曲线^[47] (网络版彩图)

11.2%的载药量和81.9%的包封率, 为其良好的糖尿病大鼠降血糖效果奠定了基础. 该纳米粒子具有在糖尿病患者血糖水平下快速释放胰岛素而在正常血糖水平时缓慢释放胰岛素的特性, 且纳米粒子中AAPBA含量越高, 胰岛素的葡萄糖响应释放性能越明显(图5). 2-脱氧葡萄糖摄取实验表明, 胰岛素和载胰岛素纳米粒子具有相同的生理功能. 此外, Western blot分析和免疫荧光实验证实, 该载药纳米粒子所释放出的胰岛素与常规胰岛素具有相同的降糖机制. 最重要的是, 体内实验表明, 该纳米粒子具有良好的降血糖效果. 如表1所示, 对糖尿病大鼠口服载胰岛素纳米粒子后, 血浆葡萄糖水平降低总量($D\%$)和药理相对生物利用度($F\%$)均有所提高, 进一步证实该纳米粒子具有葡萄

糖响应多肽和蛋白质传递的应用潜力. Wang等^[49]采用GAMA和甲基丙烯酰胺基苯硼酸(MAPBA)为单体制备了直径为120 nm的P(GAMA-*r*-MAPBA)纳米粒子, 该纳米粒子具有较好的球形形貌和葡萄糖响应胰岛素释放性能.

同样采用嵌段共聚物分子内自交联的方式, Li课题组^[50]成功制备了PBA修饰的含糖聚合物聚(丙烯酸-*co*-丙烯酰胺基苯硼酸)-*block*-聚(2-丙烯酰基氧乙基半乳糖)-*block*-聚(丙烯酸-*co*-丙烯酰胺基苯硼酸)(PAA-*co*-PAAPBA)-*b*-PAEG, 并自组装成交联纳米胶束. 含糖聚合物可有效降低PBA的毒性, 赋予纳米粒子良好的生物相容性. 此外, 该交联纳米胶束还具有

图5 (a) P(GAMA1-*r*-AAPBA)纳米粒子在pH 7.4含3 mg mL⁻¹葡萄糖PBS中的胰岛素累积释放曲线; (b) P(GAMA1-*r*-AAPBA1)纳米粒子在不同葡萄糖浓度溶液中的胰岛素累积释放曲线^[48] (网络版彩图)

表1 口服P(GAMA1-*r*-AAPBA2)纳米粒子悬浊液给药(胰岛素剂量10、20、40 IU kg⁻¹)的药代动力学参数^[48]

样品	$T_{\min}$ ^{a)} (h)	$C_{\min}$ ^{b)} (%，占初始葡萄糖水平的百分比)	$D\%$ ^{c)}	$F\%$ ^{d)}
皮下注射胰岛素(insulin)	0.5	45.8	8.89 ± 1.7	~ 100
insulin+PBS	0.5	96.6	0.525 ± 1.7	0.590 ± 1.2
10 IU kg ⁻¹	2	59.6	19.2 ± 6.3	21.4 ± 3.4
20 IU kg ⁻¹	4	30.8	40.7 ± 5.2	45.8 ± 3.1
40 IU kg ⁻¹	4	18.0	46.8 ± 5.6	52.6 ± 2.8

a) $T_{\min}$ 代表出现最低葡萄糖水平的时间; b) $C_{\min}$ 代表最低葡萄糖水平占初始葡萄糖水平的百分比; c) $D\%$ 代表血浆葡萄糖水平降低总量; d) $F\%$ 为药理相对生物利用度。

等^[51]研究了一种通过RAFT聚合得到的新型两亲性嵌段共聚物聚(甲基丙烯酸-2-(*N*-乳糖酰胺)乙酯)-*block*-聚(3-丙烯酰胺基苯硼酸) (P(LAMA-*b*-AAPBA)), 并能够自组装成平均尺寸为238~403 nm的球形粒子。该纳米粒子用于胰岛素的担载具有良好的葡萄糖响应药物释放性能。此外, 该纳米粒子还具有较好的生物相容性, 是一种较有前途的葡萄糖敏感载体材料。

Li等^[52]采用AAPBA和2-(丙烯酰胺)吡喃葡萄糖(AGA)单体通过RAFT聚合制备了嵌段和无规共聚物。两种PBA功能化的聚多糖都能发生分子内交联, 形成葡萄糖敏感的聚合物纳米粒子(图6(A))。两种纳米粒子用于胰岛素的担载均具有较好的葡萄糖敏感药物释放性能, 但无规交替聚合物纳米粒子具有更明显的葡萄糖响应胰岛素释放特性(图6(B, C)), 表明聚多糖的结构对纳米粒子的自组装性能和葡萄糖敏感性能具有重要的影响。此外, 采用AAPBA和马来酰亚胺葡萄糖胺(MAGA)的共聚物P(AAPBA-*r*-MAGA)以及

PBA接枝壳聚糖(PBACS), 也可用于葡萄糖敏感纳米粒子的组装^[53,54]。Herrera-Alonso等^[55]采用PEG大分子引发剂引发含PBA的环酯开环聚合得到有机硼共聚物mPEG-*b*-PPBC(图7)。该共聚物能够依据聚合物的亲疏水比例自组装成球形的纳米粒子和类似囊泡的聚集体, 两者均具有良好的葡萄糖敏感性能。

除采用PBA功能化的聚多糖自交联作用形成交联纳米胶束外, PBA功能化聚合物上的PBA基团和聚多糖分子上二元醇发生特异性结合作用也能形成纳米胶束。聚(3-甲基丙烯酰胺基苯硼酸) (PMAPBA)与葡聚糖(Dex)上的糖单元发生络合作用形成葡萄糖敏感的纳米粒子^[56]。PMAPBA上的PBA也可以与壳聚糖上的氨基相互作用形成纳米粒子^[57]。

2.2 PBA基纳米囊泡体系

PBA功能化的嵌段共聚物不仅可以自组装形成葡萄糖敏感的纳米胶束和交联纳米胶束的纳米粒子结

图 6 (A) 嵌段聚多糖(a)和无规聚多糖(b)自组装成纳米粒子的示意图; 嵌段聚多糖(B)和无规聚多糖(C)在 pH 7.4 含 3 mg mL⁻¹ 葡萄糖 PBS 中的胰岛素的累积释放曲线^[52] (网络版彩图)

图 7 有机硼聚合物的合成和纳米粒子形成示意图^[55] (网络版彩图)

构, 也能自组装成葡萄糖敏感的聚合物囊泡. 两亲性嵌段共聚物自组装纳米粒子的形貌主要取决于嵌段共聚物的结构. 当两亲性嵌段共聚物的亲水段所占聚

合物分子比例较大时, 共聚物易于自组装成聚合物胶束. 当聚合物疏水段所占比例较大时(疏水段质量为聚合物分子质量的 40%~80%), 嵌段共聚物在溶液中

易形成囊泡结构,且囊泡的大小受聚合物的浓度、选择性溶剂的用量以及溶液的pH等因素的影响.当聚合物疏水段所占比例更大时(疏水段质量与聚合物分子质量比>60%~80%),嵌段共聚物在溶液中易形成紧密纳米粒子^[58].由密闭双分子层所形成的球形或椭球形中空结构使聚合物囊泡在药物传递领域具有重要应用.与聚合物胶束相比,聚合物囊泡的中空结构赋予其更高的载药量.葡萄糖敏感的聚合物囊泡因其能提高药物的负载量和生物活性而受到广泛关注.

Yang课题组^[36]采用ATRP聚合方法得到嵌段共聚物mPEG5000-*b*-PPDEMA,该共聚物在水溶液中自组装成的纳米胶束具有良好的葡萄糖敏感性能.除此之外,该两性亲性嵌段共聚物还能够组装成纳米囊泡^[59].通过中子小角散射实验,该课题组证实PEG与质量分数为24%的嵌段共聚物mPEG5000-*b*-PPDEMA在质量分数为0.1%和0.5%的葡萄糖溶液中时能够自组装成囊泡.在低葡萄糖浓度时该纳米囊泡能够相对稳定存在,而在高葡萄糖浓度时,由于葡萄糖分子与PBDEMA的相互作用增强该囊泡的结构稳定性减弱.此外,溶液的pH也会影响该嵌段共聚物在溶液中的形貌.

van Hest等^[60]报道了一种葡萄糖敏感聚合物囊泡.该囊泡由两种嵌段共聚物聚乙二醇-*block*-聚苯乙烯硼酸(PEG-*b*-PSBA)和聚乙二醇-*block*-聚苯乙烯(PEG-*b*-PS)自组装而成.当在葡萄糖溶液中时,该囊泡的疏水层变得疏松并产生很多小孔,这主要是由于PS和PSBA不混溶造成的.在葡萄糖溶液中,葡萄糖与PBA上的硼酸特异性结合形成苯硼酸酯,增加了PSBA的亲水性,使其与PS的相容性变差并产生孔隙.通过改变两种嵌段共聚物可以调节囊泡疏水层上的孔隙大小,从而调节聚合物囊泡的膜渗透性.相比于单一共聚物PEG-*b*-PSBA形成的囊泡,这种由两种嵌段共聚物自组装成的囊泡具有更好的葡萄糖敏感可控药物释放的特性.同样采用乙烯基苯硼酸衍生物乙烯基苯硼氧化物(BOx),Kim等^[61]通过RAFT聚合方法得到嵌段共聚物PEG-*b*-PBOx并自组装成纳米囊泡.该纳米囊泡能够在生理pH条件下响应单糖(葡萄糖或果糖)而解体并释放出异硫氰酸荧光素(FITC)标记的胰岛素,而在没有单糖与聚合物囊泡中PBA基团相互作用时则无FITC标记的胰岛素释放.这种新型PBA共聚物自组装成的纳米囊泡在传感器和药物传递领域具有很好的应用潜能.

环糊精(CD),通常被称为络合剂,能与客体分子通过分子间非共价键作用力形成主客体复合物,在药物传递领域中具有较多应用. Shi等^[62]基于环糊精主客体相互作用,以其做模板制备了葡萄糖敏感的聚合物囊泡.该课题组首先制备了含葡萄糖胺的共聚物聚乙二醇-*block*-聚(天冬氨酸-*co*-天冬酰胺基葡萄糖)(PEG₄₅-*b*-P(Asp-*co*-AspGA)).当加入 α -环糊精(α -CD)时,由于不溶性的 α -CD/PEG₄₅包合物的生成,PEG₄₅-*b*-P(Asp-*co*-AspGA)自组装成核-壳结构的纳米胶束.当向该胶束中加入PBA功能化的共聚物PEG₁₁₄-*b*-P(Asp-*co*-AspPBA)时,胶束的核-壳结构转变为核-壳-冠结构.其中, α -CD/PEG₄₅不溶物为核、PEG₁₁₄为冠. P(Asp-*co*-AspGA)/P(Asp-*co*-AspPBA)则为中间的壳层且壳层中有苯硼酸酯的交联结构,其中苯硼酸酯来源于GA和PBA间的特异性结合.当将 α -CD移除时,则得到内外层均由PEG组成、而中间层为P(Asp-*co*-AspGA)/P(Asp-*co*-AspPBA)结构的聚合物囊泡且该囊泡具有较好的葡萄糖敏感药物释放特性.此外,该课题组^[63]还采用热敏感胶束为模板制备了葡萄糖敏感的聚合物囊泡.其中,热敏感胶束的制备是PNIPAM-*b*-P(Asp-*co*-AspPBA)在高于PNIPAM的低临界溶液温度(LCST)时自组装而成的,其中PNIPAM为核、P(Asp-*co*-AspPBA)为壳.当PEG₄₅-*b*-P(Asp-*co*-AspGA)加入热敏感聚合物胶束中时,核-壳结构的纳米胶束转变为核-壳-冠结构.核-壳-冠结构的纳米胶束在低于PNIPAM的LCST温度时,形成具有膨胀的PNIPAM内层、交联的P(Asp-*co*-AspGA)/P(Asp-*co*-AspPBA)膜以及PEG冠层结构的聚合物囊泡(图8).

Chen等^[64]制备了3-羧基苯硼酸修饰的壳聚糖(CS-g-CPBA),并以SiO₂为模板将其与海藻酸钠(Alg)层层自组装得到(Alg/CS-g-CPBA)_{*n*}囊泡. Ca²⁺对Alg层具有一定的螯合作用(图9(A)).该囊泡在Ca²⁺螯合作用下能够稳定存在,且稳定性随着多层膜数量的增加而提高(图9(B)).在葡萄糖的作用下,该纳米囊泡的尺寸增加

图8 聚合物囊泡的形成示意图^[63] (网络版彩图)

图9 (A) 聚合物囊泡的形成示意图; (B) 无 Ca^{2+} 的(Alg/CS-g-CPBA_{0.31})₅ (a)和(Alg/CS-g-CPBA_{0.31})₉囊泡(b), Ca^{2+} 含量为0.5% (c)和1% (d)的(Alg/CS-g-CPBA_{0.31})₉囊泡的电子显微镜照片; (C) 不同囊泡在12 h时胰岛素的累积释放百分数^[64] (网络版彩图)

并发生溶胀而将所搭载的胰岛素释放出来(图9(C)). 在相同层数下, 该纳米囊泡的葡萄糖敏感胰岛素释放性能随着壳聚糖上PBA含量的增加而增强. 虽然 Ca^{2+} 的螯合作用能够显著提高纳米囊泡的稳定性, 但其葡萄糖响应药物释放特性会有所减弱.

虽然葡萄糖敏感的聚合物囊泡因其中空结构用于药物的传输具有更高的载药量, 并能保护药物的生物活性, 但聚合物囊泡的制备方法与聚合物胶束相比更为复杂, 在一定程度上限制了其应用.

2.3 PBA基纳米凝胶

相比于纳米胶束的浓度依赖性解体和囊泡的尺寸不易受控, 具有交联结构的纳米凝胶则更加稳定. 葡萄糖敏感纳米凝胶具有可逆的溶胀/收缩平衡, 赋予其更好的葡萄糖敏感性能, 也得到广泛的关注. 当有葡萄糖存在时, PBA修饰的纳米凝胶体积膨胀, 这主要是由于葡萄糖与PBA结合形成的苯硼酸酯增加了纳米凝胶的亲水性, 并促使其膨胀, 进而将所搭载的药物释放出来. 但目前基于PBA的葡萄糖敏感水凝胶

和微凝胶的研究取得较大进展,而对葡萄糖敏感纳米凝胶的研究相对较少^[18,20,65-71]。

Zha课题组^[72]以SiO₂为模板,采用模板法制备了含有PNIPAM和聚(*N*-苯硼酸基丙烯酰胺)的具有温度和葡萄糖双重敏感性能的空心纳米凝胶。以*N,N*-亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,采用聚乙二醇甲基丙烯酸酯和丙烯酰胺基苯硼酸的共聚也能得到葡萄糖敏感的纳米凝胶^[73]。本课题组^[74]采用“硫醇-烯”点击化学的一步法,以聚乙二醇单甲醚丙烯酸酯(mPEGA)、聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)、四(3-巯基丙酸)季戊四醇酯(QT)和AAPBA为原料制备了PBA功能化的纳米凝胶。采用茜素红(ARS)为荧光探针详细考察了葡萄糖分子和ARS竞争性与PBA特异性结合的性能,证实纳米凝胶中PBA基团的存在。进一步以ARS为模型药物考察了其葡萄糖敏感药物释放性能。该纳米凝胶具有较好的葡萄糖响应药物释放特性,且药物释放不受多糖的影响。同时证实该纳米凝胶具有较好的生物相容性,有望应用于药物自调式传递系统。

一种可注射的纳米凝胶(P(NIPAM-Dex-PBA))具有较好的降血糖效果^[75]。该纳米凝胶由PNIPAM和聚丙烯酰胺基苯硼酸组成并采用葡聚糖-马来酸酐(Dex-Ma)交联,具有较好的葡萄糖敏感胰岛素释放性能,且纳米凝胶中Dex含量越高,葡萄糖敏感性能越好(图10(a))。此纳米凝胶不仅具有较好的体外胰岛素释放特性,糖尿病大鼠体内降血糖效果更证实了其良好的葡萄糖敏感性能。如图10(b)所示,空白MG3纳米凝胶不具有降血糖效果,而载药MG3纳米凝胶具有较好的降血糖效果,且能够保持血糖稳定避免其波动,其明显的降

血糖效果来源于纳米凝胶在糖尿病大鼠体内能够响应血糖水平调控胰岛素的释放且所释放出的胰岛素具有其原有的生物活性。该可注射的纳米凝胶在胰岛素自调式药物传递领域具有较好的应用前景。

聚氨基酸类材料用于葡萄糖敏感的纳米凝胶,不仅具有较好的生物相容性,其可生物降解性能使其临床应用具有更大的可能。本课题组^[76]设计了己二酰氨基苯硼酸交联的聚乙二醇单甲醚-*block*-聚(γ -苯甲基-L-谷氨酸酯-co-糖基化-L-谷氨酸酯)(mPEG-*b*-P(BLG-co-(PLG-*g*-Glu)))纳米凝胶(图11)。该纳米凝胶具有较好的葡萄糖敏感胰岛素释放性能,在2.0 mg mL⁻¹葡萄糖溶液中可快速且大量地释放出胰岛素,而在无糖时则缓慢释放胰岛素。这主要是由于游离的葡萄糖分子竞争性地与纳米凝胶中的PBA基团结合,形成的苯硼酸酯增加了聚氨基酸纳米凝胶的亲水性和空间体积,从而促使胰岛素的快速释放。生物相容性和生物可降解的葡萄糖敏感聚氨基酸纳米凝胶在糖尿病的治疗方面具有一定的临床应用价值。

同样采用竞争性结合, Kim等^[77]设计了一种新型的聚氨基酸双层纳米凝胶。该课题组通过开环聚合和碳二亚胺耦合反应制备了海藻酸钠接枝的聚(L-谷氨酸-co-N-3-L-谷氨酰胺基苯硼酸(SA-PGGA)),并将其与改性的壳聚糖(GC)通过各向同性凝胶法和静电相互作用制备了GC/SA-PGGA双层纳米凝胶。当葡萄糖存在时,由于葡萄糖小分子取代壳聚糖上的糖基元与PBA结合,使该纳米凝胶亲水性增加并释放出胰岛素(图12(a))。更重要的是,该聚氨基酸纳米凝胶具有较好的体内胰岛素可控释放性能。通过眶周注射葡萄糖使

图10 (a) MG1、MG2和MG3纳米凝胶在pH 7.4、0.1 M的含2.0 mg mL⁻¹葡萄糖的PBS中的胰岛素体外释放曲线(MG1、MG2和MG3代表不同Dex含量的P(NIPAM-Dex-PBA)纳米凝胶,且Dex的含量MG1<MG2<MG3); (b) 皮下注射胰岛素(2.0 IU kg⁻¹)、载胰岛素MG3纳米凝胶(4.0 IU kg⁻¹)和空白MG3纳米凝胶后,糖尿病大鼠的降血糖效果^[75] (网络版彩图)

图11 PBA功能化的聚氨基酸纳米凝胶的葡萄糖敏感胰岛素释放示意图^[76] (网络版彩图)

小鼠血糖升高后, 将小鼠分组注射胰岛素和载胰岛素纳米凝胶并尾静脉取血测试其血糖变化. 如图12(b)所示, 除空白GC/SA-PGGA纳米凝胶外, 在第二次注射葡萄糖前所有实验组小鼠的血糖都逐步下降, 但载药GC/SA-PGGA纳米凝胶处理的小鼠的血糖降低效果更加明显. 第二次注射葡萄糖后, 载药GC/SA-PGGA纳米凝胶处理的小鼠的血糖浓度也能够保持相对较低的水平, 证实该纳米药物传递体系能够实现体内可逆按需释放药物. 该GC/SA-PGGA双层纳米凝胶具有葡萄糖响应的胰岛素自调式释放特性, 有望用于可控胰岛素传输系统.

2.4 PBA基杂化纳米粒子

硅及其氧化物具有较好的生物相容性和表面可修饰性, 被广泛应用于组织工程和药物传递领域^[78-80]. 特别是介孔二氧化硅(MSN)因其较大的孔隙率、可调

的介孔尺寸及可修饰性和生物相容性成为研究的焦点^[81,82]. PBA功能化的MSN用于葡萄糖敏感药物载体具有较好的药物可控释放特性^[83,84].

Li等^[85]报道了一种蠕虫状的介孔二氧化硅用于胰岛素的可控释放. 该MSN纳米粒子的聚合物刷由AAPBA和NIPAM组成, 且采用Dex-Ma交联时MSN纳米粒子具有更持久的葡萄糖响应胰岛素释放性能. Liu等^[86]采用MSN设计了新型的pH和葡萄糖双敏感的聚合物交联网络包覆二氧化硅杂化纳米粒子. MSN上的聚合物刷P(AA-AGA)是采用丙烯酸叔丁酯进行聚合、水解以及糖基化得到的. 糖基化的P(AA-AGA)聚合物刷经两端带PBA的小分子EPBA交联而包覆在MSN的表面起到“盖子”的作用, 从而将模型药物Rd6G包埋在MSN的空隙中. 当葡萄糖存在时, 由于游离的葡萄糖小分子取代糖基化聚合物上的糖基元竞争性结合而将聚合物“盖子”解交联, 从而将包埋在MSN中的药物释放出来. 除葡萄糖敏感药物释放外, 该杂化纳米粒子的药物释放行为还受溶液pH的影响. 这主要是由于EPBA与聚合物刷上糖基元的特异性结合在低于EPBA的 pK_a 的酸的作用下受到破坏. 同一葡萄糖浓度下, 溶液的pH越低, Rd6G的释放速率越快.

以外源性胰岛素作为模型药物研究葡萄糖敏感药物载体释放性能的工作多见报道, 但针对促使胰腺分泌内源性胰岛素的环腺苷酸(cAMP)的药物释放研究较少. cAMP是胰腺 β 细胞分泌胰岛素的重要调节因子, 能够促使 Ca^{2+} 从线粒体释放到细胞中并进一步刺

图12 (a) 不同葡萄糖浓度下的胰岛素累积释放曲线图; (b) 眼周注射空白GC/SA-PGGA纳米凝胶、胰岛素、载胰岛素GC/SA-PGGA纳米凝胶和载胰岛素GC/SA-PGGA纳米凝胶后的小鼠血糖水平^[77] (网络版彩图)

激胰岛素的分泌. Lin课题组^[87]设计了MSN新型纳米粒子用于葡萄糖改性胰岛素(G-Ins)和cAMP的共担载. 如图13所示, G-Ins蛋白被固定在PBA功能化的MSN的表面, 并作为“帽”将cAMP包埋在MSN的内部. 当有葡萄糖存在时, 由于G-Ins蛋白和MSN上的PBA间的苯硼酸酯络合物受到破坏, MSN的“帽”被打开, G-Ins和cAMP响应葡萄糖刺激而被释放出来. 该纳米粒子还具有较好的生物相容性、细胞摄取特性以及cAMP细胞内释放特性, 有望用于生物分子的体内可控制释放.

除G-Ins蛋白可以作为MSN的“帽”, 能够响应葡萄糖打开MSN的孔道而将药物释放出来外, 环糊精也可以作为MSN的“开关”赋予其良好的葡萄糖敏感药物释放性能. 将PBA修饰的MSN与功能化儿茶酚修饰的 β -环糊精(C- β CD)相结合, 可得到葡萄糖和pH双敏感的纳米粒子CD-PBA-MSN^[88]. C- β CD上的1,2-二元醇可以和PBA功能化的MSN上的PBA反应生成苯硼酸酯, 从而将MSN闭孔而将药物包埋在MSN的内部. 当在葡萄糖溶液中或在酸性溶液中时, 苯硼酸酯受到破坏, C- β CD与MSN发生脱离而将MSN的孔道打开从而将药物释放出来. 该纳米药物传递的巧妙设计更易于实现葡萄糖响应的药物“开-关”式释放特性.

Zhou等^[89]制备了一种集葡萄糖检测、高载药量和自调节药物释放于一体的多功能杂化纳米凝胶. 该杂化纳米凝胶以Ag纳米粒子(10 ± 3 nm)为核, 赋予其较强的荧光性能, 以PBA功能化的聚(4-乙烯基苯硼酸-co-2-(二甲氨基)乙基丙烯酸酯)(P(VPBA-co-DMAEA))为壳赋予其葡萄糖敏感性能(图14). 核-壳结构的杂化纳米凝胶的性能受葡萄糖浓度的影响. 当葡萄糖浓度升高时, PBA修饰的聚合物壳层膨胀, 不仅能将所担载的胰岛素释放出来, 更重要的是聚合物壳层的膨胀致使Ag纳米粒子的理化环境发生变化, 从而使杂化纳米凝胶的光信号依赖于葡萄糖浓度的变化而变化. 这种集诊断和治疗于一体的多功能纳米粒子为胰岛素自调式控制释放系统的设计提供了新的思路.

除Ag纳米粒子外, γ -Fe₂O₃也可以用于葡萄糖敏感纳米药物传递系统. 新型Dex门控的多功能磁性纳米粒子具有靶向细胞的葡萄糖响应药物释放性能^[90]. 含有 γ -Fe₂O₃的磁性介孔二氧化硅经PBA修饰后得到MMS-PBA纳米粒子, 并进一步经叶酸修饰得到FA-MMS-PBA纳米粒子. MMS-PBA和FA-MMS-PBA采用Dex将MMS上的“门”关闭而将药物封闭在纳米粒

图13 葡萄糖敏感MSN传递系统用于G-Ins和cAMP的可控制释放示意图^[87] (网络版彩图)

子的内部, 继而得到MMS-PBA-Dex纳米粒子和FA-MMS-PBA-Dex纳米粒子(图15(A)). 采用抗肿瘤药物喜树碱考察了FA-MMS-Dex载药纳米粒子的葡萄糖敏感性能, 并采用治疗II型糖尿病的甲苯磺丁脲为模型药物, 考察了MMS-Dex载药纳米粒子的葡萄糖敏感性能(图15(B)). 两种纳米粒子均具有较好的葡萄糖敏感药物释放特性, 这主要是因为葡萄糖能够取代Dex, 竞争性地与MMS上的PBA结合, 从而将“门”打开将药物快速释放出来. 更重要的是, MMS-Dex载药纳米粒子具有靶向胰腺 β 细胞的葡萄糖敏感药物释放性能, 而FA-MMS-Dex载药纳米粒子具有靶向癌细胞的葡萄糖刺激药物释放性能. 该新型的Dex门控靶向磁性纳米粒子为糖尿病/癌症的治疗提供了新的策略.

2.5 其他纳米载体

葡萄糖敏感纳米载体除了有高分子纳米胶束、纳米囊泡、纳米凝胶和杂化纳米粒子外, 也有其他的纳米载体形式. 准聚轮烷(PPRX)也可以用于葡萄糖敏感的药物载体. PPRX是一种通过非共价键相互作用得到的超分子结构, 这种超分子结构是由不含封端剂的链状大分子进入多个环糊精的疏水空腔组装而得到的, 其中环糊精与大分子间的组装以其选择性、可调控性和生物相容性等优势引起广泛关注^[91,92].

Seki课题组^[93]通过PBA功能化的PEG (PBA-PEG)和 γ -环糊精相互作用制备了葡萄糖敏感的PPRX. 该

图 14 核-壳杂化纳米凝胶用于光学葡萄糖监测和自调式胰岛素的传递(a), 及其紫外-可见(UV-Vis)吸收光谱和激发光谱(b)^[89] (网络版彩图)

图 15 (A) Dex门控多功能介孔二氧化硅纳米粒子用于葡萄糖敏感药物传递; (B) pH 7.4时, 不同葡萄糖浓度下的FA-MMS-Dex和MMS-Dex纳米粒子可控喜树碱(a)和甲苯磺丁脲(b)的释放(I, 0 mg/mL; II, 4 mg/mL; III, 10 mg/mL; IV, 50 mg/mL)^[90] (网络版彩图)

PPRX在D-果糖或者D-葡萄糖作用下能够解体。虽然儿茶酚也是带有1,2-二元醇的小分子, 且儿茶酚与PBA具有较高的亲和性, 但该PPRX在儿茶酚存在时不能解体, 对儿茶酚不具有敏感性能。除此之外, 该课题组通过4-羧基苯硼酸功能化的 γ -环糊精(PBA- γ -CyD)或3-羧基-

5-硝基苯硼酸功能化的 γ -环糊精(NPBA- γ -CyD)和萘修饰的PEG(Naph-PEG)(图16)相互作用得到葡萄糖敏感的Naph-PEG/PBA- γ -CyD PPRX和Naph-PEG/NPBA- γ -CyD PPRX^[94]。Naph-PEG/PBA- γ -CyD PPRX具有独特的单链PEG穿过环糊精的结构, 且葡萄糖敏感基团

图 16 (A) NPBA- γ -CyD、PBA- γ -CyD、Naph-PEG和Naph-PEG-Ins的化学结构; (B) (a) 葡萄糖敏感基团外漏的NPBA- γ -CyD PPRX示意图; (b) 葡萄糖敏感基团在环糊精内腔的PBA- γ -CyD PPRX示意图; (C) Naph-PEG-Ins/NPBA- γ -CyD PPRX的葡萄糖敏感胰岛素释放示意图^[94] (网络版彩图)

PBA可以进入相邻环糊精的空腔. 进入相邻环糊精空腔的PBA与葡萄糖分子间的特异性结合作用减弱, 降低了PPRX的葡萄糖敏感性能(图16(B)-(a)). 相比较而言, Naph-PEG/NPBA- γ -CyD PPRX上的葡萄糖敏感基团NPBA, 由于空间位阻较大不能进入到相邻环糊精的空腔而裸露在外, 加之其与葡萄糖分子间的特异性结合常数大, 该PPRX具有更好的葡萄糖敏感性能(图16(B)-(b)). 末端修饰胰岛素分子的Naph-PEG (Naph-PEG-Ins) 结构如图16(A)所示, 将其与NPBA- γ -CyD相互作用得到的Naph-PEG-Ins/NPBA- γ -CyD PPRX在葡萄糖作用下解体而释放出Naph-PEG-Ins (图16(C)). 由于PPRX结构的不同, 与Naph-PEG-Ins/PBA- γ -CyD PPRX相比, 在同样条件下Naph-PEG-Ins/NPBA- γ -CyD PPRX则释放出更多的Naph-PEG-Ins (图17), 开辟了PPRX在葡萄糖敏感药物传递领域的应用.

3 结论与展望

自调式控制葡萄糖敏感药物传递系统用于糖尿病的治疗, 不仅可以减少注射次数, 更能够依据血糖变化调控胰岛素的释放, 具有模拟人体胰腺分泌胰岛素的生理模式, 极大地减少糖尿病患者的痛苦并提高

其生活质量. 基于PBA的葡萄糖敏感纳米药物载体更成为本领域研究热点. 本文综述了PBA基葡萄糖敏感纳米药物传输体系的研究进展. 对PBA基葡萄糖敏感纳米胶束、纳米囊泡、纳米凝胶以及杂化纳米粒子的研究均取得了较大的进步, 但仍存在一些挑战限制了葡萄糖敏感纳米粒子在糖尿病治疗中的临床应用. 这些挑战的克服将推动PBA基葡萄糖敏感纳米药物传输体系的发展.

(1) 实现在生理pH下具有可逆重复的葡萄糖敏感药物释放性能仍是一个挑战. PBA及其衍生物的 pK_a 远高于人体生理pH, 在pH 7.4时不具有理想的葡萄糖敏感性能. 尽管众多研究者为提高PBA在生理条件下的葡萄糖响应能力采取了各种各样的措施, 如在PBA上引入羧基、卤素、氨基或硝基基团以降低其 pK_a 并取得较好的研究结果, 但仍未得到能够真正实现在生理条件下具有可重复且可逆的葡萄糖响应药物释放的传输体系.

(2) 葡萄糖敏感药物控制释放体系给药的精准性仍制约着药物传输体系的临床应用. 尽管高分子纳米药物载体的体外释放实验证实其良好的葡萄糖敏感性能, 但控制药物载体按需释放药物仍是一大难题.

图 17 Naph-PEG/NPBA- γ -CyD PPRX (a)和Naph-PEG/PBA- γ -CyD (b)在不同葡萄糖浓度下的胰岛素释放性能^[94] (网络版彩图)

这种按需释放,即在糖尿病患者血糖水平高时,快速释放一定量的胰岛素,从而控制血糖浓度在正常水平,但在正常人体血糖浓度时不释放药物从而保持血糖水平稳定.葡萄糖敏感药物载体真正实现人体胰腺分泌胰岛素调控血糖的自调式药物控制释放任重而道远.

(3) 保持所释放出的药物仍具有其生物活性也是一个挑战.在载药纳米载体制备过程中以及在药物释放过程中,不可避免地会对生物活性药物分子造成影响,从而影响有效给药剂量.确保所释放出的药物具有其初始药效十分必要.

(4) 确保药物载体具有较好的生物相容性和可生

物降解性,在其真正用于糖尿病治疗时不具有毒副作用并能及时排出体外也是一个研究重点.糖尿病的治疗是一个长期的过程,用于治疗糖尿病的药物载体必须安全、无毒,且能够生物降解.尽管用于葡萄糖敏感药物自调式传递的药物载体具有较好的生物相容性,但聚丙烯酸类载体不具有生物降解性,极大地限制了其应用.

尽管仍面临着各种各样的挑战,但葡萄糖敏感PBA基高分子纳米粒子仍是糖尿病治疗药物可控释放研究的焦点.这种集实时调控血糖、高生物利用度和病人顺从性好于一体的给药途径在大量研究者孜孜不倦的努力下终将取得更大的进步.

参考文献

- Kimura T, Takeuchi M, Nagasaki T, Shinkai S. *Tetrahedron Lett*, 1995, 36: 559–562
- King H, Aubert RE, Herman WH. *Diabetes Care*, 1998, 21: 1414–1431
- Uma MM, Sudarsanam D. *Res J Biotechnol*, 2012, 7: 72–79
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Diabetes Care*, 2004, 27: 1047–1053
- Zhao Y, Ye W, Boye KS, Holcombe JH, Swindle R. *Diabetic Med*, 2009, 26: 61–69
- Azagury A, Khoury L, Enden G, Kost J. *Adv Drug Deliver Rev*, 2014, 72: 127–143
- Bakhrui SH, Furtado S, Morello AP, Mathiowitz E. *Adv Drug Deliver Rev*, 2013, 65: 811–821
- Soares S, Costa A, Sarmento B. *Expert Opin Drug Deliver*, 2012, 9: 1539–1558
- Illum L. *J Control Release*, 2012, 161: 254–263
- Wu Q, Wang L, Yu H, Wang J, Chen Z. *Chem Rev*, 2011, 111: 7855–7875
- Guan Y, Zhang Y. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 8106–8121
- Ma R, Shi L. *Polym Chem*, 2014, 5: 1503–1518
- Matsumoto A, Ikeda S, Harada A, Kataoka K. *Biomacromolecules*, 2003, 4: 1410–1416
- Wang J, Zhang Z, Wang X, Wu W, Jiang X. *J Control Release*, 2013, 168: 1–9
- Wang X, Zhen X, Wang J, Zhang J, Wu W, Jiang X. *Biomaterials*, 2013, 34: 4667–4679
- Zhao L, Xiao C, Wang L, Gai G, Ding J. *Chem Commun*, 2016, 52: 7633–7652
- Li D, Chen Y, Liu Z. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 8097–8123
- Farooqi ZH, Wu W, Zhou S, Siddiq M. *Macromol Chem Phys*, 2011, 212: 1510–1514

- 19 Sato K, Yoshida K, Takahashi S, Anzai J. *Adv Drug Deliver Rev*, 2011, 63: 809–821
- 20 Hoare T, Pelton R. *Macromolecules*, 2007, 40: 670–678
- 21 Matsumoto A, Yamamoto K, Yoshida R, Kataoka K, Aoyagi T, Miyahara Y. *Chem Commun*, 2010, 46: 2203–2205
- 22 Matsumoto A, Ishii T, Nishida J, Matsumoto H, Kataoka K, Miyahara Y. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 2124–2128
- 23 Siegel RA, Gu Y, Lei M, Baldi A, Nuxoll EE, Ziaie B. *J Control Release*, 2010, 141: 303–313
- 24 Gao Y, Wong KY, Ahiabu A, Serpe MJ. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 5144–5150
- 25 Dong Y, Wang W, Veisheh O, Appel EA, Xue K, Webber MJ, Tang BC, Yang XW, Weir GC, Langer R, Anderson DG. *Langmuir*, 2016, 32: 8743–8747
- 26 刘赣, 杨浩, 马如江, 史林启. 高分子学报, 2014, 9: 1161–1173
- 27 吕娟, 马如江, 史林启. 科学通报, 2016, 19: 2113–2123
- 28 Ding J, Chen L, Xiao C, Chen L, Zhuang X, Chen X. *Chem Commun*, 2014, 50: 11274–11290
- 29 Cambre JN, Roy D, Gondi SR, Sumerlin BS. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 10348–10349
- 30 Roy D, Cambre JN, Sumerlin BS. *Chem Commun*, 2008, 34: 2477–2479
- 31 Roy D, Sumerlin BS. *ACS Macro Lett*, 2012, 1: 529–532
- 32 Cambre JN, Roy D, Sumerlin BS. *J Polym Sci A Polym Chem*, 2012, 50: 3373–3382
- 33 Jiang G, Jiang T, Chen H, Li L, Liu Y, Zhou H, Feng Y, Zhou J. *Colloid Polym Sci*, 2015, 293: 209–215
- 34 Li L, Jiang G, Du X, Chen H, Liu Y, Huang Q, Kong X, Yao J. *RSC Adv*, 2015, 5: 75766–75772
- 35 Yao Y, Zhao L, Yang J, Yang J. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 1837–1844
- 36 Yao Y, Wang X, Tan T, Yang J. *Soft Matter*, 2011, 7: 7948–7951
- 37 Wang B, Ma R, Liu G, Li Y, Liu X, An Y, Shi L. *Langmuir*, 2009, 25: 12522–12528
- 38 Ma R, Yang H, Li Z, Liu G, Sun X, Liu X, An Y, Shi L. *Biomacromolecules*, 2012, 13: 3409–3417
- 39 Yang H, Sun X, Liu G, Ma R, Li Z, An Y, Shi L. *Soft Matter*, 2013, 9: 8589–8599
- 40 Zheng D, An YY, Yang S, Wu W, Liu G, Yang C, Dan Y, Xu Z, Wu S. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2013, 63: 115–122
- 41 Xu H, Yao Q, Cai C, Gou J, Zhang Y, Zhong H, Tang X. *J Control Release*, 2015, 199: 84–97
- 42 Matsumura Y. *Adv Drug Deliver Rev*, 2008, 60: 899–914
- 43 Chiang CH, Yeh MK. *Curr Pharm Biotechnol*, 2003, 4: 323–330
- 44 Zhao L, Ding J, Xiao C, Chen X, Gai G, Wang L. *Acta Chim Sin*, 2015, 73: 60–65
- 45 Zhao L, Ding J, Xiao C, He P, Tang Z, Pang X, Zhuang X, Chen X. *J Mater Chem*, 2012, 22: 12319–12328
- 46 Liu G, Ma R, Ren J, Li Z, Zhang H, Zhang Z, An Y, Shi L. *Soft Matter*, 2013, 9: 1636–1644
- 47 Guo Q, Wu Z, Zhang X, Sun L, Li C. *Soft Matter*, 2014, 10: 911–920
- 48 Guo H, Li H, Gao J, Zhao G, Ling L, Wang B, Guo Q, Gu Y, Li C. *Polym Chem*, 2016, 7: 3189–3199
- 49 Chai Z, Ma L, Wang Y, Ren X. *J Biomater Sci Polymer Ed*, 2016, 27: 599–610
- 50 Wang Y, Zhang X, Han Y, Cheng C, Li C. *Carbohydr Polymers*, 2012, 89: 124–131
- 51 Cheng C, Zhang X, Wang Y, Sun L, Li C. *New J Chem*, 2012, 36: 1413–1421
- 52 Guo Q, Zhang T, An J, Wu Z, Zhao Y, Dai X, Zhang X, Li C. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 3345–3356
- 53 Jin X, Zhang X, Wu Z, Teng D, Zhang X, Wang Y, Wang Z, Li C. *Biomacromolecules*, 2009, 10: 1337–1345
- 54 Wu Z, Zhang S, Zhang X, Shu S, Chu T, Yu D. *J Pharm Sci*, 2011, 100: 2278–2286
- 55 Aguirre-Chagala YE, Santos JL, Aguilar-Castillo BA, Herrera-Alonso M. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 353–358
- 56 Wang Y, Chai Z, Ma L, Shi C, Shen T, Song J. *RSC Adv*, 2014, 4: 53877–53884
- 57 Wang Y, Chai Z, Wang N, Ren X, Gao M. *J Biomater Sci Polymer Ed*, 2015, 26: 617–628
- 58 Uchegbu IF. *Expert Opin Drug Deliv*, 2006, 3: 629–640
- 59 Zhang Y, Zhao W, Yang J, Hammouda B, Yang J, Cheng G. *Eur Polymer J*, 2016, 83: 173–180
- 60 Kim KT, Cornelissen JJLM, Nolte RJM, van Hest JCM. *Adv Mater*, 2009, 21: 2787–2791
- 61 Kim H, Kang YJ, Kang S, Kim KT. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 4030–4033
- 62 Yang H, Zhang C, Li C, Liu Y, An Y, Ma R, Shi L. *Biomacromolecules*, 2015, 16: 1372–1381
- 63 Yang H, Ma R, Yue J, Li C, Liu Y, An Y, Shi L. *Polym Chem*, 2015, 6: 3837–3846
- 64 Shi D, Ran M, Huang H, Zhang L, Li X, Chen M, Akashi M. *Polym Chem*, 2016, 7: 6779–6788
- 65 Wu Q, Wang L, Yu H, Chen Z. *Polym Sci Ser A*, 2012, 54: 209–213
- 66 Ancla C, Lapeyre V, Gosse I, Catargi B, Ravaine V. *Langmuir*, 2011, 27: 12693–12701
- 67 Farooqi ZH, Khan A, Siddiq M. *Polym Int*, 2011, 60: 1481–1486

- 68 Wang D, Liu T, Yin J, Liu S. *Macromolecules*, 2011, 44: 2282–2290
- 69 Hazot P, Delair T, Elaïssari A, Chapel JP, Pichot C. *Colloid Polym Sci*, 2002, 280: 637–646
- 70 Xing S, Guan Y, Zhang Y. *Macromolecules*, 2011, 44: 4479–4486
- 71 Liu P, Luo Q, Guan Y, Zhang Y. *Polymer*, 2010, 51: 2668–2675
- 72 Wang C, Xing Z, Yan J, Li L, Zhao H, Zha L. *Chin J Mater Res*, 2012, 26: 44–48
- 73 Li L, Jiang G, Jiang T, Huang Q, Chen H, Liu Y. *J Polym Mater*, 2015, 32: 77–84
- 74 Zhao L, Xiao C, Ding J, He P, Tang Z, Pang X, Zhuang X, Chen X. *Acta Biomater*, 2013, 9: 6535–6543
- 75 Wu Z, Zhang X, Guo H, Li C, Yu D. *J Mater Chem*, 2012, 22: 22788–22796
- 76 Zhao L, Xiao C, Ding J, Zhuang X, Gai G, Wang L, Chen X. *Polym Chem*, 2015, 6: 3807–3815
- 77 Lee DY, Choe K, Jeong YJ, Yoo J, Lee SM, Park JH, Kim P, Kim YC. *RSC Adv*, 2015, 5: 14482–14491
- 78 McInnes SJP, Voelcker NH. *Future Med Chem*, 2009, 1: 1051–1074
- 79 Li J, Qin X, Yang Z, Qi H, Xu Q, Diao G. *Talanta*, 2013, 104: 116–121
- 80 Wang X, Tan L, Yang Y. *Acta Chim Sin*, 2016, 74: 303–311
- 81 Zou Z, He D, Cai L, He X, Wang K, Yang X, Li L, Li S, Su X. *ACS Appl Mater Interf*, 2016, 8: 8358–8366
- 82 Trewyn BG, Giri S, Slowing II, Lin VSY. *Chem Commun*, 2007, 114: 3236–3245
- 83 Lapeyre V, Renaudie N, Dechezelles JF, Saadaoui H, Ravaine S, Ravaine V. *Langmuir*, 2009, 25: 4659–4667
- 84 Zhang L, Xu Y, Yao H, Xie L, Yao J, Lu H, Yang P. *Chem Eur J*, 2009, 15: 10158–10166
- 85 Sun L, Zhang X, Zheng C, Wu Z, Li C. *J Phys Chem B*, 2013, 117: 3852–3860
- 86 Tan L, Yang MY, Wu HX, Tang ZW, Xiao JY, Liu CJ, Zhuo RX. *ACS Appl Mater Interf*, 2015, 7: 6310–6316
- 87 Zhao Y, Trewyn BG, Slowing II, Lin VSY. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 8398–8400
- 88 Yilmaz MD, Xue M, Ambrogio MW, Buyukcakir O, Wu Y, Frasconi M, Chen X, Nassar MS, Stoddart JF, Zink JJ. *Nanoscale*, 2015, 7: 1067–1072
- 89 Wu W, Mitra N, Yan ECY, Zhou S. *ACS Nano*, 2010, 4: 4831–4839
- 90 Sinha A, Chakraborty A, Jana NR. *ACS Appl Mater Interf*, 2014, 6: 22183–22191
- 91 Liao X, Chen G, Liu X, Chen W, Chen F, Jiang M. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4409–4413
- 92 Wang Y, Wang H, Chen Y, Liu X, Jin Q, Ji J. *Chem Commun*, 2013, 49: 7123–7125
- 93 Seki T, Namiki M, Egawa Y, Miki R, Juni K, Seki T. *Materials*, 2015, 8: 1341–1349
- 94 Seki T, Abe K, Egawa Y, Miki R, Juni K, Seki T. *Mol Pharm*, 2016, 13: 3807–3815

Phenylboronic acid-functionalized polymer nanocarriers for glucose-triggered drug release

Li Zhao^{1,3†}, Qiongwei Huang^{2†}, Liyan Wang¹, Guangqing Gai^{1*}, Shanshan Xiao¹, Fei Bi¹, Jianxun Ding^{3*}

¹ College of Material Science and Engineering, Jilin Jianzhu University, Changchun 130118, China

² Department of Endocrinology, China-Japan Union Hospital of Jilin University, Changchun 130033, China

³ Key Laboratory of Polymer Ecomaterials, Changchun Institute of Applied Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Changchun 130022, China

†These authors contributed equally to this work

*Corresponding authors (email: gaigq@163.com; jxding@ciac.ac.cn)

Abstract: Recently, glucose-sensitive polymer drug delivery systems have attracted growing attention, which control drug release automatically and continuously depending on the change of glucose concentration. Glucose-sensitive drug nanocarriers based on phenylboronic acid (PBA) have shown promising potential applications in the therapy of diabetes due to the great stability, long term storability, and reversible glucose-sensitivity. Particularly, the PBA-based glucose-sensitive polymer nanocarriers have become the research focus in this field. This review covers the recent development in the PBA-based glucose-sensitive nanocarriers, such as nanomicelles, nanovesicles, nanogels, and hybrid nanoparticles. The development trend and application prospect of PBA-functionalized polymer nanocarriers in self-regulated drug delivery are also predicted.

Keywords: glucose-sensitivity, phenylboronic acid, polymer, nanocarrier, drug delivery, diabetes therapy

doi: [10.1360/N032017-00021](https://doi.org/10.1360/N032017-00021)