

全新研究方向无创透皮给药解决患者“怕打针”难题

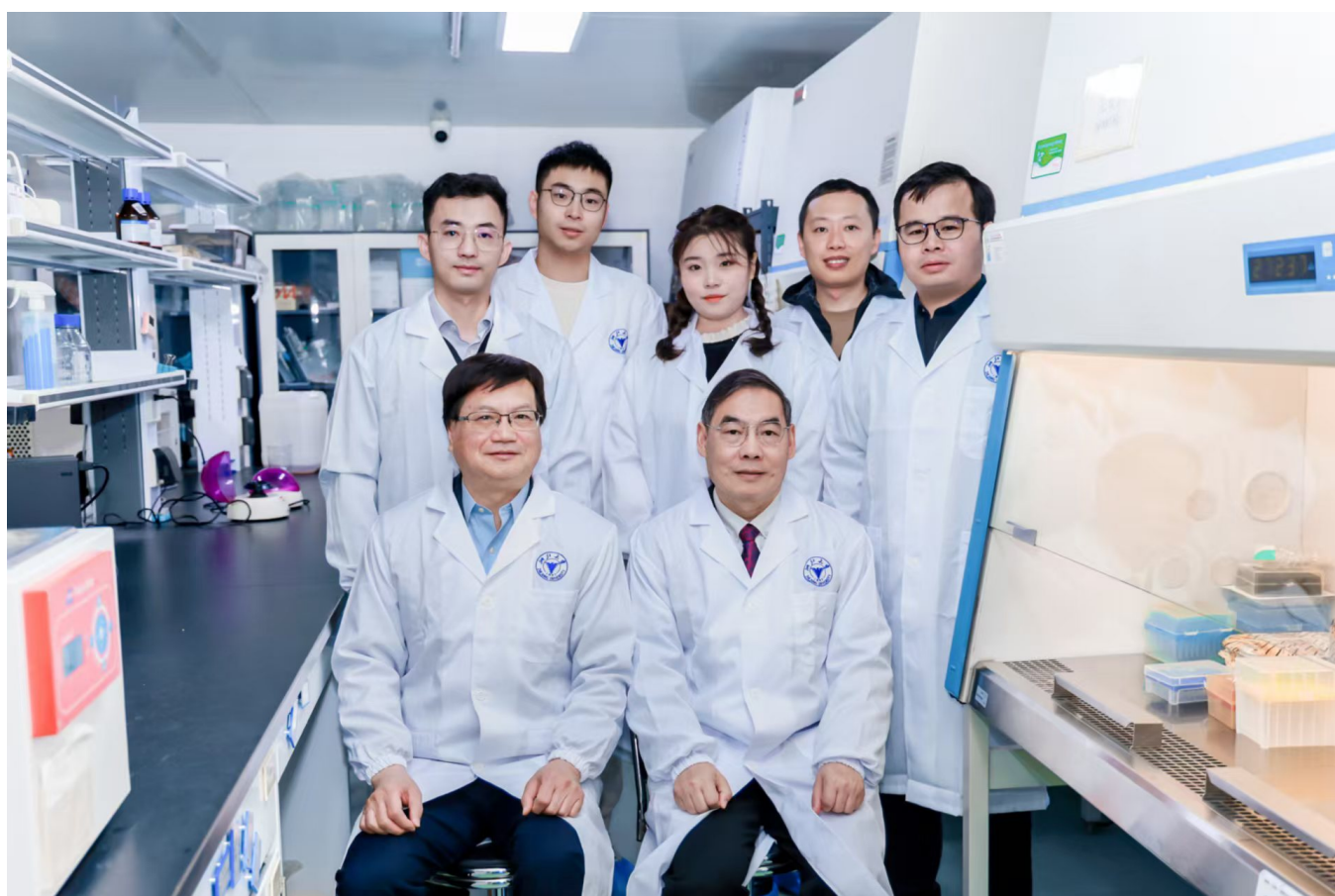
作者：writer 来源：科学网

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/36802.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

全新研究方向无创透皮给药解决患者“怕打针”难题

减轻患者疾病治疗期间的病痛，是医疗科研工作者不懈探索的重要课题。对于全球超5亿的糖尿病患者而言，皮下注射胰岛素目前是1型糖尿病与晚期2型糖尿病的标准治疗手段。这类患者终身或长期依赖胰岛素，需承受每天1-4次的注射疼痛，还可能面临低血糖等不良反应，这些问题长期困扰着糖尿病临床治疗与患者生活质量。



团队成员合影。（浙大供图）

针对这一领域痛点，11月20日，浙江大学牵头在《自然》发表了最新研究成果论文，提出了颠覆性的解决方案。该研究首次报道了一种皮肤渗透性高分子——聚[2-(N-氧化物-N,N-二甲基氨基)乙基甲基丙烯酸酯]（OP），成功实现了胰岛素无创透皮给药，其胰岛素键合物（OP-I）在糖尿病动物模型中，表现出与皮下注射胰岛素相当的降糖疗效。

浙江大学化学工程与生物工程学院博士后韦秋雨、生命科学学院博士后何至、化工学院博士生李梓凡、教授周珠贤为共同第一作者，浙大化工学院教授申有青、生命科学学院教授周如鸿，英国帝国理工学院教授陈荣军及浙大化工学院研究员相佳佳为共同通讯作者。

一个打破常规的现象

皮肤角质层是人体隔绝外界物质的第一道保护屏障，尽管其厚度只有10微米左右，但其中角质细胞与脂质的有序排列形成致密结构；紧邻其下的活性表皮层中细胞间紧密连接。二者协同防御，构成了一道坚固的皮肤“城墙”。

透皮给药拥有悠久的历史，早在古代，人们就通过膏药外敷的形式来治疗疾病。目前部分麻药、心血管疾病的等小分子药物也实现了无创透皮给药。但皮肤“城墙”屏障仅允许少数特定结构的小分子穿透。胰岛素等生物大分子，因分子量大、结构复杂，难以突破皮肤这层壁垒，成为透皮递药研究的核心难点。

在前期的相关研究中，申有青团队发现了一种两性离子聚合物OP，它在肿瘤组织中具有出众的渗透性，能够高效递送抗肿瘤药物。

“由此，我们猜测，OP是否也能高效地渗透皮肤组织呢？”这个灵光一现的想法，让长期专注高分子药物递送研究的申有青，敏锐地捕捉到了潜在的研究方向。

随后的实验中，OP在皮肤上也表现出的高渗透性，让团队成员倍感惊喜。“这打破了我们‘大分子无法透过皮肤屏障’的常规认知。”申有青表示，团队随即联合起周如鸿、陈荣军团队，展开系统研究，深入分析OP透过皮肤的具体路径和机制，进一步探索它在透皮给药领域的应用可能。

胰岛素“快递员”——OP

在自然进化过程中，皮肤形成了从表面的酸性微环境到内部中性环境的天然pH梯度，OP正是利用了皮肤的这一特性，通过动态调整自身带电形态，沿着皮肤结构巧妙渗透。

首先，OP含有的三级胺氧化物基团，在皮肤表面（皮脂膜及角质层表层） $\text{pH} \approx 5$ 的弱酸性条件下，发生质子化，带上正电。通过静电相互作用，OP与角质层细胞间隙带负电的脂肪酸紧密结合，形成局部高浓度药物储库，为后续渗透提供浓度梯度。

随着渗透深度增加，角质层内侧至活性表皮层的pH升至中性，OP发生去质子化转变为电中性且非常亲水的聚两性离子，此时它失去与角质层脂质的静电相互作用，得以快速扩散通过角质细胞间隙，实现高效渗透。

“我们通过分子动力学模拟与结合自由能计算，从原子层面阐明了这一‘适配皮肤生理pH梯度的智能递药机制’。”周如鸿介绍。

团队将OP与胰岛素化学偶联，构建出键合物OP-I。进入活性表皮层及真皮层后，OP-I沿细胞膜表面发生“跳跃式移动（hopping）”，有效避开了细胞内酶的降解。这种“跳跃递送”透过深层皮肤后，最终经真皮层淋巴管进入体循环，实现了胰岛素的全身递送。这就像是让OP这个可以灵活变形的“快递员”，带着胰岛素“包裹”钻过皮肤“城墙”递送至血液中。

不局限于糖尿病，大分子透皮新未来

为系统验证该透皮给药技术的有效性与安全性，研究团队在两种糖尿病模型动物中开展评估。结果表明，OP-I能高效靶向肝脏、脂肪、肌肉等血糖调控关键组织，为其强效降糖效应提供了明确机制支撑。

具体而言，对STZ诱导的糖尿病小鼠经皮给予116 U/kg OP-I，血糖在1 h内即可快速降至正常范围，降糖效果与皮下注射胰岛素相当，药效持续时间延长至12 h以上且无低血糖风险，SPR实验进一步表明，OP-I与胰岛素受体的结合能力与天然胰岛素相当；对于皮肤结构更接近人类的糖尿病迷你猪，仅需29 U/kg的经皮给药剂量，即可实现血糖正常化。

不同于传统化学促渗剂的屏障破坏，OP-I持续给药后，动物皮肤角质层结构完整、细胞间隙无扩张，也没有出现炎症等副作用。毒性试验表明，OP同样具备极高的体内安全性。随着临床研究的持续推进，未来可能只需通过皮肤涂药便可实现血糖平稳控制，显著提升治疗效率。对糖尿病患者而言，“告别针头”将不再是奢望。

“更重要的是，我们这个技术平台不仅适用于胰岛素递送，还能用于其他重要的生物大分子。”申有青介绍，目前，该体系已成功拓展至利拉鲁肽、司美格鲁肽、治疗性蛋白、单克隆抗体及siRNA等多类物质的递送。

“该体系的普适性，为生物大分子无损透皮给药开辟了全新研究方向。”申有青补充道。目前，相关技术已转让企业并推进临床转化，不仅有望重构生物大分子给药体系，更能为糖尿病、类风湿关节炎等需长期注射的慢性疾病提供创新治疗方案。

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-025-09729-x>

作者：崔雪芹，查蒙 来源：中国科学报

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发