

## 智能给药系统的响应机制和递送载体的临床应用进展

张永苗, 王爱潮, 杜晓英, 胡筱芸\*

津药药业股份有限公司 科研技术中心, 天津 300462

**摘要:** 智能给药系统结合了缓控释制剂和靶向制剂的优点, 能根据特定的生理或环境信号动态调节药物释放速率, 近年来逐渐成为研究热点。智能给药系统可通过 pH 值、酶、氧化还原、氧、葡萄糖等内源性响应型或温、光、磁、超声等外源性响应型以及 pH 值/酶、pH 值/氧化还原双重响应型等多模态响应型触发药物的释放, 递药载体包括凝胶剂、微针贴片、纳米载体, 在眼部给药、鼻腔给药、经皮给药、口服给药、注射给药、阴道给药等多种给药途径中应用。梳理了智能给药系统的响应机制、载体设计的临床应用, 论证智能给药系统的实际临床应用价值。

**关键词:** 智能给药系统; 内源性响应型; 多模态响应型; 递药载体; 给药途径

**中图分类号:** R94      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-5515(2025)04-1065-09

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.040

## Research progress on response mechanism of intelligent drug delivery system and clinical application of its delivery carrier

ZHANG Yongmiao, WANG Aichao, DU Xiaoying, HU Xiaoyun

Tianjin Pharmaceuticals Group Co., Ltd., Tianjin 300462, China

**Abstract:** Intelligent drug delivery system (IDDS) combines the advantages of slow-release and targeted drugs, and can dynamically adjust the drug release rate based on specific physiological or environmental signals. In recent years, IDDS has gradually become a research hotspot. IDDS can trigger drug release through endogenous response types (including pH value enzyme, redox, oxygen, and glucose response), exogenous response types (including temperature, light, magnetic, and ultrasound response), and multimodal response types (including pH/enzyme and pH/redox dual response types). Drug delivery carriers of IDDS include gel, microneedle patch and nano carrier, which are used in various drug delivery routes such as eye administration, nasal administration, transdermal administration, oral administration, injection administration, and vaginal administration. This article summarizes the response mechanism of DDS, the clinical application of carrier design, and demonstrates the practical clinical value of DDS.

**Key words:** intelligent drug delivery system; endogenous response type; multimodal response type; drug delivery carrier; drug delivery route

给药系统的发展历经多个重要阶段, 早期以传统的片剂、胶囊剂和注射剂为主, 这些制剂主要依赖药物的简单扩散吸收, 药物吸收效率低下。随之, 缓控释制剂出现, 其虽减少给药频次, 但缺乏靶向性, 易出现全身性不良反应。而后, 靶向制剂增加局部药物浓度, 但存在载体稳定性和免疫原性。为了克服传统药物递送系统的局限性, 智能给药系统结合了缓控释制剂和靶向制剂的优点, 近年来逐渐成为研究热点。智能给药系统能根据特定的生理或环境信号(如 pH 值、温度、酶浓度等)动态调节

药物释放速率<sup>[1]</sup>, 与搭载微型传感器共同构成“感知-响应-调控”的闭环反馈系统<sup>[2]</sup>, 靶向精度达亚细胞级, 实现药物精准控释和靶向递送, 提高病变部位的药物浓度, 增强疗效, 同时减少正常组织药物分布, 降低不良反应, 提高患者的依从性。智能给药系统是未来精准、个性化医疗的关键支撑, 有望引领药物治疗的全新变革, 在保障人类健康方面发挥重要作用。智能给药系统可通过 pH 值、酶、氧化还原、氧、葡萄糖等内源性响应型或温、光、磁、超声等外源性响应型以及 pH 值/酶、pH 值/氧

收稿日期: 2025-02-13

作者简介: 张永苗(1993—), 女, 工程师, 硕士, 主要从事鼻腔药物和肺部药物递送系统的研究工作。E-mail: 2768915460@qq.com

\*通信作者: 胡筱芸(1978—), 女, 医学硕士, 主要从事鼻腔药物和肺部药物递送系统的研究。E-mail: huxiaoyun2003@163.com

化还原双重响应型等多模态响应型触发药物的释放, 递药载体包括凝胶剂、微针贴片、纳米载体, 在眼部给药、鼻腔给药、经皮给药、口服给药、注射给药、阴道给药等多种给药途径中应用。本文梳理了智能给药系统的响应机制、载体设计的临床应用, 论证智能给药系统的临床应用价值, 提出通过多模态刺激响应、递药载体协同构建策略实现智能给药系统智能调控的发展方向, 同时揭示当前技术瓶颈, 如靶向精度不足、规模化生产困难等问题。

## 1 智能给药系统的响应机制

与正常组织相比, 肿瘤、癌症、炎症等疾病所处的微环境具有显著特殊性。以肿瘤组织为例, 其呈现出弱酸性、高度还原性的特点, 同时某些酶存在过度表达或失调现象, 还伴有低氧、温度较高等内源性生理特征<sup>[3-4]</sup>。智能给药系统作为极具创新性的药物递送系统, 能够敏锐感知这些疾病微环境的特殊信号, 通过这些内源性或外源性刺激能够触发药物释放, 使药物在关键部位发挥作用, 有效提高治疗效果, 为攻克这些复杂疾病提供了新的途径。

### 1.1 内源性响应型

**1.1.1 pH 值响应型** 与 pH 7.4 正常的组织相比, 肿瘤、炎症部位通常呈现弱酸性, 肿瘤部位 pH 值为 6.5~7.2, 炎症部位 pH 值为 5.5。同时不同细胞的 pH 值也不相同, 溶酶体 pH 值为 4.5~5.0, 内涵体的 pH 值为 5.5~6.0, 线粒体 pH 值为 8.0。如癌细胞的主要能量代谢途径为有氧糖酵解, 此过程不受氧气浓度的制约, 会致使乳酸盐在肿瘤微环境中大量积聚, 从而造成细胞外基质的 pH 值显著下降。根据生理病理不同的 pH 值设计出 pH 值响应型智能给药系统, 其载体材料为含有可离子化基团的聚合物, 聚合物的质子化或去质子化会导致其结构发生变化, 从而精确控制药物向肿瘤组织的释放。pH 值响应型的释药机制包括共价键(如胺键、缩醛键、酯键、配位键等)、分子间作用力(静电、氢键等)和物理结构变化(聚合物溶胀、磷酸钙溶解)引发的 pH 值响应释药, 通过表面修饰和结构设计等手段改善载药性能, 实现体外智能释药<sup>[5]</sup>。

由日本大冢制药株式会社和普罗透斯数字健康公司开发的阿立哌唑智能给药系统(Abilify MyCite)药片中包含可摄入传感器, 大小为 1 mm, 含镁和氯化亚铜, 一旦摄入在胃中被胃液激活, 并将摄入日期和时间的数据传输到个人监视器(贴片), 再传输到医疗软件应用程序和相关网站, 追踪

药物摄入情况, 增加药物依从性<sup>[6]</sup>。傅丽文<sup>[7]</sup>构建了基于金属-多酚结构的“无载体”纳米平台, 将锌离子与黄芩素和丹参酮 II<sub>A</sub> 结合, 在肿瘤微环境中实现 pH 值响应型的黄芩素释放, 引发癌细胞死亡, 同时丹参酮 II<sub>A</sub> 诱导不良自噬效应, 也导致癌细胞死亡, 实现“自噬+Wnt/ $\beta$ -catenin”双通路协同治疗骨肿瘤。Teng 等<sup>[8]</sup>构建了一种含有 CCR3 拮抗肽、聚乙二醇包载酮替芬的 pH 值响应型纳米粒子, 其在鼻腔酸性环境中可转化为纳米纤维, 实现酮替芬的响应性突释, 纤维化重组减少了纳米药物的细胞内化, 增加了对嗜酸性粒细胞膜上 CCR3 的阻断, 有效抑制了肥大细胞脱颗粒和嗜酸性粒细胞趋化, 适用于过敏性鼻炎治疗。Zhai 等<sup>[9]</sup>开展了基于两性亲脂驱动阿霉素自组装, 形成新型 pH 值响应型聚合物囊泡, 在 pH 5.5 实现阿霉素响应释放, 在 S180 荷瘤小鼠中达成 82.4% 肿瘤生长抑制率, 具有优异抗肿瘤效果。Nie 等<sup>[10]</sup>将叠氮化物修饰的外泌体(来自 M1 巨噬细胞)与 CD47 和 SIRP $\alpha$  的二苯并环辛炔修饰抗体结合形成 pH 值响应型纳米生物偶联物, 给药后, 在酸性肿瘤微环境中, 偶联物的苯并-亚胺键被裂解以释放 aSIRP $\alpha$  和 aCD47, 通过分别阻断巨噬细胞和 CD47 上的 SIRP $\alpha$  的方式, 达到将巨噬细胞从促肿瘤 M2 重编程为抗肿瘤 M1。**1.1.2 酶响应型** 人体不同组织和细胞中存在多种特异性酶, 其类型和表达程度各不相同<sup>[11]</sup>。与正常组织相比, 病理性炎症组织或肿瘤中的酶会分泌过量或过表达, 如水解酶(蛋白酶、脂肪酶、糖苷酶等)、氧化还原酶(葡萄糖氧化酶、过氧化物酶)、磷脂酶(如磷脂 A2)和肽酶(如氨基肽酶)等<sup>[12-13]</sup>。其中基质金属蛋白酶(MMP)在肿瘤侵袭和转移中发挥重要作用, 特别是 MMP-2、MMP-9 在人类癌症中过度表达, 包括脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、胃癌、肺癌、皮肤癌和卵巢癌等。这些酶在恶性肿瘤的血管生成、转移潜力方面发挥着关键作用, 常被应用于构建酶响应型抗肿瘤药物精准递送系统, 已然成为癌症治疗领域的重要靶点<sup>[14]</sup>。

通过将药物与能够被特定酶识别和降解的底物连接, 或使用酶可降解聚合物作为载体, 形成酶响应型智能给药系统。酶响应型材料包括谷氨酰胺转氨酶、激酶、磷酸酶、赖氨酸氧化酶(血浆氨氧化酶)、蛋白酶、酯酶、 $\beta$ -内酰胺酶、基质金属蛋白酶等。与 pH 值、温度等智能响应材料相比, 酶响应材料在刺激因素消失后, 响应仍存在。Cai 等<sup>[15]</sup>

先将阿霉素包载进介孔二氧化硅的空腔和孔中,再将可生物降解壳聚糖与介孔二氧化硅通过可裂解偶氮键相连接,给药后,药物到达结肠部位时,偶氮键被结肠酶切割,阿霉素从介孔硅中释放,即形成一种酶反应性结肠特异性制剂。Vaghasiya 等<sup>[16]</sup>将顺铂包裹在介孔二氧化硅的空腔和孔内,并在介孔二氧化硅表面附着胶原蛋白,以防止药物在正常细胞中释放。然而,肿瘤微环境中 MMP-2 过表达,会将胶原蛋白从介孔二氧化硅孔中解开,从而使药物释放增加,有利于肿瘤部位的治疗。

**1.1.3 氧化还原响应型** 与人体正常组织和细胞相比,肿瘤细胞中谷胱甘肽(GSH)等还原物质的浓度较高,造成氧化还原状态失衡。氧化还原响应型智能给药系统依靠二硫键、硫醚键、硒键、硫缩酮键等可被还原的化学键连接药物或载体,当其进入细胞内高 GSH 环境时,化学键被还原断裂,药物释放出来,实现药物在特定细胞内靶向释放,提高药物疗效,并减少对正常细胞的毒性<sup>[17]</sup>。Qin 等<sup>[18]</sup>开发了以壳聚糖修饰的氧化铁纳米酶为佐剂的灭活流感病毒疫苗,其中壳聚糖修饰的氧化铁纳米酶具有增强过氧化物酶活性的功能,催化活性氧依赖性树突细胞成熟,增强抗原呈递,极大程度地提高了黏膜适应性免疫。

**1.1.4 氧响应型** 相较于人体的正常组织和细胞,由于肿瘤细胞增殖速度极快,对氧气的消耗量大幅增加,致使肿瘤内部处于低氧状态,呈现独特的缺氧特性,可利用低氧敏感的化学基团构建缺氧响应型智能药物递送系统。在低氧环境下,氧敏感材料的物理或化学性质会发生改变,进而触发药物的释放。这种响应机制有助于将药物精准递送至缺氧的病变部位,提高疗效。Liu 等<sup>[19]</sup>将亲水性当归多糖与二茂铁通过偶氮苯连接,然后侧链与花生四烯酸共价修饰形成缺氧响应型两亲性聚合物胶束。在缺氧下减少 GSH 来选择性增强细胞摄取,有效提高 HepG2 细胞的增殖抑制活性,增强实体瘤中的铁死亡。Zhang 等<sup>[20]</sup>研究发现过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  共激活因子-1 $\alpha$  (PPARGC1A) 会阻碍肝细胞性肝癌的发展,降低肝细胞性肝癌细胞对乐伐替尼的敏感性。PPARGC1A 可通过抑制 WNT/ $\beta$ -catenin 信号传导通路实现对骨形态发生蛋白和激活素膜结合抑制剂(BAMBI)的抑制作用。BAMBI 则反向介导了 PPARGC1A 的功能,并借助 TGF- $\beta$ /SMAD 信号通路对酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 5

(ACSL5) 进行精准调节,而 PPARGC1A/BAMBI/ACSL5 轴对缺氧环境展现出明确的响应特性。

**1.1.5 葡萄糖响应型** 对于糖尿病的治疗,葡萄糖响应型智能给药系统具有重要意义。这类制剂通常含有能够与葡萄糖特异性结合的分子或聚合物,当血糖水平升高时,制剂与葡萄糖的相互作用会引发结构变化,实现胰岛素等降糖药物的释放,达到智能调节血糖的目的。智能微针贴片具备独特功能,不仅能像传感器一样精准感知生物体内的各种信息,还可充当反应器发挥作用,如葡萄糖响应型微针可调节血糖水平<sup>[21]</sup>。He 等<sup>[22]</sup>构建了具有葡萄糖响应机制、负载胰岛素粉末和彩色推进内芯(受渗透泵机制启发)三重结构的聚合物微针,该微针贴片可根据血糖水平释放胰岛素,是传统胰岛素注射的替代品,可以避免注射引起的疼痛,大约 0.3 cm<sup>2</sup> 的贴片对糖尿病小鼠具有长达 24 h 的降血糖作用。

## 1.2 外源性响应型

**1.2.1 温响应型** 温敏性材料是温响应型智能给药系统的关键。常见的如聚(*N*-异丙基丙烯酰胺)及其衍生物具有独特的临界溶解温度(LCST)。当环境温度低于 LCST 时,聚合物呈亲水性,在溶液中溶解;当温度升高超过 LCST 时,聚合物发生相转变,变得疏水,导致药物释放或载体聚集等行为。这种温响应特性可用于实现药物的局部控释,如在体温附近发生响应的温敏凝胶可用于药物的局部注射给药和缓释。Liu 等<sup>[23]</sup>通过交联羧甲基壳聚糖和醛 Pluronic F127 (F127-CHO) 胶束制备温敏性水凝胶,随后加入黑磷形成纳米复合物,经鼻给药后在体温刺激下由液态转变为凝胶状态,增强与鼻黏膜的黏附,同时形成药物储库持续释放药物入脑。

**1.2.2 光响应型** 光响应型智能给药系统利用光敏材料,如含有偶氮苯、螺吡喃等光敏基团的聚合物,在特定波长的光照下,这些光敏基团会发生异构化或其他光化学反应,导致制剂的结构和性质改变,从而实现药物的释放或载体的靶向性改变。Zhang 等<sup>[24]</sup>研发出一种用表达程序性死亡蛋白 1 (PD-1) 的细胞膜伪装的仿生纳米乳液,其中含有的全氟化碳为缺氧肿瘤的光动力治疗提供氧源,同时共递送光敏剂和 PD-1 蛋白[替代程序性死亡配体 1 (PD-L1) 抗体]以实现光动力治疗和免疫治疗的协同效应,完全抑制了原发性和远处皮下的 4T1 肿瘤。

**1.2.3 磁响应型** 磁响应型智能递送系统通常由以 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>、Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>、杂化铁氧化物(石墨烯/Au/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)

和铁酸锌等磁性颗粒为核心,以脂质、聚合物、蛋白质和介孔二氧化硅等材料包裹组成。在外部磁场的作用下,磁性颗粒会产生热量或发生物理位移。利用产生的热量可以实现药物的热触发释放,通过磁场引导磁性颗粒的移动实现制剂的靶向递送,将药物精准输送至病变部位。Gao 等<sup>[25]</sup>将磁响应明胶和由氨基修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒嵌入聚乙烯醇的共价网络中,开发了一种新型的磁响应水凝胶。其作用机制为明胶链上共轭的磁性颗粒通过静电相互作用产生的力,有效驱动了明胶三螺旋结构的分解,可以在凝胶-溶胶状态之间切换。

**1.2.4 超声响应型** 超声响应型智能给药系统利用超声的机械效应、热效应和空化效应等。一些微泡或纳米泡制剂在超声作用下会发生破裂,释放出包裹的药物;或超声可以使某些聚合物载体的结构发生改变,促进药物的释放。此外,超声还可以增强药物的渗透和扩散,提高药物的生物利用度,在经皮给药和肿瘤治疗领域有重要应用。Amin 等<sup>[26]</sup>开发一种由活性成分(阿霉素)、超声响应型材料(全氟戊烷)、脂质包裹的介孔二氧化硅纳米颗粒组成的超声响应的智能给药系统,其中脂质涂层可增强细胞摄取,并防止药物提前释放,超声作用使全氟戊烷气化,触发药物释放,实现药物在肿瘤部位按需释放,且不损害健康组织。

### 1.3 多模态响应型

多模态响应是指该类制剂能够同时感知多种刺激信号,实现多种响应刺激协同或独立响应。避免单一刺激响应型递送系统存在响应灵敏度低、速度迟缓等问题。通过设计多模态响应智能递药系统将内源性、外源性刺激信号结合,以提高智能给药系统响应灵敏度,使药物在靶组织或细胞精准释放。

**1.3.1 pH 值/酶双重响应型** 酶响应型缓释脂质体难以达到快速遏制病情发展的目的,而 pH 值响应型脂质体又难以精确识别肿瘤以外的损伤部位微环境。结合了 pH 值、酶两种响应机制的智能给药系统能够更精准地实现药物靶向递送。卢沕<sup>[27]</sup>构建了亮氨酸氨肽酶/pH 值多重响应型甘草酸二铵脂质体,以肝损伤过程中高表达亮氨酸氨肽酶(LAP)触发,进而暴露氨基转变为 pH 值响应型脂质体,当 pH 值降低到 5.0 时,在 LAP 水解作用下,该脂质体 12 h 内药物累积释放率可达到 85.3%,实现对肝损伤微环境的特异性响应和快速崩解释药效果。

**1.3.2 pH 值/氧化还原双重响应型** 在肿瘤治疗

中,pH 值/氧化还原型双重响应型的智能给药系统具有独特优势,其载体结构中同时存在对酸性 pH 值敏感的基团和可被 GSH 还原的二硫键。在肿瘤组织的酸性和高 GSH 环境下,载体先后发生 pH 值响应和氧化还原响应,逐步释放药物,这种双重响应机制进一步增强了药物在肿瘤细胞内的释放效率,提高了肿瘤治疗效果,并降低了对正常组织的不良反应。He 等<sup>[22]</sup>开发一种通过二硫键连接透明质酸和羟氯喹的合成产物,以二硫键作为氧化还原响应靶点,在 pH 7.4 环境中,合成产物自发组装形成纳米胶囊,形成 pH 值/氧化还原多重响应特性的聚合物前药,对乳腺癌向肺部转移具有显著的抑制作用。陈雪莲<sup>[28]</sup>利用透明质酸和半胱氨酸分别与岩藻多糖的羟基进行酯化反应,再接枝糖链,获得巯基改性的具有负电荷的巯基化岩藻多糖,通过静电相互作用,巯基可被空气氧化形成二硫键交联外壳,与阿霉素自组装形成载体胶束,构建 pH 值/氧化还原多重响应型智能递送系统,在 pH 5.0 模拟肿瘤环境下释放率达到  $(62.71 \pm 1.70)\%$ ,可以选择性地在肿瘤环境下迅速释放。

## 2 智能给药系统的递药载体

### 2.1 凝胶剂

凝胶剂可根据生理或环境(如温度、pH 值、酶)的变化发生溶胶-凝胶转变<sup>[29-30]</sup>。在药物递送方面,凝胶剂可用于局部给药,如眼部、皮肤、阴道等部位,能够延长药物的释放时间,提高药物的局部浓度,同时减少药物的全身吸收和不良反应。Kim 等<sup>[31]</sup>制备了盐酸二甲双胍的 pH 值响应型胃滞留原位口服凝胶,能够延长在胃内停留时间,提高生物利用度。Gao 等<sup>[25]</sup>开发了一种将明胶和由氨基修饰的  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒嵌入聚乙烯醇的共价网络中形成了磁响应水凝胶,其明胶链上共轭的磁性颗粒通过静电相互作用有效驱动了明胶三螺旋结构的分解,实现凝胶-溶胶状态之间的切换。Liu 等<sup>[23]</sup>制备温敏响应型黑磷纳米水凝胶复合物,经鼻给药后在体温刺激下由液态转变为凝胶状态,增强与鼻黏膜的黏附,同时形成药物储库持续释放药物入脑。

### 2.2 微针贴片

微针贴片作为一种新型的智能给药系统剂型,具有无痛、便捷等优点。微针可穿透皮肤角质层,促进药物的经皮吸收。智能微针贴片可结合多种响应机制,如超声响应、酶响应等。如酶响应型微针贴片在皮肤表面的特定酶作用下,微针结构发生变

化, 释放药物, 可用于皮肤疾病的治疗和疫苗的经皮递送, 提高药物的透皮效率和生物利用度。现有微针贴片无法灵活调节药物释放行为, Deng 等<sup>[32]</sup>制备了一种新型个性化双相微针贴片, 由聚乙烯吡咯烷酮微针和起支撑作用的聚苯乙烯基底组成, 药物左炔诺孕酮通过扩散和溶解过程释放可通过调节药物与纳米容器(由聚己内酯和泊洛沙姆 188 组成)比例实现按需给药, 具有良好的生物相容性。

### 2.3 纳米载体

智能给药系统通常由纳米或微米级的载体组成, 如脂质体、聚合物纳米粒、胶束等, 可结合多种响应材料和功能分子。这些递药系统能够实现药物的靶向递送、控释和成像等多种功能。汤洁等<sup>[33]</sup>罗列了主动载药方法如 pH 值梯度法, 以及借助外源物理刺激, 如热、激光、超声、离子辐射等, 实现了对脂质体靶向富集和药物释放的精准调控, 显著提升疗效, 并利用多种药物的协同作用克服耐药性, 降低不良反应。此外, 通过负载造影组分, 实现了对治疗过程的影像可视化, 为精准治疗提供了有力支持。Lages 等<sup>[34]</sup>通过 pH 值响应型脲键将多柔比星(DOX)与  $\alpha$ -生育酚琥珀酸酯(TS)结合形成脲衍生物, 将其封装在基于抗癌佐剂二十二碳六烯酸(DHA)的纳米结构脂质载体(DOX-hyd-TS/NLC)中, 在酸性条件下, 增加药物 DOX 在肿瘤部位释放, 减弱了 DOX 引起的短期心脏毒性作用, 脲偶联物可有效杀死癌细胞。陈雪莲<sup>[28]</sup>用半胱氨酸对岩藻多糖进行巯基修饰, 通过电荷吸附阿霉素自组装形成 pH 值/氧化还原多重响应型纳米胶束, 具有良好的抗肿瘤性能。He 等<sup>[22]</sup>开发通过二硫键连接透明质酸和羟氯喹形成的 pH 值/氧化还原多重响应型聚合物纳米胶囊, 用于抑制乳腺癌向肺部转移。Liu 等<sup>[19]</sup>将亲水性当归多糖与二茂铁通过偶氮苯连接, 并与花生四烯酸共价修饰形成缺氧响应型两亲性聚合物胶束, 增强实体瘤中的铁死亡。Zhai 等<sup>[9]</sup>基于两亲性聚膦腈驱动阿霉素自组装形成 pH 值响应型聚合物囊泡, 用于抗肿瘤。

智能给药系统常通过物理化学性质互补的载体协同(如凝胶延长滞留+纳米粒促进渗透)、载体功能化设计(如酶响应+靶向修饰)等策略, 实现药物高效递送。这种载体协同模式可克服单一系统的局限性, 是未来经鼻腔给药实现靶向的重要策略方向。Liu 等<sup>[35]</sup>开发了由六精氨酸修饰的活性氧响应型葡聚糖衍生物, 用于负载抗抑郁药物奥氮平和

H<sub>2</sub> 供体氨硼烷, 得到奥氮平纳米颗粒, 再将其分散于聚山梨酯的热响应性水凝胶系统中, 通过鼻腔给药有效输送到大脑, 并通过活性氧清除和抑制氧化应激诱导的 5-羟色胺功能障碍缓解抑郁症状。Zhang 等<sup>[36]</sup>开发了具有线粒体靶向和活性氧响应的负载葛根素的壳聚糖纳米药物递送系统(SPNP), 该系统的硫代交联骨架在微环境活性氧的作用下断裂, 发挥了消除活性氧的活性, 实现了负载葛根素的可控释放。通过鼻内给药封装在热敏凝胶中的 SPNP 绕过血液脑屏障, 直接输送到缺血半影, 提高了输送效率, 具有治疗缺血性卒中的潜力。

## 3 智能给药系统在多种给药途径中的应用

### 3.1 眼部给药

眼部存在多种生理屏障, 如角膜屏障、血-眼屏障等, 传统眼部制剂生物利用度较低, 智能给药系统为眼部给药提供了新的解决方案<sup>[37]</sup>。基于眼内环境刺激的智能给药系统水凝胶, 在单一或多重刺激下发生溶液-凝胶化转变, 实现药物的缓慢、稳定释放, 延长作用时间, 用于多种眼部疾病治疗, 如青光眼、各类眼部感染、过敏性结膜炎等<sup>[38-39]</sup>。干眼症、老年性黄斑病变、青光眼、白内障和视网膜病变等眼部疾病通常与骤增的氧化应激、炎症反应和线粒体功能失调等因素有关, 平衡眼表的活性氧水平已成为一种很有前途的策略。氧化应激导致活性氧产生过多, 破坏细胞内平衡, 引发炎症反应, 进而损害眼部组织。Wong 等<sup>[40]</sup>综述了铈(Ce)基、铁(Fe)基、锰(Mn)基、铂(Pt)基纳米酶、双金属纳米酶模拟多种酶的活性通过氧化还原清除活性氧, 保护眼部细胞免受氧化损伤, 缓解疾病进展, 还提出了治疗眼部疾病纳米酶的一些未来研究方向, 包括“智能”酶样活性的表面修饰, 如将适配体等靶向配体与纳米酶偶联, 增强药物在眼中的作用时间; 适配体功能化脂质体在角膜组织靶向性。光响应纳米酶的开发: 鉴于眼睛持续暴露在光线下, 开发光响应或光激活纳米酶可以实现靶向递送, 特别是对于光诱导的眼部疾病。

### 3.2 鼻腔给药

鼻腔黏膜具有丰富的血管和较高的通透性, 是药物吸收的良好部位。响应型经鼻智能给药系统可延长药物在鼻腔的作用时间, 促进药物吸收和靶向递送。Teng 等<sup>[8]</sup>开发了一种包载酮替芬聚合物-多肽的 pH 值响应型智能纳米制剂, 具有较优的鼻黏膜渗透性, 在鼻腔的酸性中实现了酮替芬的响应型

释放。Liu 等<sup>[23]</sup>制备的黑磷温敏性水凝胶鼻腔给药后在体温刺激下由液态转变为凝胶状态，增强与鼻黏膜的黏附，同时形成药物储库持续释放药物入脑。Peng 等<sup>[41]</sup>开发了一种氧化还原响应型鼻腔给药智能给药系统，通过自组装的纳米酶在活性氧大量产生的病理区域发生响应聚集，从而增强催化活性和清除超氧自由基的能力，用于病毒性肺炎的治疗。Qin 等<sup>[18]</sup>研发了基于壳聚糖功能化氧化铁纳米酶的疫苗佐剂，其中壳聚糖-氧化铁纳米酶能催化活性氧依赖性树突细胞的成熟，进一步增强抗原呈递，从而增强了疫苗的免疫作用。

### 3.3 经皮给药

经皮给药具有避免肝脏首关效应等优点，但皮肤的屏障作用限制了药物的透皮吸收。智能给药系统可增强药物的经皮渗透能力，如超声响应型微针贴片，在超声作用下，微针能够更有效地穿透皮肤角质层，同时促进药物的释放和吸收，可用于局部皮肤疾病的治疗以及全身性疾病的经皮给药，如疼痛管理、激素替代治疗等<sup>[42-43]</sup>。Liu 等<sup>[44]</sup>通过碳化二亚胺和 *N*-羟基琥珀酰亚胺偶联反应将多巴胺 (DA) 和 4-氨基-3-氟苯硼酸 (AFBA) 分别与透明质酸 (HA) 聚合物共轭，将 HA-DA 和 HA-AFBA 的水溶液在弱碱性条件下混合，制备自交联的聚合物基微针贴片，实现高血糖时胰岛素的按需递送。Deng 等<sup>[32]</sup>开发的新型个性化双相微针贴片由亲水性聚乙烯吡咯烷酮聚苯乙烯基底制成，应用于皮肤时，基底能与微针快速分离，微针迅速与皮肤组织中的水分相互作用并溶解，实现微针中药物释放。Wu 等<sup>[45]</sup>基于超顺磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 纳米颗粒和明胶纳米颗粒组成的磁热响应水凝胶注射微针，通过 pH 值诱导静电组装成凝胶态，用于超声介导肝细胞癌磁热疗，可经皮注射且体内自愈，对交变磁场有快速磁热响应，治疗效果好。

### 3.4 口服给药

口服给药是最常用的给药途径，但口服可能产生胃肠道刺激性，有些药物在胃肠道中易被破坏而失活，智能给药系统可改善药物的口服吸收性能。如利用肠道特定 pH 值环境和酶的响应性智能给药系统能够保护药物在胃内不被破坏，在肠道特定部位释放药物，提高药物的口服生物利用度，适用于多种口服药物，如抗生素、心血管药物等。2017 年 11 月美国食品药品监督管理局首个批准的智能制剂为阿立哌唑智能药片，或称为可穿戴传感器，属于药

械组合产品，药片中包含可摄入传感器，口服后，该传感器在胃中被胃液激活，并将摄入日期和时间的数据传输到个人监视器，实现精准医疗，用于精神分裂症等的治疗<sup>[6]</sup>。Kim 等<sup>[31]</sup>基于海藻酸钠、碳酸钙和羟乙基纤维素制备了含有盐酸二甲双胍的胃滞留原位口服凝胶，延长在胃内停留时间。

### 3.5 注射给药

注射给药可实现药物的快速起效和精准递送，可肿瘤的瘤内注射，也可普通的局部注射，响应型智能给药系统在注射给药中可实现药物的长效缓释或靶向释放。目前以响应型凝胶形式注射给药为主，已上市温度敏感型原位凝胶注射剂包括盐酸多西环素、醋酸亮丙瑞林、利培酮、丁丙诺啡、布比卡因、布比卡因/美洛昔康<sup>[39]</sup>。Priddy-Arrington 等<sup>[46]</sup>制备了温度响应型可注射的壳聚糖-京尼平水凝胶，能够在 37 °C 下进行原位交联，用于伤口愈合，具有细胞包封的潜力。

### 3.6 阴道给药

在妇科疾病的治疗中，阴道给药是一种重要的给药途径。智能给药系统可提高药物在阴道内的滞留时间和疗效。如 pH 值响应型凝胶剂能够在阴道的酸性环境下缓慢释放药物，维持药物的有效浓度，用于治疗阴道炎、宫颈炎，提高患者的用药依从性和治疗效果。Zhao 等<sup>[47]</sup>制备了一种基于泊洛沙姆 407、188 的热敏基质通过阴道内递送加氏乳杆菌的温度响应原位凝胶制剂用于预防阴道传染病。Ngo 等<sup>[48]</sup>制备的载有替诺福韦的三磷酸交联壳聚糖的酶响应型纳米颗粒通过人前列腺酸性磷酸酶催化释放药物，无阴道细胞毒性，作为预防艾滋病毒/艾滋病的局部纳米杀菌剂。

## 4 结语与展望

智能给药系统通过整合刺激响应材料与递药载体技术，实现了药物的精准递送和按需释放。其核心机制包括利用内源性刺激（如肿瘤微环境的 pH 值、GSH 浓度、氧）和外源性刺激（如近红外光、磁场、超声），触发递药载体的“智能开关”效应，从而在靶点处实现时空可控的药物释放。智能给药系统的递药载体包括纳米载体（如脂质体、聚合物胶束、树枝状大分子）、凝胶剂、微针等，实现高载药量，同时通过表面功能修饰（靶向配体连接）显著增强靶向效应，使肿瘤蓄积量远高于传统制剂。临床应用方面，智能给药系统在肿瘤治疗中降低阿霉素心脏毒性，在糖尿病管理中实现葡萄糖响应型

胰岛素控释（滞后时间缩短），以及通过温敏凝胶、微针贴片等剂型创新提高眼部/透皮药物生物利用度等多个优势。

智能给药系统的多模态响应机制整合内/外源双重信号（如 pH 值/还原双响应），实现药物在病灶区的高选择性释放（肿瘤区释放率显著高于正常组织），时空控制精度达分钟级、细胞器水平，显著提升递送效率，是实现个性化和精准医疗的重要方式。同时通过物理化学性质互补的载体协同策略，克服单一系统的局限性，是未来靶向给药的重要策略方向。

然而由于响应特异性局限，内源性刺激（如肿瘤微环境 pH 值）在个体间存在差异，可能导致部分系统响应灵敏度不足或脱靶释放；外源性刺激（如近红外光穿透深度有限）可能限制深层病灶的治疗应用。在临床转化方面也有巨大挑战，目前智能给药系统多处于实验室阶段，复杂递药载体的规模化生产、长期体内安全性（如聚合物代谢毒性）、稳定性（如载药泄漏）仍需大量临床试验验证。

智能给药系统的突破性进展标志着药物递送从“被动输送”向“主动调控”的范式转变，其促进了材料科学、分子生物学和临床医学的深度交叉融合，为个体化医疗提供了关键技术支撑。随着 3D 打印微针、声动力载药系统<sup>[49]</sup>等新剂型的涌现，智能给药系统正在重塑现代药物治疗格局。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Rana A, Adhikary M, Singh P K, *et al.* "Smart" drug delivery: A window to future of translational medicine [J]. *Front Chem*, 2023, 10: 1095598.
- [2] Li L, Zhang B, Zhao W, *et al.* Multimodal technologies for closed-loop neural modulation and sensing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(24): e2303289.
- [3] 李彪, 陈颖翀, 申宝德, 等. 智能响应型介孔二氧化硅抗肿瘤纳米递药系统的设计策略与研究应用 [J]. *药学报*, 2023, 58(3): 494-505.
- [4] 许小艺, 祁小乐, 吴正红. 肿瘤微环境响应型纳米凝胶递药系统的研究进展 [J]. *药学报*, 2020, 44(1): 35-42.
- [5] 李祥子, 胡平静, 朱振铎, 等. pH 响应型纳米药物载体的释药机制及性能研究进展 [J]. *无机化学学报*, 2018, 34(8): 1399-1412.
- [6] 司晓菲, 唐谦, 裘辰辰, 等. 阿立哌唑 IDDS 和长效注射剂的药学研究探究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2024, 40(10): 1535-1540.
- [7] 傅丽文. 新型智能纳米药物的个性化构建及其肿瘤治疗应用 [D]. 上海: 东华大学, 2023.
- [8] Teng Z, Yang J, Chen X, Liu Y. Intranasal morphology transformation nanomedicines for long-term intervention of allergic rhinitis [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(24): 25322-25334.
- [9] Zhai Y, Wang J, Qiu L. Drug -driven self-assembly of pH-sensitive nano-vesicles with high loading capacity and anti-tumor efficacy [J]. *Biomater Sci*, 2021, 9(9): 3348-3361.
- [10] Nie W, Wu G, Zhang J, *et al.* Responsive exosome nano-bioconjugates for synergistic cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, 59(5): 2018-2022.
- [11] 白靖琨, 盛成乐, 张宇, 等. 酶响应型肽水凝胶及应用研究进展 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2016, 43(11): 1048-1060.
- [12] Wang X, Li C, Wang Y, *et al.* Smart drug delivery systems for precise cancer therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(11): 4098-4121.
- [13] Dinakar Y H, Karole A, Parvez S, *et al.* Organ-restricted delivery through stimuli-responsive nanocarriers for lung cancer therapy [J]. *Life Sci*, 2022, 310: 121133.
- [14] Maleki M F, Jafari A, Mirhadi E, *et al.* Endogenous stimuli-responsive linkers in nanoliposomal systems for cancer drug targeting [J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118716.
- [15] Cai D, Han C, Liu C, *et al.* Chitosan-capped enzyme-responsive hollow mesoporous silica nanoplatforams for colon-specific drug delivery [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2020, 15(1): 123.
- [16] Vaghasiya K, Ray E, Sharma A, *et al.* Matrix metalloproteinase-responsive mesoporous silica nanoparticles cloaked with cleavable protein for "self-actuating" on-demand controlled drug delivery for cancer therapy [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3(8): 4987-4999.
- [17] 赵耀. 肿瘤氧化还原微环境响应型小分子前药纳米粒的代谢与药效研究进展 [J]. *药学报*, 2021, 56(2): 476-486.
- [18] Qin T, Ma S, Miao X, *et al.* Mucosal vaccination for influenza protection enhanced by catalytic immune-adjuvant [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(18): 2000771.
- [19] Liu X, Wu Z, Guo C, *et al.* Hypoxia responsive nano-drug

- delivery system based on angelica polysaccharide for liver cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 138-148.
- [20] Zhang Q, Xiong L, Wei T, *et al.* Hypoxia-responsive PPARGC1A/BAMBI/ACSL5 axis promotes progression and resistance to lenvatinib in hepatocellular carcinoma [J]. *Oncogene*, 2023, 42(19): 1509-1523.
- [21] Hong Y, Yu H, Wang L, *et al.* Transdermal insulin delivery and microneedles-based minimally invasive delivery systems [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(39): 3175-3193.
- [22] He Y, Chen N, Zang M, *et al.* Glucose-responsive insulin microneedle patches for long-acting delivery and release visualization [J]. *J Control Release*, 2024, 368: 430-443.
- [23] Liu Y, Tan Y, Cheng G, *et al.* Customized intranasal hydrogel delivering methylene blue ameliorates cognitive dysfunction against Alzheimer's disease [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(19): e2307081.
- [24] Zhang Y, Liao Y, Tang Q, *et al.* Biomimetic nanoemulsion for synergistic photodynamic-immunotherapy against hypoxic breast tumor [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(19): 10647-10653.
- [25] Gao F, Jiang H, Wang D, *et al.* Bio-inspired magnetic-responsive supramolecular-covalent semi-convertible hydrogel [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(29): e2401645.
- [26] 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): 1396-1416.
- [27] 卢沕. 基于药物性肝损伤作用特点的中药活性成分肝靶向智能释放体系的构建及功能比较研究 [D]. 南京: 中国药科大学, 2023.
- [28] 陈雪莲. 两种以天然多糖为载体的抗肿瘤药物纳米制剂的构建及性能评价 [D]. 舟山: 浙江海洋大学, 2023.
- [29] 周红义, 杨今祥. 新型凝胶给药系统研究进展 [J]. *中国药师*, 1999, 2(3): 121-123.
- [30] 白靖琨. 环境响应型肽水凝胶的制备与性能研究 [D]. 青岛: 中国石油大学 (华东), 2019.
- [31] Kim J H, Song S H, Joo S H, *et al.* Formulation of a gastroretentive in situ oral gel containing metformin HCl based on doE [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1777-1789.
- [32] Deng S, Shuai Y, Zhang S, *et al.* Personalized demand-responsive biphasic microneedle patch for smart drug administration [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(16): 5605-5617.
- [33] 汤洁, 刘仁发, 戴志飞. 多功能脂质体递药系统 [J]. *化学进展*, 2018, 30(11): 1669-1680.
- [34] Lages E B, Fernandes R S, Andrade M M S, *et al.* pH-sensitive doxorubicin-tocopherol succinate prodrug encapsulated in docosahexaenoic acid-based nanostructured lipid carriers: An effective strategy to improve pharmacokinetics and reduce toxic effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 144: 112373.
- [35] Liu L, Liu M, Xiu J, *et al.* Stimuli-responsive nanoparticles delivered by a nasal-brain pathway alleviate depression-like behavior through extensively scavenging ROS [J]. *Acta Biomater*, 2023, 171: 451-465.
- [36] Zhang Y, Zhang H, Zhao F, *et al.* Mitochondrial-targeted and ROS-responsive nanocarrier via nose-to-brain pathway for ischemic stroke treatment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(12): 5107-5120.
- [37] 吕菊芳, 陈奋, 于艺斌. 新型眼部给药系统的研究进展 [J]. *中国现代应用药理学*, 2024, 41(3): 398-407.
- [38] Pandey M, Choudhury H, Aziz A B A, *et al.* Potential of stimuli-responsive in situ gel system for sustained ocular drug delivery: Recent progress and contemporary research [J]. *Polymers (Basel)*, 2021, 13(8): 1340.
- [39] FDA. Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations [EB/OL]. (2024-10-21)[2025-01-20]. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>.
- [40] Wong K Y, Wong M S, Liu J. Nanozymes for treating ocular diseases [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024: e2401309.
- [41] Peng W, Tai W, Li B, *et al.* Inhalable nanocatalytic therapeutics for viral pneumonia [J]. *Nat Mater*, 2025, 24(4): 637-648..
- [42] 平洋, 王岩, 王丽红, 等. 经皮载药微针的现代研究进展 [J]. *中国新药杂志*, 2023, 32(19): 1993-2000.
- [43] 梁美婧, 宁洪鑫, 王闯闯, 等. 刺激响应型经皮给药系统的研究进展 [J]. *中国药房*, 2023, 34(16): 2028-2033.
- [44] Liu J F, GhavamiNejad A, Lu B, *et al.* "Smart" matrix microneedle patch made of self-crosslinkable and multifunctional polymers for delivering insulin on-demand [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(30): e2303665.
- [45] Wu W S, Yan X, Chen S, *et al.* Minimally invasive delivery of percutaneous ablation agent via magnetic colloidal hydrogel injection for treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Adv Mater*, 2024, 36(26): e2309770.
- [46] Priddy-Arrington T R, Edwards R E, Colley C E, *et al.* Characterization and optimization of injectable in situ crosslinked chitosan-genipin hydrogels [J]. *Macromol*

- Biosci*, 2023, 23(6): e2200505.
- [47] Zhao Y, Wang T, Chen Z, *et al.* Development and evaluation of a thermosensitive in situ gel formulation for intravaginal delivery of lactobacillus gasseri [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1934.
- [48] Ngo A N, Murowchick J, Gounev A D, *et al.* Physico-chemistry and cytotoxicity of tenofovir-loaded acid phosphatase-responsive chitosan nanoparticles [J]. *AAPS Pharm SciTech*, 2023, 24(6): 143.
- [49] Wu Q, Pan C, Shi P, *et al.* On-demand transdermal drug delivery platform based on wearable acoustic microneedle array [J]. *Chem Eng J*, 2023, 477: 147124.

【责任编辑 解学星】