Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0656

智能医药

·专题报道·

注射型和透皮型糖响应胰岛素递释系统研究进展

李凯惠[1]，张秀雯[1]，顾　臻[1,2,3,4,5,6,7]，王金强[1,2,7]

1. 浙江大学药学院 先进药物递释系统全国重点实验室，浙江 杭州 310058
2. 浙江大学金华研究院，浙江 金华 321299
3. 浙江大学良渚实验室，浙江 杭州 311121
4. 浙江大学高分子科学与工程学系 高分子合成与功能构造教育部重点实验室，浙江 杭州 310027
5. 浙江大学基础交叉研究院，浙江 杭州 310058
6. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院普外科，浙江 杭州 310016
7. 浙江大学医学院附属第二医院药学部，浙江 杭州 310009

［摘　要］ 为克服传统胰岛素治疗中血糖调控滞后和低血糖频发的核心难题，开发能够动态响应血糖变化、实现胰岛素按需释放的糖响应胰岛素递释系统是重要策略。根据糖响应胰岛素递释系统作用机制不同，可分为基于葡萄糖氧化酶的系统、基于葡萄糖结合分子的系统和基于苯硼酸的系统。从给药途径出发，注射给药和透皮给药是糖响应胰岛素递释系统的两种主要给药途径。注射型糖响应胰岛素递释系统给药方式与现有临床治疗模式高度兼容，主要依赖糖响应载体调控胰岛素释放速率，能够实现稳定且较高的生物利用度。透皮型糖响应胰岛素递释系统则借助糖响应微针阵列穿透皮肤角质层并精准调控胰岛素释放速率，可在近乎无痛的条件下实现足量胰岛素递送。本文系统梳理注射型和透皮型糖响应胰岛素递释系统的研究进展，重点阐述这两类递释系统的载体构建策略、糖响应释放机制及制备工艺演化路径，介绍其在提高胰岛素糖响应释放性能、治疗安全性、生物相容性及患者依从性等方面的推动作用，并展望其在临床转化中面临的挑战及未来发展方向，以期能为糖响应胰岛素递释系统的未来研究提供借鉴。

［关键词］ 糖尿病；葡萄糖响应胰岛素递释系统；注射制剂；透皮制剂；长效制剂；微针；综述
［中图分类号］ R944.9　　［文献标志码］ A

收稿日期（Received）：2025-08-24　修改返回日期（Revised）：2025-10-02　接受日期（Accepted）：2025-11-30　网络预发表日期（Online）：2026-01-01
基金项目（Funding）：国家自然科学基金（32471374）
第一作者（First author）：李凯惠，博士研究生，主要从事糖响应胰岛素递送研究；E-mail：12519055@zju.edu.cn；ORCID：0009-0009-2860-7158
通信作者（Corresponding author）：王金强，研究员，博士生导师，主要从事糖响应胰岛素递送及免疫药物递送研究；E-mail：jinqiang_wang@zju.edu.cn；ORCID：0000-0002-0048-838X

Advances in injectable and transdermal glucose-responsive insulin delivery systems

LI Kaihui[1], ZHANG Xiuwen[1], GU Zhen[1,2,3,4,5,6,7], WANG Jinqiang[1,2,7] (*1. School of Pharmacy, Zhejiang University, State Key Laboratory of Advanced Drug Delivery and Release Systems, Hangzhou 310058, China; 2. Jinhua Institute of Zhejiang University, Jinhua 321299, Zhejiang Province, China; 3. Liangzhu Laboratory, Zhejiang University, Hangzhou 311121, China; 4. Department of Polymer Science and Engineering, Zhejiang University, MOE Key Laboratory of Macromolecular Synthesis and Functionalization, Hangzhou 310027, China; 5. Institute of Fundamental and Transdisciplinary Research, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 6. Department of General Surgery, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 7. Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China*)

Corresponding author: WANG Jinqiang, E-mail: jinqiang_wang@zju.edu.cn, ORCID: 0000-0002-0048-838X

[**Abstract**] To address the core limitations of conventional insulin therapy, including delayed glycemic control and the frequent risk of hypoglycemia, the development of glucose-responsive insulin delivery systems capable of dynamically sensing blood glucose levels and releasing insulin on demand has emerged as a pivotal strategy. Based on their underlying sensing mechanisms, these systems are generally classified into three categories: those utilizing glucose oxidase, glucose-binding molecules, and phenylboronic acid. From the perspective of administration routes, injectable and transdermal delivery are the two primary approaches for glucose-responsive insulin. Injectable glucose-responsive insulin delivery systems are highly compatible with existing clinical practices, primarily relying on glucose-responsive carriers to regulate the insulin release rate and achieve stable and efficient bioavailability. Transdermal glucose-responsive insulin delivery systems utilize glucose-responsive microneedle arrays to penetrate the skin stratum corneum and precisely control the rate of insulin release, allowing for sufficient insulin delivery under almost painless conditions. This review systematically summarizes recent advances in both injectable and transdermal glucose-responsive insulin delivery systems, with a focus on carrier design strategies, glucose-responsive release mechanisms, and evolutionary pathways of preparation techniques. It also highlights the contributions of these systems toward improved glucose-responsiveness, therapeutic safety, biocompatibility, and patient adherence. Furthermore, challenges and future prospects for clinical translation are discussed. This overview is expected to provide valuable insights for further research and development in this field.

[**Key words**] Diabetes mellitus; Glucose-responsive insulin delivery system; Injectable preparation; Transdermal preparation; Long-acting preparation; Microneedle; Review

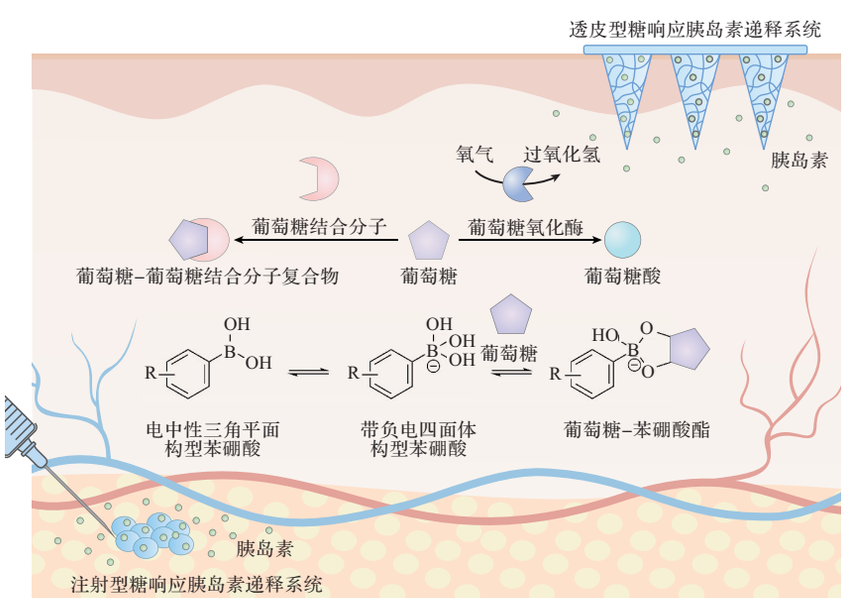
[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(1): 16-26.]

[**缩略语**] 葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx);苯硼酸(phenylboronic acid,

PBA);葡萄糖转运体(glucose transporter,GLUT);过氧化氢酶(catalase,CAT);聚乙二醇(polyethylene glycol,PEG);4-羧基-3-氟苯硼酸(4-carboxy-3-fluorophenylboronic acid,FPBA);聚左旋赖氨酸(poly-*L*-lysine,PLL);3-丙烯酰胺基苯硼酸[(3-acrylamidophenyl)boronic acid,APBA];2-氨乙基甲基丙烯酸酯盐酸盐(2-aminoethyl methacrylate hydrochloride,AMH);等电点(isoelectric point,pI)

糖尿病是一种以持续高血糖为特征的慢性代谢性疾病,其临床治疗的核心在于实现血糖水平的长期稳定控制[1]。胰岛素是人体内最主要的降糖激素,在1型和晚期2型糖尿病治疗中都具有重要作用[2]。然而,临床应用胰岛素面临诸多挑战:其治疗指数极窄、需求量难以准确估算,且外源性胰岛素无法模拟生理性胰岛素分泌的动态调节过程,常导致血糖控制不达标或低血糖事件[2-5]。针对相关临床需求,研究者正致力于开发具有葡萄糖响应能力的智能胰岛素递释系统。该系统可感知葡萄糖浓度变化并动态调控胰岛素释放速率:血糖升高时加速释放,血糖降低时减缓释放,从而模拟胰岛β细胞按需分泌胰岛素的生理过程,实现有效降糖并降低低血糖风险[6-7]。

根据给药途径的差异,目前研究较为集中的糖响应胰岛素递释系统主要包括注射型和透皮型两类(图1)。注射型递释系统通常采用皮下注射的给药方式,在局部组织形成糖响应药物储库[8]。研究表明,这种给药方式可实现较大剂量的单次给药,并通过缓释设计延长作用时间,有利于维持相对持久的血糖调控效果[9-10]。目前,研究人员已成功开发出在动物模型中具有月级控糖时效的超长效注射型制剂[11]。透皮型递释系统主要以微针阵列为载体,与常规注射针头比较,微针能以微创方式穿透皮肤屏障,实现近乎无痛的药物递释[12-13]。该系统通过微针内部装载的糖敏感材料实时感知组织液中的葡萄糖变化,并据此调控胰岛素释放动力学,既能保证对高血糖的快速响应,又能避免药物突释带来的低血糖风险[14-17]。尽管注射型和透皮型递释系统在给药途径上存在差异,但两者均基于相似的葡萄糖响应机制来实现胰岛素的智能控释。本文系统梳理了糖响应胰岛素递释系统的设计策略和作用机制,聚焦注射型糖响应胰岛素递释系统和基于微针的透皮型糖响应胰岛素递释系统相关研究成果,以期为智能胰岛素递释系统的研发提供新思路。



糖感应单元响应原理:葡萄糖氧化酶催化葡萄糖氧化,产生葡萄糖酸和过氧化氢;葡萄糖结合分子识别并结合葡萄糖;四面体构型苯硼酸结合葡萄糖并形成环状葡萄糖-苯硼酸酯.

图1 注射型和透皮型糖响应胰岛素递释系统及响应原理

Figure 1 Injectable and transdermal glucose-responsive insulin delivery systems and associated response mechanisms

1 糖响应胰岛素递释系统的构建和作用机制

糖感应单元是糖响应胰岛素递释系统的核心组成部分,其与葡萄糖分子互作,将糖浓度信号转换为可被载体识别的信号,进而改变载体状态、调控胰岛素释放速率[8, 18]。迄今,糖感应单元主要分为三类:GOx[19-20]、葡萄糖结合分子[21-22]和PBA[23-24]。

1.1 基于GOx的糖响应胰岛素递释系统

GOx可高效特异地催化葡萄糖氧化,生成

葡萄糖酸和过氧化氢（图1）。该过程会引发微环境pH值降低、过氧化氢浓度升高及氧气浓度降低，这些微环境参数的变化幅度均与葡萄糖浓度呈正相关[18, 25]。基于此特性，研究人员向负载胰岛素的载体材料引入pH、过氧化氢或氧敏感基团，使得载体能感知葡萄糖浓度变化，并通过载体自身理化性质转变来调控胰岛素释放动力学[14, 26-27]。目前，基于GOx的糖响应胰岛素递释系统在应用中仍面临挑战：一方面，GOx生理稳定性较差，且其作为外源物质易诱发免疫反应，存在安全风险；另一方面，催化产物过氧化氢的积累易引起氧化应激，导致炎症等不良反应[28-29]。解决上述问题是该系统实现临床转化的重要前提。

1.2 基于葡萄糖结合分子的糖响应胰岛素递释系统

葡萄糖结合分子是一类能特异性识别葡萄糖的天然或人工合成分子（图1），其与葡萄糖的结合程度随糖浓度的增加而增强。基于此，将能与葡萄糖结合分子相互作用的特定分子引入载体网络或胰岛素结构中，可构建糖响应控释网络[21]、糖响应活性调控开关[22]、体内特异性糖响应载体[30]或基于竞争性置换的糖响应胰岛素类似物[31]。在各类葡萄糖结合分子中，伴刀豆球蛋白A凭借其高特异性成为极具潜力的候选分子，但其较低的葡萄糖亲和力和固有的细胞毒性限制了其临床转化[32-33]；基于甘露糖受体的靶向清除策略也曾备受关注，但糖响应胰岛素MK-2640的临床试验失败宣告其转化仍面临巨大挑战[34]。相比之下，基于主客体识别机制的人工合成大环分子对葡萄糖兼具高亲和力和高选择性，展现出广阔的临床转化前景[35-36]；内源性GLUT也凭借其天然的葡萄糖结合和转运功能，成为糖响应胰岛素的新型体内载体[30]。

1.3 基于PBA的糖响应胰岛素递释系统

PBA与葡萄糖的相互作用基于其在水溶液中的动态平衡——电中性三角平面构型和带负电四面体构型共存（图1）。当葡萄糖存在时，其顺式二醇结构可与PBA四面体构型结合并形成稳定的环状葡萄糖–苯硼酸酯，导致PBA负电荷密度增加和亲水性增强[37-38]。传统PBA载体（如棒状植入体、交联微球及水凝胶等）存在响应慢、释药慢、给药难、体内不降解等问题，临床转化前景有限[39-41]。为克服上述瓶颈，一方面，研究人员构建了PBA修饰的疏水聚合物和阳离子复合物，利用葡萄糖诱导的亲水性变化和电荷密度改变实现负载胰岛素的快速响应释放[23, 42]；另一方面，研究人员通过化学修饰，在胰岛素分子上引入PBA或二醇基团，并将其与互补的功能化载体结合，借助高糖环境下硼酸酯键的动态解离实现胰岛素精准控释[9, 43]。此外，为提高PBA对葡萄糖的亲和力和选择性，研究人员在PBA基础上开发了双苯硼酸衍生物，用于构建选择性更高的糖响应系统[24, 44]。

2 注射型糖响应胰岛素递释系统

注射给药是目前研究最广泛的剂量精准可控的给药方式之一，这一给药途径与临床现行胰岛素治疗模式高度一致，更易融入现有治疗体系[45-46]。近年来，随着生物材料和药物递释技术的快速发展，在研的注射型糖响应胰岛素制剂的给药频率已实现从“每日多次”向“每周一次”甚至“每月一次”的突破，为提高患者用药依从性奠定了坚实基础[9, 11]。至今已开发一系列基于GOx、GLUT或PBA的注射型糖响应胰岛素递释制剂。

2.1 基于GOx的注射型长效糖响应胰岛素制剂

注射型糖响应胰岛素制剂的早期研究主要基于GOx的糖感应能力构建，并利用微米级甚至纳米级载体实现长效控释。早在2013年研究人员就开发了一种均匀、可注射的微凝胶，该微凝胶以pH响应壳聚糖作为基质，内部封装了含GOx和CAT的纳米胶囊及重组人胰岛素[26]。血糖升高时，GOx催化葡萄糖氧化成葡萄糖酸，诱导凝胶基质pH降低，促使带氨基的壳聚糖聚合物质子化并迅速溶胀，造成壳聚糖聚合物网络解离从而引发胰岛素的快速释放；当血糖恢复正常水平时，该微凝胶则发生可逆收缩，以基础速率释放胰岛素。该微凝胶在1型糖尿病小鼠体内展现了良好的降糖效果，能将小鼠的血糖水平维持在正常范围长达12 h[26]。

除质子化溶胀作用外，酸敏感聚合物的水解响应作用也可用于实现胰岛素的糖响应递释。研究人员设计并合成了一种酸敏感聚合物（PEG和2-乙氧基丙烯修饰的聚丝氨酸），并将胰岛素、GOx和CAT共同封装于该聚合物纳米囊泡中，在高糖环境中，葡萄糖渗入囊泡并被GOx氧化引起

囊泡内部pH降低,致使聚合物缩酮结构水解,触发囊泡解离并释放胰岛素。动物实验结果表明,单次注射该纳米囊泡可在1型糖尿病小鼠体内实现长达5 d的血糖控制[47]。类似地,研究人员还制备了包埋胰岛素和GOx的2-乙氧基丙烯修饰葡聚糖纳米颗粒,这些颗粒可通过静电相互作用自组装形成纳米凝胶。在高糖环境中,葡萄糖氧化产生的酸性环境能触发缩酮水解,暴露葡聚糖羟基并触发纳米颗粒降解,进而释放包埋的胰岛素。体外研究表明,该纳米凝胶在高糖环境中的胰岛素释放速率是正常糖浓度时的3.6倍;体内实验表明,单次注射该凝胶可在1型糖尿病小鼠中维持正常血糖水平长达10 d[48]。

调控电荷作用也可实现胰岛素的糖响应释放。研究人员开发了一种封装有GOx的胰岛素–聚乙烯亚胺复合物。正常血糖水平时,带负电的胰岛素与带正电的聚乙烯亚胺可通过静电作用形成稳定复合物;当血糖升高时,GOx催化葡萄糖氧化形成的酸性环境能使胰岛素带正电荷,进而破坏其与聚乙烯亚胺间的静电相互作用,触发胰岛素释放。在1型糖尿病小鼠中,单次注射该复合物可实现长达9 h的血糖控制效果[49]。

除利用上述合成载体外,研究人员也在探索更接近生理机制的仿生策略。胰岛β细胞感知高血糖后,其内胰岛素囊泡会与质膜融合,通过胞吐作用释放胰岛素。2017年研究人员创新性地构建了一种人造β细胞,以模拟胰岛β细胞的膜融合方式“分泌”胰岛素。该人造β细胞由外部模拟质膜的大脂质体和内部负载胰岛素的小脂质体构成。在高糖环境中,大脂质体内的GOx催化葡萄糖氧化产生酸性环境,触发酸响应性开关,促使内外脂质体膜融合,实现胰岛素的“胞吐”释放。与传统pH响应材料比较,该人造β细胞可避免胰岛素突释,有效降低了低血糖风险,在1型糖尿病小鼠体内,单次注射该人造β细胞可实现长达5 d的稳定血糖控制效果[20]。

2.2 基于GLUT的注射型长效糖响应胰岛素制剂

GLUT是一类高度特异的葡萄糖转运载体,将能靶向GLUT的小分子化合物与胰岛素偶联获得的胰岛素类似物能够结合GLUT并以其为载体实现体内糖响应性储存。当血糖升高时,高浓度的葡萄糖会与胰岛素类似物竞争性结合GLUT,从而置换胰岛素类似物并发挥降糖效果。2017年研究人员报道了一种基于红细胞的可注射糖响应胰岛素递释制剂。由于红细胞膜表面富含GLUT,将胰岛素类似物(经氨基葡萄糖修饰的胰岛素)结合到红细胞上并回输至体内,当血糖升高时,胰岛素类似物可被葡萄糖置换并发挥降糖作用。单次注射该制剂在1型糖尿病小鼠中实现了超过24 h的血糖控制效果,为后续开发GLUT介导的糖响应胰岛素递释系统提供了重要范例[50]。

除特异性识别葡萄糖外,GLUT还具备介导葡萄糖跨膜转运的能力。基于此,研究人员在2019年设计并开发了一种偶联有GLUT抑制剂的胰岛素类似物*i*–胰岛素。*i*–胰岛素在皮下注射后可主动结合体内的GLUT。在高糖环境中,过量葡萄糖通过竞争性结合GLUT,促使*i*–胰岛素释放并恢复GLUT的葡萄糖转运功能,从而协同增强外周组织对葡萄糖的摄取和利用,发挥降糖作用。值得注意的是,该系统还内置安全保护机制:当给药剂量过大时,过量*i*–胰岛素会持续占据GLUT结合位点,通过抑制葡萄糖的胞内转运来避免血糖过度下降。这种动态平衡的保护机制在1型糖尿病小鼠中表现出优异的控糖效果,单次给药可维持正常血糖超过10 h,二次给药后持续控糖时间可进一步提升至15 h以上,且基本不会引发低血糖[30]。类似地,研究人员在重组人胰岛素上修饰了另一种GLUT抑制剂毛喉素,所得的胰岛素-F经单次注射后,可在1型糖尿病小鼠中实现长达10 h的血糖控制效果[51]。

2.3 基于PBA的注射型长效糖响应胰岛素制剂

基于PBA与葡萄糖可逆结合及其诱导的电荷变化,研究人员开发了多种递释载体。2019年,研究人员首次设计并开发了一种基于电荷转换作用的阳离子聚合物载体,其内含大量接枝氨基和FPBA基团。正常血糖环境下,该聚合物载体因富含氨基而呈现较强的正电性,可通过静电相互作用高效负载胰岛素。当血糖升高时,葡萄糖与FPBA结合,导致聚合物载体负电荷密度升高、正电荷密度降低,削弱聚合物对胰岛素的吸引力,促进胰岛素释放;当血糖恢复正常时,葡萄糖与FPBA解离,聚合物载体正电性又会再次增强,抑制胰岛素过度释放,降低低血糖风险。在1型糖尿病小鼠中,单次注射该复合物可实现长达8 h的正常血糖控制效果;在1型糖尿病小型猪中,也进一步证实其能响应血糖波动,主动调控血清胰

岛素水平[23]。

在前期电荷转换控释作用研究的基础上，研究人员还进行了多项拓展，旨在进一步优化调控胰岛素释放动力学、改善制剂理化性质进而推动临床转化。例如，研究人员构建了一种FPBA修饰的可生物降解PLL递释系统，探究了PLL分子量、FPBA修饰度、聚合物和胰岛素比例以及葡萄糖浓度对胰岛素释放动力学的影响。该研究开发的部分复合物可实现单次给药控糖28 h，且所有复合物在皮下注射3个月后可完全降解，表明该递释系统具备良好的生物相容性和安全性[42]。在此研究基础上，为进一步改善制剂性能，研究人员又在PLL-FPBA载体中引入了PEG修饰，所得的PEG-PLL-FPBA在负载胰岛素后可形成粒径均一且稳定性良好的纳米复合物，该纳米复合物能以均匀溶液形式存在，通过超细针头实现目标剂量的精准给药。1型糖尿病小鼠模型中，单次皮下注射该复合物可在30 min内降低小鼠血糖至正常水平，并实现长达20 h的血糖控制效果[10]。为进一步提升糖响应胰岛素递释系统的临床转化潜力，研究人员开发了具有明确化学结构的递释载体，他们设计并制备了基于PBA或FPBA修饰的季铵型阳离子脂质，这种两亲性脂质可在水溶液中自组装形成具有高表面正电荷的脂质纳米颗粒，通过静电作用高效负载胰岛素，并在高糖环境中通过电荷转换触发胰岛素释放。动物实验表明，该脂质纳米颗粒可有效降低1型糖尿病小鼠血糖并将其维持在正常范围内超过6 h[52]。

为实现更长效且安全的血糖调控效果，研究人员进一步开发了双重糖响应智能胰岛素递释系统。2024年，研究人员开发了一种基于葡萄糖酸–胰岛素和PLL-FPBA的智能复合物，在1型糖尿病小型猪中，单次注射该复合物可实现长达1周的血糖控制效果，是市售长效甘精胰岛素的22倍，且基本不引起低血糖[9]。这种长效控糖效果和高安全性主要源于其双重糖响应机制：正常血糖水平下，葡萄糖酸–胰岛素和PLL-FPBA通过强静电吸引、FPBA-葡萄糖酸二醇络合形成的苯硼酸酯键实现紧密结合，使其能够维持极低的游离胰岛素浓度，并支持以高达20 mg/kg的剂量进行安全注射；在高糖环境中，过量葡萄糖与FPBA结合可降低PLL-FPBA正电荷密度，削弱其与葡萄糖酸–胰岛素的静电作用，同时通过破坏葡萄糖酸–胰岛素与FPBA之间的酯键，进一步促进胰岛素释放[9]。基于类似的双重糖响应机制，研究人员对临床常用的速效胰岛素（如门冬胰岛素）进行了氨基葡萄糖修饰，并将其与PLL-FPBA结合，得到的复合物在1型糖尿病小鼠和小型猪中均能快速发挥降糖作用，而且维持小鼠正常血糖水平超过13 h，为实现餐后血糖的快速调控提供了思路[43]。

前述研究均通过降低游离胰岛素浓度实现胰岛素长效化。除此之外，降低胰岛素释放速率亦可延长其作用时间，其中最有效的方法之一是利用空间位阻效应限制胰岛素扩散，该方法理论上可以完全阻断胰岛素释放。2025年研究人员开发了一种胰岛素晶体覆膜物注射制剂，首次将胰岛素控糖时间提升至月级[11]。该制剂由三个关键部分组成：①限速膜：厚度约为200 nm、膜孔直径小于4 nm的聚多巴胺膜，通过空间排斥效应限制胰岛素三维扩散；②胰岛素晶体核心：胰岛素能以最大负载量和饱和浓度占据内部空间，维持稳定的跨膜浓度梯度，保障长期释放；③纳米膜中PLL-FPBA修饰的微结构域：可将葡萄糖浓度信号转换为膜静电相互作用，从而调控孔径大小以调节胰岛素扩散速率。在高糖环境中，葡萄糖与FPBA结合，通过降低PLL-FPBA正电荷密度和聚多巴胺膜交联密度，引起膜孔增大，加速胰岛素释放；血糖恢复正常后，膜电位又恢复正常，胰岛素以零级动力学特性缓慢释放。在1型糖尿病小鼠模型中，单次注射该覆膜制剂实现了超过38 d的血糖控制效果，是市售长效甘精胰岛素的117倍，且未发现低血糖风险；在1型糖尿病小型猪中，连续5 d每日注射该制剂可以维持正常血糖超过3周。该智能胰岛素晶体覆膜物注射制剂首次将胰岛素治疗时长提升至以月为单位，提高了外源胰岛素替代治疗的有效性和安全性，为超长效胰岛素制剂的临床转化提供了新策略[11]。

3 基于微针的透皮型糖响应胰岛素递释系统

区别于深入皮下组织或扎入血管的传统针头，微针阵列凭借其微米级针体高度，能够有效穿透角质层，实现无痛或微痛透皮给药[53]。这一优势推动了一系列糖响应胰岛素微针的开发，为糖尿病治疗提供了便捷的给药方案。

3.1 基于GOx的糖响应胰岛素微针

在微针中引入糖感应元件是实现胰岛素智能控释的关键。早期研究主要集中于利用GOx的高特异性来开发响应系统。2015年,研究人员首次报道了基于缺氧条件触发的智能胰岛素递释系统[14]。该研究将胰岛素和GOx共同封装于2-硝基咪唑修饰的透明质酸纳米囊泡内,并进一步将囊泡负载于微针阵列中。当血糖升高时,GOx催化葡萄糖氧化并消耗局部氧气,所形成的缺氧微环境能促使疏水性2-硝基咪唑转化为亲水性2-氨基咪唑,引起纳米囊泡解离,释放胰岛素。动物实验结果显示,该微针贴片能成功穿透糖尿病小鼠背部皮肤,在给药30 min内使血糖降至正常生理范围,并可维持稳定血糖长达4 h。值得注意的是,微针中的交联透明质酸基质不仅能有效抑制胰岛素纳米囊泡的初始爆发释放,还可在血糖恢复正常后抑制胰岛素继续释放,从而降低治疗过程中的低血糖风险[14]。

除基于缺氧条件外,GOx催化葡萄糖氧化生成的过氧化氢也是重要的响应信号。研究人员设计并开发了一种集成过氧化氢敏感聚合物囊泡的胰岛素微针阵列,该囊泡由PEG-聚丝氨酸–苯硼酸酯两亲性共聚物自组装形成,内部封装有GOx和胰岛素。在高糖环境中,葡萄糖扩散至囊泡内部,所产生的过氧化氢能诱导共聚物苯硼酸酯降解,导致囊泡解离并释放胰岛素。该胰岛素微针贴片可维持1型糖尿病小鼠正常血糖水平长达5 h[54]。然而,反应产生的过氧化氢存在积累风险,为尽可能消除这一安全隐患,研究人员开发了一种集成缺氧响应单元(2-硝基咪唑)和过氧化氢响应单元(硫醚键)的智能微针系统。血糖升高时,缺氧触发的2-硝基咪唑亲水性转变和过氧化氢触发的硫醚键氧化能够协同促进微针囊泡解离,实现胰岛素释放,并有效清除多余的过氧化氢。该双响应智能胰岛素微针贴片能有效维持1型糖尿病小鼠正常血糖水平长达10 h,且未诱发皮肤不良反应[27]。另一种清除过量过氧化氢的策略是在系统中引入CAT。研究人员设计并开发了一种核壳结构微针阵列贴片,其内部核层包含通过过氧化氢敏感键锚定在聚乙烯醇基质上的胰岛素,以及封装在丙烯酸酯化纳米凝胶中的GOx,外部壳层则负载CAT。在高糖环境中,GOx催化产生过氧化氢触发聚乙烯醇基质上胰岛素释放,过量的过氧化氢则可被外部壳层的CAT及时清除,避免引起皮肤不良反应。动物实验结果表明,该胰岛素微针贴片可在多次给药下有效维持1型糖尿病小鼠血糖水平在正常生理范围,且未引发低血糖;免疫组织化学染色结果进一步表明,经该微针贴片治疗的小鼠给药部位未见明显炎症反应,表明该微针贴片具有良好的生物相容性[55]。类似地,研究人员在开发的过氧化氢和pH敏感胰岛素微针表面包覆了CAT薄鞘,糖响应过程产生的过量过氧化氢可被CAT催化分解,避免引起皮肤炎症反应。该微针贴片在1型糖尿病小鼠体内也展现了有效的血糖调控能力和较好的生物相容性[56]。

3.2 基于PBA的糖响应胰岛素微针

鉴于PBA载体无需氧气参与反应且不产生过氧化氢等有害物质,以PBA为载体的胰岛素微针在生物相容性和长期稳定性方面比GOx依赖型胰岛素微针更具优势。

2020年,研究人员利用原位光聚合技术开发了一种基于PBA的糖响应胰岛素微针。该微针的基质由聚(*N*-乙烯基吡咯烷酮-*co*-2-丙烯酸二甲氨基乙酯-*co*-APBA)构成,用于负载胰岛素。在高糖环境下,APBA单元中葡萄糖–苯硼酸酯的形成能增加基质负电荷并引起微针溶胀,引发预载的胰岛素快速释放;同时,带正电的丙烯酸二甲氨基乙酯与胰岛素间的静电相互作用也被削弱,进一步促进胰岛素释放。动物实验表明,面积约5 cm^2的微针贴片能在1型糖尿病小型猪中实现长达20 h血糖控制效果,展现出快速响应特性和良好的血糖控制能力[15]。

研究人员还构建了一种掺有丝素蛋白的以PBA为载体的糖响应胰岛素微针,利用丝素蛋白提升微针的机械强度,从而使其具备足够的皮肤穿透能力。结果表明,该微针贴片的胰岛素释放行为与葡萄糖浓度变化同步,兼具快速响应和持续释放的特性。通过定期向微针的药物储库中补充胰岛素,该微针贴片可实现长达一周的糖响应胰岛素释放,预示其可能在无人工干预的情况下提供长期血糖控制[57]。

由于糖尿病进展还会导致胰高血糖素分泌紊乱,从而加剧血糖异常,因此,在开发糖响应胰岛素递释系统的同时构建能同步调控胰高血糖素释放的系统也尤为重要[58]。针对这一需求,研

究人员开发了一种糖响应双激素微针贴片。该贴片由胰岛素和胰高血糖素两个模块构成,其中胰岛素模块AMH与APBA比例为2.6,胰高血糖素模块AMH与APBA比例为1.4,在生理条件下均带正电荷。利用胰岛素(pI≈5.4)和胰高血糖素(pI≈7.1)等电点的差异,该系统可实现对不同血糖水平的响应:高糖条件下,葡萄糖与APBA结合引起基质负电荷增加,削弱胰岛素与正电荷基质的静电吸引,促进胰岛素释放同时中和胰高血糖素模块初始正电荷,抑制胰高血糖素释放;低糖条件下,基质恢复初始净电荷,减缓胰岛素释放,同时胰高血糖素模块增加的正电荷通过静电排斥促进胰高血糖素释放。在1型糖尿病小鼠中,该双激素贴片能有效控制高血糖,即使在模拟进餐延迟或胰岛素过量的情况下也能最大限度降低低血糖风险[59]。基于相似的糖响应控释机制,研究人员还开发了一种基于FPBA的糖响应双激素贴片。体外实验证明,该贴片能够实现胰岛素和胰高血糖素的葡萄糖响应性释放。体内研究也进一步证实,该贴片在1型糖尿病小鼠中可维持血糖稳定并预防低血糖;同时,在正常饲喂频率的1型糖尿病小型猪中,该贴片也表现出超过24 h的血糖调控能力。值得一提的是,该贴片制备工艺简单、易于批量生产,具备良好的临床转化潜力[60]。

为提高微针贴片的载药量以推动临床转化,研究人员开发了一种内核为纯胰岛素粉末、外壳为FPBA衍生糖敏感聚合物的微针。当微针刺入皮肤后,间质液渗透溶解内核胰岛素,溶解的胰岛素随即经FPBA衍生糖敏感聚合物扩散至周围组织。在高糖环境中,葡萄糖与外壳聚合物迅速结合并形成负电荷复合物,引起聚合物溶胀,进而促进胰岛素释放;反之,在低糖环境下,聚合物恢复收缩以抑制胰岛素释放。相较于传统微针,该微针的胰岛素负载量高达70 wt %,仅3.5 cm^2贴片面积即可在1型糖尿病小型猪中实现长达48 h的血糖控制效果[61]。

4 结 语

理想的智能胰岛素递释系统应能精准模拟胰岛β细胞的生理性分泌模式,通过动态响应血糖变化实现胰岛素按需递释,从而在有效降糖的同时规避低血糖风险。当前,糖响应胰岛素递释系统已初步实现对该生理过程的仿生,并展现出优越的血糖控制能力。本文综述了注射型和透皮型两大糖响应胰岛素递释系统的研究进展,在注射递释方面,突破性的覆膜技术使单次给药维持正常血糖长达一个月;在透皮递释方面,创新的糖响应双激素微针贴片在大型动物实验中展现出安全、优异的控糖性能。

尽管注射型和透皮型胰岛素递释系统在基础研究中取得了多项突破,但其临床转化仍面临多重严峻挑战。首先,现有系统的控糖有效性和治疗安全性有待进一步提升,如何实现类似健康机体的精准血糖调控并规避低血糖风险仍充满挑战。其次,递释系统的生物相容性和长期安全性是临床转化的重要前提,现有系统多依赖生物大分子或合成高分子材料以实现葡萄糖响应,这些材料的体内存留行为及其降解产物的长期毒性仍需进行全面评估。最后,规模化生产和质量控制问题亟待解决,开发符合药品生产质量管理规范的稳定、可重复的规模化生产技术是推动其产业化发展的重要前提。

展望未来,随着材料科学和制剂工程的融合发展,更多智能糖响应胰岛素递释制剂将不断涌现,通过延长控糖时间和降低低血糖风险,有望帮助糖尿病患者实现更有效、安全的血糖管理。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家自然科学基金(32471374)支持

Acknowledgements This study was supported by National Natural Science Foundation of China (32471374)

作者贡献 李凯惠、张秀雯、顾臻和王金强参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions LI Kaihui, ZHANG Xiuwen, GU Zhen and WANG Jinqiang participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数

据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突.本文由至少两名编委以外的同行专家评审,最终决定由与作者无利益冲突的其他编委作出

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests. The manuscript was assigned to at least two independent outside reviewers, and the decision was made by other editorial board members who do not have conflicts of interests with the author

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] VEISEH O, TANG B C, WHITEHEAD K A, et al. Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities[J]. **Nat Rev Drug Discov**, 2015, 14(1): 45-57.

[2] MATHIEU C, MARTENS P J, VANGOITSENHOVEN R. One hundred years of insulin therapy[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2021, 17(12): 715-725.

[3] PETERSEN M C, SHULMAN G I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance[J]. **Physiol Rev**, 2018, 98(4): 2133-2223.

[4] CAMPBELL J E, NEWGARD C B. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion [J]. **Nat Rev Mol Cell Biol**, 2021, 22(2): 142-158.

[5] 魏翔骞, 张秀雯, 王延芳, 等. 闭环胰岛素输送系统的研究进展[J]. **中国现代应用药学**, 2024, 41(10): 1303-1312.
WEI Xiangqian, ZHANG Xiuwen, WANG Yanfang, et al. Research progress in closed-loop insulin delivery systems[J]. **Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy**, 2024, 41(10): 1303-1312. (in Chinese)

[6] BAKH N A, CORTINAS A B, WEISS M A, et al. Glucose-responsive insulin by molecular and physical design[J]. **Nat Chem**, 2017, 9(10): 937-943.

[7] WANG J, WANG Z, YU J, et al. Glucose-responsive insulin and delivery systems: innovation and translation [J/OL]. **Adv Mater**, 2020, 32(13): e1902004.

[8] LIU Y, WANG S, WANG Z, et al. Recent progress in glucose-responsive insulin[J]. **Diabetes**, 2024, 73(9): 1377-1388.

[9] ZHANG J, WEI X, LIU W, et al. Week-long normoglycaemia in diabetic mice and minipigs *via* a subcutaneous dose of a glucose-responsive insulin complex[J]. **Nat Biomed Eng**, 2024, 8(10): 1214-1225.

[10] WANG Y, CHEN P, LIU W, et al. Injectable nanosized formulation for glucose-responsive insulin delivery[J]. **Nano Today**, 2023, 51: 101937.

[11] XU J, ZHANG Y, ZHAO S, et al. A bioinspired polymeric membrane-enclosed insulin crystal achieves long-term, self-regulated drug release for type 1 diabetes therapy[J]. **Nat Nanotechnol**, 2025, 20(5): 697-706.

[12] ZHENG M, SHENG T, YU J, et al. Microneedle biomedical devices[J]. **Nat Rev Bioeng**, 2024, 2(4): 324-342.

[13] LIM D J, KIM H J. Microneedles in action: microneedling and microneedles-assisted transdermal delivery [J]. **Polymers (Basel)**, 2022, 14(8): 1608.

[14] YU J, ZHANG Y, YE Y, 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.

[15] YU J, WANG J, ZHANG Y, et al. Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs[J]. **Nat Biomed Eng**, 2020, 4(5): 499-506.

[16] WANG Y, YU H, WANG L, et al. Microneedles with two-stage glucose-sensitive controlled release for long-term insulin delivery[J]. **ACS Biomater Sci Eng**, 2023, 9(5): 2534-2544.

[17] ZONG Q, GUO R, DONG N, et al. Design and development of insulin microneedles for diabetes treatment[J]. **Drug Deliv Transl Res**, 2022, 12(5): 973-980.

[18] YAO Y, JI K, WANG Y, et al. Materials and carriers development for glucose-responsive insulin[J]. **Acc Mater Res**, 2022, 3(9): 960-970.

[19] HASSAN C M, DOYLE F J, PEPPAS N A. Dynamic behavior of glucose-responsive poly(methacrylic acid-g-ethylene glycol) hydrogels[J]. **Macromolecules**, 1997, 30(20): 6166-6173.

[20] CHEN Z, WANG J, SUN W, et al. Synthetic beta cells for fusion-mediated dynamic insulin secretion[J]. **Nat Chem Biol**, 2018, 14(1): 86-93.

[21] BROWNLEE M, CERAMI A. A glucose-controlled insulin-delivery system: semisynthetic insulin bound to lectin[J]. **Science**, 1979, 206(4423): 1190-1191.

[22] HOEG-JENSEN T, KRUSE T, BRAND C L, et al. Glucose-sensitive insulin with attenuation of hypoglycaemia[J]. **Nature**, 2024, 634(8035): 944-951.

[23] WANG J, YU J, ZHANG Y, et al. Charge-switchable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery in mice and pigs[J]. **Sci Adv**, 2019, 5(7): eaaw4357.

[24] XIANG Y, XIAN S, OLLIER R C, et al. Diboronate crosslinking: introducing glucose specificity in glucose-responsive dynamic-covalent networks[J]. **J Control Release**, 2022, 348: 601-611.

[25] HUGGETT A S, NIXON D A. Use of glucose oxidase,

peroxidase, and O-dianisidine in determination of blood and urinary glucose[J]. **Lancet**, 1957, 273(6991): 368-370.

[26] GU Z, DANG T T, MA M, et al. Glucose-responsive microgels integrated with enzyme nanocapsules for closed-loop insulin delivery[J]. **ACS Nano**, 2013, 7(8): 6758-6766.

[27] YU J, QIAN C, ZHANG Y, et al. Hypoxia and H_2O_2 dual-sensitive vesicles for enhanced glucose-responsive insulin delivery[J]. **Nano Lett**, 2017, 17(2): 733-739.

[28] VAN DER VLIET A, JANSSEN-HEININGER Y M W. Hydrogen peroxide as a damage signal in tissue injury and inflammation: murderer, mediator, or messenger? [J]. **J Cell Biochem**, 2014, 115(3): 427-435.

[29] DUAN F, JIN W, ZHANG T, et al. Self-activated cascade biocatalysis of glucose oxidase-polycation-iron nanoconjugates augments cancer immunotherapy[J]. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2022, 14(29): 32823-32835.

[30] WANG J, YU J, ZHANG Y, et al. Glucose transporter inhibitor-conjugated insulin mitigates hypoglycemia[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2019, 116(22): 10744-10748.

[31] KAARSHOLM N C, LIN S, YAN L, et al. Engineering glucose responsiveness into insulin[J]. **Diabetes**, 2018, 67(2): 299-308.

[32] YIN R, BAI M, HE J, et al. Concanavalin A-sugar affinity based system: binding interactions, principle of glucose-responsiveness, and modulated insulin release for diabetes care[J]. **Int J Biol Macromol**, 2019, 124: 724-732.

[33] SHOHAM J, INBAR M, SACHS L. Differential toxicity on normal and transformed cells *in vitro* and inhibition of tumour development *in vivo* by concanavalin A[J]. **Nature**, 1970, 227(5264): 1244-1246.

[34] KRUG A W, VISSER S A G, TSAI K, et al. Clinical evaluation of MK-2640: an insulin analog with glucose-responsive properties[J]. **Clin Pharmacol Ther**, 2019, 105(2): 417-425.

[35] TROMANS R A, CARTER T S, CHABANNE L, et al. A biomimetic receptor for glucose[J]. **Nat Chem**, 2019, 11(1): 52-56.

[36] JAVANBAKHT S, DARVISHI S, DORCHEI F, et al. Cyclodextrin host-guest recognition in glucose-monitoring sensors[J]. **ACS Omega**, 2023, 8(37): 33202-33228.

[37] ZHAO L, HUANG Q, LIU Y, et al. Boronic acid as glucose-sensitive agent regulates drug delivery for diabetes treatment[J]. **Materials (Basel)**, 2017, 10(2): 170.

[38] KUIVILA H G, KEOUGH A H, SOBOCZENSKI E J. Areneboronates from diols and POLYOLS[J]. **J Org Chem**, 1954, 19(5): 780-783.

[39] ODENT J, BALEINE N, TORCASIO S M, et al. 3D-printed phenylboronic acid-bearing hydrogels for glucose-triggered drug release[J]. **Polymers (Basel)**, 2024, 16 (17): 2502.

[40] ELSHAARANI T, YU H, WANG L, et al. Synthesis of hydrogel-bearing phenylboronic acid moieties and their applications in glucose sensing and insulin delivery[J]. **J Mater Chem B**, 2018, 6(23): 3831-3854.

[41] AHMAD N, MOHD AMIN M C, ISMAIL I, et al. Enhancement of oral insulin bioavailability: *in vitro* and *in vivo* assessment of nanoporous stimuli-responsive hydrogel microparticles[J]. **Expert Opin Drug Deliv**, 2016, 13(5): 621-632.

[42] WANG J, WANG Z, CHEN G, et al. Injectable biodegradable polymeric complex for glucose-responsive insulin delivery[J]. **ACS Nano**, 2021, 15(3): 4294-4304.

[43] LIU W, ZHANG J, WANG Y, et al. Long-acting glucose-responsive insulin with swift onset-of-action[J]. **J Control Release**, 2025, 383: 113826.

[44] XIAN S, XIANG Y, LIU D, et al. Insulin-dendrimer nanocomplex for multi-day glucose-responsive therapy in mice and swine[J/OL]. **Adv Mater**, 2024, 36(5): e2308965.

[45] ZHAO J, XU G, YAO X, et al. Microneedle-based insulin transdermal delivery system: current status and translation challenges[J]. **Drug Deliv Transl Res**, 2022, 12 (10): 2403-2427.

[46] BADKAR A V, GANDHI R B, DAVIS S P, et al. Subcutaneous delivery of high-dose/volume biologics: current status and prospect for future advancements[J]. **Drug Des Devel Ther**, 2021, 15: 159-170.

[47] 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.

[48] GU Z, AIMETTI A A, WANG Q, et al. Injectable nano-network for glucose-mediated insulin delivery[J]. **ACS Nano**, 2013, 7(5): 4194-4201.

[49] VOLPATTI L R, BURNS D M, BASU A, et al. Engineered insulin-polycation complexes for glucose-responsive delivery with high insulin loading[J]. **J Control Release**, 2021, 338: 71-79.

[50] WANG C, YE Y, SUN W, et al. Red blood cells for glucose-responsive insulin delivery[J]. **Adv Mater**, 2017, 29(18): 1606617.

[51] WANG J, WANG Z, YU J, et al. A forskolin-conjugated insulin analog targeting endogenous glucose-transporter for glucose-responsive insulin delivery[J]. **Biomater Sci**, 2019, 7(11): 4508-4513.

[52] LIU Y, WANG Y, YAO Y, et al. Glucose-responsive charge-switchable lipid nanoparticles for insulin delivery [J/OL]. **Angew Chem Int Ed**, 2023, 62(20): e202303097.

[53] VORA L K, SABRI A H, MCKENNA P E, et al. Microneedle-based biosensing[J]. **Nat Rev Bioeng**, 2024, 2 (1): 64-81.

[54] HU X, YU J, QIAN C, et al. H_2O_2-responsive vesicles integrated with transcutaneous patches for glucose-mediated insulin delivery[J]. **ACS Nano**, 2017, 11(1): 613-620.

[55] 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.
[56] ZHANG Y, WANG J, YU J, et al. Bioresponsive microneedles with a sheath structure for H_2O_2 and pH cascade-triggered insulin delivery[J/OL]. **Small**, 2018, 14(14): e1704181.
[57] CHEN S, MATSUMOTO H, MORO-OKA Y, et al. Microneedle-array patch fabricated with enzyme-free polymeric components capable of on-demand insulin delivery[J]. **Adv Funct Mater**, 2019, 29(7): 1807369.
[58] GROMADA J, CHABOSSEAU P, RUTTER G A. The α-cell in diabetes mellitus[J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2018, 14(12): 694-704.
[59] WANG Z, WANG J, LI H, et al. Dual self-regulated delivery of insulin and glucagon by a hybrid patch[J]. **Proc Natl Acad Sci USA**, 2020, 117(47): 29512-29517.
[60] YANG C, SHENG T, HOU W, et al. Glucose-responsive microneedle patch for closed-loop dual-hormone delivery in mice and pigs[J]. **Sci Adv**, 2022, 8(48): eadd3197.
[61] WANG S, YANG C, ZHANG W, et al. Glucose-responsive microneedle patch with high insulin loading capacity for prolonged glycemic control in mice and minipigs [J]. **ACS Nano**, 2024.

[本文编辑 沈 敏 沈 洁]

· 学术动态 ·

陈晓和茵梓教授团队等合作发现纤维软骨再生“黄金矿化比例”可实现腱骨一体化愈合

2025年12月10日,浙江大学医学院陈晓和茵梓教授团队联合化学系唐睿康教授、医学院附属第二医院沈炜亮主任医师团队在《科学·转化医学》(*Science Translational Medicine*)杂志发表了题为“A bioinspired mineralized collagen scaffold promotes enthesis healing and activates *Gli1* expression in preclinical models”论文(DOI:10.1126/scitranslmed.ado6948),报道了腱骨纤维软骨的正常胶原内矿化三维结构和驱动纤维软骨再生的精确无机物含量阈值(33% mineral content,33MC),基于此构建的仿生矿化胶原支架,在从小鼠、大鼠、兔直至山羊的多物种模型中,逆转瘢痕纤维化胶原沉积,实现了优越的纤维软骨再生及功能恢复。

研究人员以2~3 nm的空间分辨率解析大型动物及人类纤维软骨的胶原微观构造,发现天然纤维软骨中的矿物晶体以一种特异性有序排列方式贯穿于胶原纤维内部,形成独特的“半矿化”状态。基于此结构发现,通过系统的体外筛选,发现当无机物含量精准控制在33%时,胶原纤维展现出最显著的诱导干细胞向纤维软骨分化能力;单细胞测序分析发现,33MC支架能够通过调控Hedgehog信号通路强度,上调间质干细胞内转录因子*Gli1*的表达,驱动其向纤维软骨细胞分化;在小鼠模型中的谱系示踪实验进一步证实,33MC支架能显著富集*Gli1*阳性间充质干细胞,并引导其呈现出向纤维软骨细胞定向分化的表型;在兔和山羊腱骨损伤模型中,33MC支架可分别促进纤维软骨再生宽度恢复率达82%和84%,并显著提升模型动物的运动能力。该项核心技术专利“一种仿生矿化胶原膜及其制备方法和在制备医用材料中的应用”与贤石生物科技有限公司完成独家授权转让,签约金额达1500万元。目前该产品已正式进入产品化与临床推进的关键阶段,未来有望为临床治疗肩袖、交叉韧带等腱骨损伤提供新策略。

浙江大学张涛主治医师、雷庭筠博士、韩杰博士研究生和浙江省人民医院陈扬武特聘研究员为论文第一作者,研究得到国家重点研发计划、国家自然科学基金等支持。