

# 糖尿病患者“告别针头”不是梦

● 本报记者 崔雪芹 通讯员 查蒙

减轻患者治疗期间的病痛,是医疗科研工作者探索的重要课题。对于全球 5 亿多糖尿病患者而言,皮下注射胰岛素是目前 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。这些问题长期困扰糖尿病临床治疗,影响患者生活质量。

针对这一领域痛点,近日,浙江大学牵头在《自然》发表最新研究成果,提出了颠覆性解决方案。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。

## 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,尽管厚度只有 10 微米左右,但其中角质细胞与脂质有序排列,形成致密结构;而紧邻其下的活性表皮层中细胞紧密连接。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治疗疾病。目前部分麻药、心血管疾病等小分子药物也实现了无创透皮给药。但皮肤“城墙”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,难以突破这层皮肤壁垒,成为透皮给药研究的核心难点。

在前期研究中,论文共同通讯作者、浙江大学教授申有青团队发现一种两性



团队成员在进行交流。

浙江大学供图

离子聚合物 OP 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捕捉到潜在的研究方向。

在随后的实验中,OP 在皮肤上表现出的高渗透性,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,团队随即联合浙江大学教授周如鸿、英国帝国理工学院教授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应用的可能性。

## 胰岛素“快递员”OP

在自然进化过程中,皮肤形成了从表面酸性微环境到内部中性环境的天然 pH 梯度。OP 正是利用皮肤这一特性,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)

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,为后续渗透提供了浓度梯度。

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,它不再与角质层脂质发生静电相互作用,得以快速扩散通过角质层细胞间隙,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,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”,将其递送至血液中。

## 不局限于糖尿病

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的机制支撑。

具体而言,对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病小鼠经皮给予 116 U/kg OP-I,血糖在 1 小时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 小时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,相关技术已转让给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>

# 新研究揭示“会跳的基因”整合机制

**本报讯** 中国科学院生物物理研究所研究员许瑞明、朱冰和薛愿超课题组合作,系统揭示了人逆转座子 LINE-1 靶向整合基因组的重要机制。该研究刷新了对 LINE-1 逆转座机制的认知,也为基于逆转座调控的药物研发提供了新的理论依据。相关研究成果近日发表于《科学》。

类基因组中存在大量具有“跳

跃”能力的逆转座子序列。这些序列在胚胎发育、免疫及神经系统等特定阶段和环境被激活,发挥重要生理功能。但在病毒感染、肿瘤发生和机体衰老等状态下,它们也可能异常活化,导致基因调控紊乱和基因组不稳定。人体中唯一具有自主转座活性的逆转座子是长散在元件-1,即 LINE-1,也是绝大多数逆转座子的

迁移载体。然而,其靶向整合的分子机制一直不清楚。

该研究从结构和生化角度阐明了 LINE-1 逆转座过程中核酸底物的结合模式以及 DNA 结构介导的靶向切割机制。研究团队发现,LINE-1 编码的逆转录酶 ORF2p 主要通过电荷相互作用与 DNA 骨架结合,而非依赖特定序列识别。研究人员通过单颗粒冷

冻电镜解析其高分辨率结构,揭示了 ORF2p 在 DNA 切割和逆转录过程中的构象变化规律。进一步的跨物种结构比对显示,逆转座酶在进化过程中既具有保守性,也存在差异性,揭示了 LINE-1 整合与细胞复制周期相关的分子基础。

(孟凌霄)

相关论文信息: <https://doi.org/10.1126/science.adu3433>