

# 蛋白质、多肽类药物控制释放体系的研究

张 晟, 杜 建, 孙 蕊, 熊成东<sup>\*</sup>, 彭宇行  
(中国科学院成都有机化学研究所, 成都 610041)

**摘要:**近年来, 蛋白质、多肽类药物广泛应用于各类疾病的治疗。本文对聚乙二醇修饰的蛋白质及蛋白质类药物控制释放这两大体系的研究进展做了较系统的总结和评述, 并就更高级的靶向、易吸收的蛋白质药物体系的发展进行了展望。

**关键词:**蛋白质; 多肽; 控制释放

目前, 肿瘤、艾滋病、肝炎等疾病严重影响着人类健康, 有关方面的药物研究成为药学研究的一个热门领域。其中, 蛋白质、多肽类药物(如肿瘤坏死因子、白介素、胰岛素等)以其疗效好、副作用低等突出优点受到了广大医务工作者及患者的青睐。但与其它合成化学药物相比, 它们也有易引起机体的免疫反应, 体内半衰期短, 在体内易水解、变性, 不易储藏等缺点。另外, 由于多数蛋白质和多肽类药物具有较低的分配系数和很小的扩散性能, 使其不易被亲脂性膜所摄取, 很难通过生物屏障, 因此尽管 DNA 重组技术已使蛋白质、多肽药物可以大量生产, 但由于以上因素从而大大限制了它们在临床上的应用。为此, 研究和开发稳定, 半衰期长, 生物相容性好并且容易吸收的蛋白质、多肽药物体系一直是科学工作者们试图解决的一个迫切课题。目前人们所研究的蛋白质、多肽类药物体系有很多, 各有其优、缺点。

## 1 通过聚乙二醇修饰蛋白质

1977 年, Abuchowski 等证明: 作为治疗药物, 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)修饰的蛋白质比未修饰的更有效。PEG 修饰蛋白质(亦称蛋白质的 PEG 化)主要通过 PEG 与蛋白质的化学结合来实现, 它可增加此类药物的溶解性和稳定性, 减弱免疫原性和毒性, 改善药物的体内药动学性质。

例如: 白介素(IL-2)是一个糖基化的淋巴因子, 能促进 T 淋巴细胞增殖, 并激活杀伤细胞, 是目前免疫疗法中重要的细胞因子, 但其水溶性性差, 生物活性不稳定, 且血浆半衰期短, 体内作用时间短而影响了疗效。Katre 等<sup>[1]</sup>报道了 PEG 活性酯分子修饰的充足人 IL-2, 其溶解度增加, 血浆半衰期延长, 在 Meth A 肉瘤鼠内的抗肿瘤活性也得到增强<sup>[2]</sup>; 肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是一种与炎症发生有关的细胞因子, 对于许多肿瘤细胞都有直接或间接的杀伤作用, 但其体内的清除速度快而且高剂量使用时会导致严重的负反应。Tsutsumi 等用琥珀酸酐和 N-羟基琥珀酰亚胺两步活化的 PEG 来修饰 TNF- $\alpha$ , 修饰后 TNF- $\alpha$  的体外生物活性下降而血浆半衰期大大延长。当 TNF- $\alpha$  的赖氨酸侧链氨基酸被 PEG 修饰的程度为 56% 时, MPEG-TNF- $\alpha$  的体内生物活性比天然 TNF- $\alpha$  提高了约 100 倍<sup>[2]</sup>。

除了以上两种蛋白质和多肽类药物外, PEG 修饰的分子还包括色氨酸酶、精氨酸酶、精氨酸脱氨酶、免疫球蛋白 G、神经营养因子、纤维素酶、链激酶等。但 PEG 修饰蛋白质也存在一些问题, 如药物生物活性降低, 某些偶联物在生理条件下不稳定, 蛋白质药物 PEG 化后体内药动学性质的改变可能产生不良反应, 制备过程中某些有毒有机物的使用等。若能妥善的解决这些问题, 蛋白质、多肽药物和 PEG 结合物的给药系统将会得到更为长足的发展

## 2 通过高分子材料的包覆, 将蛋白质类药物做成可控制释放的微粒

蛋白质药物控制释放体系是指把蛋白质、多肽类药物包封在高分子材料中, 缓慢释放出来的一种体

系。由于蛋白质外层的载体材料能起到一定的保护作用,因此可增加此类药物的溶解度及稳定性;减弱或消除免疫原性和抗原性;并改善药物的体内药动学性质,增加治疗指数等。

目前,蛋白质和多肽类药物的控制释放体系可分为四大类

2.1 水凝胶缓释系统

水凝胶是指由亲水性的均聚物或共聚物交联而成的聚合物网络。它可在水中溶胀并保持大量水分而又不溶解并具有良好的生物相容性,因此被广泛应用于蛋白质、多肽类药物的长效释药体系。药物通常采用包埋或吸附的方法固定在水凝胶中。当环境(如:温度,PH 值或离子强度等)改变时,由于溶胀作用,凝胶表面的孔洞变大,水凝胶内外水分扩散途经的打开,药物被释放出去。

温度敏感水凝胶是迄今为止研究得最为普遍的水凝胶之一。它通常由 N-取代的丙烯酰胺 AAm 和 甲基丙烯酸(MAAM)或类似的单体合成。这些单体所合成的聚合物在水溶液中有一个共同的特点,即都有一个温度转变区域——较低临界溶液温度(Lower Critical solution Temperature, LCST)。当凝胶在 LCST 附近上升或下降时,由于去溶胀或再溶胀作用,凝胶表面的孔洞变小或变大,从而造成凝胶内外水分扩散途经的关或开。Kim 等<sup>[3]</sup>将透明质酸(HA)与 PluronicF127 光照偶联成 HA/Pluronic 水凝胶,并用此作为人体生长激素的载体在不同温度下进行释放研究,发现不同温度其释放行为不同,在一定的温度范围内,较高的温度具有较高的释药速率,可以通过控制其温度来控制药物的释放。

pH 敏感水凝胶通常是由带阴离子或阳离子单体如丙烯酸(AAc)聚合而成的聚电介质水凝胶。在外界 pH 发生变化时,由于其大分子上可离子化基团的解离,其平衡溶胀率发生突变,导致聚合物网络中分子间的孔隙增大或减小,相应的,溶质在凝胶内的扩散速率也发生突变。如徐晖等<sup>[4]</sup>用聚氧乙烯-聚氧丙稀-聚氧乙烯嵌段共聚物(poloxamer)的甲基丙烯酸衍生物和甲基丙烯酸组成共聚物水凝胶做为载体材料包埋胰岛素,实验证明药物在 pH 值较低的介质中基本不释放,而在中型或碱性介质中以较快速率释放,通过改变共聚物中单体的组成可以调节凝胶的平衡溶胀率和凝胶中药物的扩散系数。这类水凝胶的 pH 敏感特性使其作为胰岛素口服给药载体成为可能。在胃里,胰岛素基本不释放,聚合物的保护作用减少了药物与胃蛋白酶的接触,避免药物活性受破坏,而在小肠中,药物释放并被吸收。

另外,还有对化学物质(葡萄糖,电介质,抗体等),光,压力等不同环境条件敏感的种种水凝胶,不一而足。如 Ito 等人将葡萄糖氧化酶和胰岛素包埋在聚二甲基乙醇胺甲基丙烯酸酯-聚(2-甲基丙烯酸-2-羟乙酯)共聚物水凝胶中。葡萄糖扩散到凝胶中与葡萄糖氧化酶发生反应生成葡萄糖酸。酸使凝胶中的碱性基团功能团质子化,随着反应进行凝胶中带电位点增多,静电排斥作用使凝胶溶胀,胰岛素就扩散出来。当环境中不存在葡萄糖时,水凝胶则处于不溶胀、不渗透状态。

水凝胶,尤其是环境敏感型的水凝胶做为蛋白质多肽类药物的缓释载体材料,不仅能保护药物,减少药物与蛋白酶的接触机会,避免活性破坏,还因其对特定环境的特殊响应性,在靶向释药和智能型释药方面有着广阔的应用前景。但它也有一定的局限性:1)大部分环境敏感型的水凝胶是不可降解的,不能用于植入性药物制剂;2)目前环境敏感型的水凝胶的响应性大多较慢;3)由于多数蛋白质、多肽药物脂溶性差,被释放出来后,仍难以通过消化道的生物膜屏障,因此生物利用度低;目前,新型高分子水凝胶的研究热点主要集中在从仿生角度出发的多糖和多肽等生物高分子水凝胶的制备与研究上。

2.2 脂质体缓释系统

脂质体是 60 年代由 Bangham 在剑桥大学首次发现并命名的。它是由类脂组成的双分子空心球,球的中心为水性核心,核心外包裹着一层或多层双分子类脂外壳。由于其无毒、可降解、生物相容性很好并且组分及分子量易于调节,所以用它做为蛋白质、多肽类药物的释药载体近十几年来得到了迅速发展。人们利用不同的材料和组分,采用不同的方法制备了各种脂质体,针对其药物缓释方面的应用进行了大量的研究。

蛋白质、多肽类药物大部分为水溶性,所以多采用两相分散法装载药物。即将类脂物溶于有机溶剂中,然后加入含有包裹药物的水溶液,使油相和水相充分接触,然后将溶剂蒸发成为脂质体药物。

脂质体包裹蛋白质多肽类药物后,不仅可以保护药物,避免蛋白水解酶造成的活性破坏,还能促进透

皮吸收,提高生物利用度。脂质体作为治疗内皮网状系统(RES)疾病的药物载体是脂质体最成功的应用之一。由于脂质体易被内皮网状系统的巨噬细胞所识别,所以富含巨噬细胞的肝、脾是脂质体的重要靶器官。利用脂质体作为药物载体可直接把药物靶向到这些器官内,从而降低药物的毒副作用。如包裹于SUV 的 IL-2 在增加血液和脾脏白细胞数及激发脾淋巴因子杀伤细胞活性方面的效力明显比游离 IL-2 强<sup>[5]</sup>。但当脂质体装载治疗其它系统疾病的药物(如抗肿瘤药物)时,因为其易被内皮网状系统识别并且清除,所以在血液中循环的时间较短,不能满足治疗需要。为此,人们用单唾液酸神经节苷脂(G<sub>M1</sub>)、聚乙二醇(PEG)或聚乙二醇修饰的磷脂酰乙醇胺(PEG-PE)等修饰脂质体表面。研究表明,经过表面改性的这些脂质体比传统脂质体被肝、脾的捕捉率降低,且在血液中的循环寿命明显延长。Kim 等<sup>[6]</sup>以胰岛素为模型药物研究了不同脂质体的药物释放行为,结果发现:未经任何处理的胰岛素直接注入小鼠体内会导致其因低血糖而死亡,相反,注射了经脂质体包裹的胰岛素的小鼠血糖浓度得到了有效控制,又不致引起大的副作用,尤其是表面经 PEG 改性后的脂质体胰岛素体系,其突释现象较小且药效时间较长。这显然是由于 PEG 的引入使得 RES 系统对药物的吞噬作用减弱,体系在血液中循环时间延长导致的。

目前,脂质体载药技术的发展正日趋成熟。一系列的药物脂质体已进入第三期临床试验阶段,如用于治疗复发性骨肉瘤的含免疫调节剂的脂质体,用于治疗承认呼吸器官窘迫症的前列腺素 E1 脂质体等。为提高脂质体药物的靶向性,避免作用于正常细胞,温敏性脂质体、pH 敏感脂质体以及表面连接特殊配体的脂质体正逐渐受到关注。但由于脂质体的热力学不稳定性使得它不能长期保存,而且在载药过程中有机溶剂的使用也容易造成蛋白质、多肽类药物的失活和变性,因此作为蛋白质、多肽药物的载体还有一定的局限性。

### 2.3 微球缓释系统

利用各种不同的聚合物为载体材料,包裹蛋白质、多肽药物的微球释药系统是近 10 年来各国学者大力研究的新领域之一。制备微球的载体材料很多,大致可分为可生物降解型和非生物降解型两种。因蛋白质、多肽药物的扩散速度非常慢,微球给药系统释放药物应主要依赖于载体聚合物的降解,所以可生物降解型载体材料的应用是材料研究发展的主要方向。表 1 列出部分载体材料的种类和结构。

表 1 蛋白质、多肽微球释药体系的载体种类及结构  
Table 1 Categories and structures of protein and peptides carriers

| 种类      | 材料   | 结构                                           |
|---------|------|----------------------------------------------|
| 可生物降解材料 | 聚酯   | $-(O-CH_2-CO)-$ 聚乙醇酸                         |
|         |      | $-(O-CHMe-CO)-$ 聚乳酸                          |
|         |      | $-(O-(CH_2)_5-CO)-$ 聚己内酯                     |
|         | 聚酸酐  | $-(O-CH_2-CO)-(O-CHMe-CO)-$ 聚乙醇酸聚乳酸共聚物       |
|         |      | $-(CO-C_6H_5-O-CH_2-COO)-$ 聚苯氧基乙酸酐           |
|         |      | $-[CO-C_6H_5-O-(CH_2)_4-COO]-$ 聚苯氧基戊酸酐       |
| 非生物降解材料 | 聚磷酸酯 | $-[OP(R)O_2-(CH_2)_3]_n-$                    |
|         | 聚原酸酯 | $-[OC(R_1)(OCH_2)_2C(OCH_2)_2C(R_1)OR_2]_n-$ |
|         | 聚苯乙烯 | $-[CHC_6H_5-CH_2-]_n-$                       |
|         | 聚酰胺  | $-(NH-CH(R)-CO-)_n-$                         |

在研究微球给药体系的时候,人们发现当粒子的粒径小于 1 $\mu$ m 时,粒子的释药性能会显现出独特的优越性。这种粒径小于 1 $\mu$ m 的聚合物微球给药体系被定义为纳米微球给药体系。由于纳米微球的粒径很小,所以它能够穿过上皮组织,通过毛细血管直接进入器官和细胞内部,被更有效地吸收。Panyam<sup>[8]</sup>等的研究表明当微球的粒径为 100nm 时,其被小鼠肠内细胞吸收的效率是粒径 1~10 $\mu$ m 微球的 15~250 倍。因为纳米给药系统具有如此优异的吸收特性,所以近几年来日益受到人们的关注。特别是以 PLGA 为载体材料,用 w/o/w 法包裹蛋白质、多肽药物(如胰岛素、生长因子、疫苗等)的研究被广泛报道<sup>[8~10]</sup>。

纳米粒由于粒径小,进入体循环后,主要被 RES 中的白细胞、单核细胞以及巨噬细胞吞噬,在这些细胞集中的器官:肝、脾、骨髓中纳米粒尤为集中(5min 内,90%的纳米粒集中在肝,2%~5%集中在脾),这对于治疗这些器官的疾病而言,当然是人们所希望的,但多数疾病病因并不在 RES 系统中,纳米粒在 RES 系统的集中,使得药物在血液中的循环时间很短,到达不了靶器官,不能产生长效缓释作用。因此如何使纳米粒长循环,靶向非 RES 系统成为了纳米给药系统的研究重点。

巨噬细胞消除外来粒子的主要机制是通过识别结合于微粒上的免疫球蛋白 G(IgG)的 Fc 段和补体,来吞噬微粒。纳米粒进入体内后,被机体视为异物,抗体和血浆中的多种成分如血浆蛋白、脂蛋白、免疫球蛋白、补体 C 蛋白等吸附到纳米粒上,由于巨噬细胞存在着血液成分的特异受体,纳米粒上吸附的蛋白或蛋白片段会加剧单核巨噬细胞,尤其是肝脏的枯否细胞(Kupffer Cell)的识别和吞噬。

近年来,人们发展了一种新型的聚合物胶体给药体系,它能够改变传统微粒的表面性质,降低巨噬细胞对粒子的识别性,以达到给药长循环的目的。

聚合物胶体给药体系的载体材料一般为可降解 AB 两嵌段共聚物,在水溶液中,这种 AB 嵌段共聚物会自聚集成为独特核壳结构的胶束。胶束中间为亲油性的内核(主要由可降解的聚酯、聚氨基酸等构成),包裹着药物,外层是亲水性的外壳(通常是聚乙二醇),其结构如图 1 所示。当胶束进入体内时,外壳亲水的 PEG 在血液或体液中呈伸展状态,犹如一个个聚合物刷,可将血液中的各种蛋白挡开,从而避免了被巨噬细胞识别和吞噬以达到在体内的长循环。另外,PEG 的亲水性使得胶束在水溶液中更稳定,胶束粒径减小(通常在 300nm 以下),能够直接进入器官和细胞内部,被更有效地吸收<sup>[11]</sup>。聚合物胶体给药体系的这些优异性能使它成为近年来最热门的研究领域。

药物被包裹在胶束核心的方式一般有三种:物理缠结、静电力结合和化学键合。不同方式所采用的载体材料和成球原理各有不同,但由于蛋白质类药物不稳定、容易失活,所以往往不采用化学键合的方法包裹药物。下面将就物理缠结与静电力结合包裹药物的方法及原理分别叙述如下:

2.3.1 两亲型的共聚物胶体体系 两亲型共聚物胶体体系是目前研究的最多和最成熟的聚合物胶体给药体系。载体共聚物的一端为亲水性的 PEG,另一端则是亲油性的聚酯链段(如:聚乳酸、聚己内酯等)。以 PEG-PLA 两嵌段共聚物为例,当以<sup>1</sup>HNMR 检测 D<sub>2</sub>O 中的共聚物胶束时,可发现谱图中除了 PEG 质子的吸收峰外,只能看到少量 PLA 上的质子峰。这说明两亲型共聚物在水中成为胶束后,其亲油链段大部分团聚在一起,形成类似于固体的核心,而 PEG 链段则在外围呈溶于水的液状<sup>[12]</sup>。(见图 2)

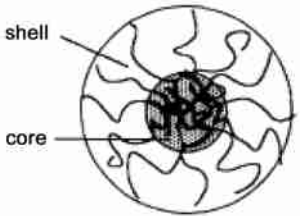


图 1 胶束的核壳结构示意图

Figure 1 Structure of the core-shell micelles

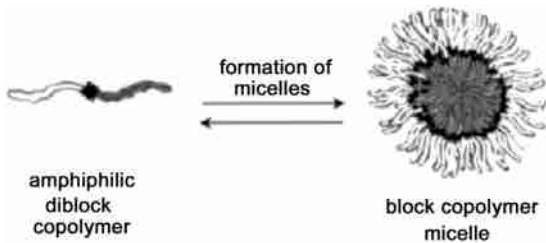


图 2 两亲型的共聚物胶体体系成球示意图

Figure 2 Schematic representation of the formation of the amphiphilic micelles

在包裹亲水性的蛋白质、多肽药物时,通常采用 W/O/W 的双乳液体系,使药物通过与嵌段共聚物中聚酯部分的物理缠结被包裹在核心(一般随胶束表面 PEG 密度的减小或内部聚酯分子量的增加,胶束的粒径随之增大)。随着聚酯内核的降解,药物被缓慢释放出来。

由于蛋白质、多肽药物的特殊理化性质,此类药物的口服效果往往很差。胃中酸和消化酶的降解作用以及通过肝的首过作用,都使得药物颗粒难以发挥正常疗效。Tosio 等<sup>[13]</sup>分别用 PLA 和 PLA-PEG 包裹破伤风类毒素(TT)得到粒径 150nm 左右的微粒,研究表明在 PEG 亲水外壳的保护下,PLA-PEG 微粒在胃

液中的稳定性比 PLA 微粒高大约 9 倍。当给小鼠分别服用包裹 TT 的 PLA-PEG 和 PLA 后可发现,服用 PLA-PEG(TT)的小鼠血液中的 TT 浓度较高,持续释放时间较长,说明做为口服给药体系 PLA-PEG 胶体明显优于 PLA 纳米微球给药系统。

目前绝大部分的两亲型嵌段共聚物胶体给药体系都不具有靶向或只要被动靶向性,如何使药物只作用于病变部位的靶组织,而避免伤害正常细胞,提高药物的生物利用度,达到主动靶向释放,是人们研究的重点。Kataoka 等<sup>[14~16]</sup>合成了一系列聚醚端基带醛基的  $\alpha$ -acetal-PEG-PLA。这样能被病变组织特异性表达的配体(如:抗体、多糖等)就有可能通过 PEG 端基的反应性基团被连接到胶体的表面,(见图 3)将胶体有选择性的导向靶位。

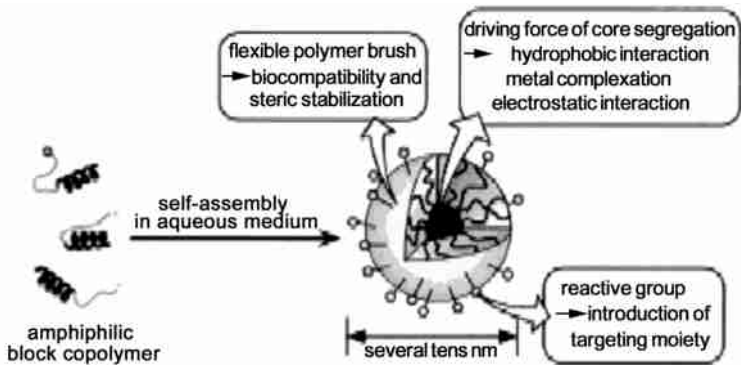


图 3 带反应端基的两亲型聚合物胶体给药体系示意图

Figure 3 Schematic representation of the formation of the amphiphilic micelles with reactive groups

尽管两亲型共聚物胶体给药体系具有血液中循环时间长,微粒尺寸小,稳定性强等优点,但由于在包裹蛋白质、多肽药物的过程中(W/O/W)使用了有机溶剂和强力搅拌,蛋白质、多肽药物不可避免的存在失活的现象,并且胶体体系的载药量也较低,有待于进一步的改进。

2.3.2 离子型聚合物胶体给药体系 与两亲型聚合物胶体给药体系不同,离子型胶体给药体系所采用的载体材料是完全水溶性的,它的一端是 PEG 链段,另一端则为带阴离子和阳离子的离子型链段(如,聚氨基酸、聚甲基丙烯酸等)。当这种离子型聚合物的水溶液与溶于水的蛋白质、多肽药物混合时,会通过静电吸附、氢键等弱作用力与药物结合形成疏水的内核,从而在水溶液中形成纳米尺寸的胶束<sup>[17~21]</sup>。其作用过程如图 4 所示。



图 4 离子型共聚物胶体给药体系形成示意图

Figure 4 Schematic representation of the formation of the polyion micelles

通过这种方法形成的给药体系没有使用有机溶剂、强力搅拌和表面活性剂,因此能最大限度的保持蛋白质、多肽的活性,另外胶束的粒径小( $<200\text{nm}$ ),而且均匀,所以一经报道就受到了人们广泛的关注。值得注意的是,只有当两种相反离子的数目相匹配时,才能形成较为稳定的胶体体系。胶束的粒径会随着 PEG 链段分子量的增加而减小<sup>[17,22]</sup>。

Kataoka 等<sup>[18~21]</sup>以溶解酶素为模型药物研究了离子型共聚物聚乙二醇-聚天冬氨酸(PEG-PAsp)对蛋白质、多肽类药物的包裹和缓释行为。实验表明,溶解酶素和 PEG-PAsp(PEG 的  $M_w$  为 12,000, Asp 的链节数为 15 的水溶液混合时,形成了单分散性的粒径为  $50\text{nm}$  的胶体微粒。由于胶束有亲水性的 PEG 外壳,与聚天冬氨酸均聚物-溶解酶素微粒相比,胶束的稳定性大大提高,可在室温下保持 1 个月不沉淀。通过静态激光散射仪的测定,可计算出每一个胶束内大约有 56 个溶解酶素和 62 个 PEG-PAsp,其相反电荷数基本相匹配。由于胶束的内核是由静电吸附而形成的,所以这种离子型胶束体系对电解质的浓度非

常敏感。因此可通过调节体系的离子强度来控制药物的释放行为。

由于离子型聚合物胶体是一种崭新的给药体系,所以在这方面的研究尚不十分全面,并且该体系还存在着包药量较低、热力学稳定性较差以及不具备主动靶向性等缺点,有待于进一步的研究和改进。

3 结论与展望

综上所述,在过去的二、三十年中人们对蛋白质、多肽药物进行了大量的改性和释药研究。较理想的蛋白质、多肽类药物给药体系应:(1)能最大限度的保持药物的生物活性,制备过程安全无毒;(2)有良好的生物通透性,能穿过体内生物屏障达到病变部位;(3)有抗巨噬细胞吞噬能力,在体内能长循环,生物利用度高;(4)具有靶向性,即对病变细胞或组织具有特异性的识别和靶向性;

参考文献:

[ 1 ] Katre N V, Knauf M J, Laird W J. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84, 1487.  
[ 2 ] Tsutsumi Y, Kilira T, Tsunoda S, et al. *Br J Cancer*, 1995, 71, 963~968.  
[ 3 ] Kim M R, Park T G. *J Controlled Rel*, 2002, 80, 69~77.  
[ 4 ] 徐晖,赵潜,魏刚,等. *沈阳药科大学学报*, 2002, 19, 83~86.  
[ 5 ] Yong Q, Kinam P. *Adv Drug Del*, 2001, 53, 321~339.  
[ 6 ] Oku N. *Adv Drug Delivery Rev*, 1999, 40, 63~73.  
[ 7 ] Stureson C, Carlfors J, Edsman K, et al. *Int J Pharm*, 1993, 89, 235~244.  
[ 8 ] Panyam J, Labhasetwar V. *Adv Drug Delivery Rev*, 2003, 55, 329~347.  
[ 9 ] Zhu G, Mallery S R, Schwendeman S P. *Nat Biotechnol*, 2000, 18, 52~57.  
[10] 马利强,张强,李玉珍. *中国药学杂志*, 2000, 437~440.  
[11] Okano T. *Biorelated Polymers and Gels: Controlled Release and Applications in Biomedical Engineering*, Boston: Academic Press, 1998, 193—229.  
[12] Heald C R, Stolnik S, Kujawinski K S, et al. *Langmuir*, 2002, 18, 3669~3675.  
[13] Tobio M, Sanchez A, Vila A, et al. *Colloids Surf B*, 2000, 18, 315~323.  
[14] Scholz C, Lijima M, Nagasaki Y, et al. *Macromolecules*, 1995, 28, 7295~7297.  
[15] Nagasaki Y, Okada T, Scholz C, et al. *Macromolecules*, 1998, 31, 1473~1479.  
[16] Nagasaki Y, Kataoka K. *Polymer Preprints*, 1999, 40, 286~287.  
[17] Kataoka K, Harada A, Nagasaki Y. *Adv Drug Delivery Rev*, 2001, 47, 113~131.  
[18] Kataoka K, Togawa H, Harada A, et al. *Macromolecules*, 1996, 29, 8556~8557.  
[19] Kabanov A V, Vinogradov S V, Suzaltseva Y G, et al. *Bioconjug Chem*, 1995, 639~643.  
[20] Harada A, Kataoka K. *Macromolecules*, 1998, 31, 288~294.  
[21] Harada A, Kataoka K. *Langmuir*, 1999, 15, 4208~4212.  
[22] Harada A, Kataoka K. *Science*, 1999, 283, 65~67.

Studies on Controlled Drug Release of Protein and Peptides

ZHANG Sheng, DU Jian, SUN Rui, XIONG Cheng-dong<sup>\*</sup>, PENG Yu-xing

**Abstract:** In recent years, protein and peptides have been extensive applied in various treatment of disease. This paper reviewed the protein and peptides PEGlations and the controlled release system. Furthermore, prospected the advanced targeted and more absorbable protein and peptides system.

**Key words:** Protein; Peptides; Controlled release