综述

RNA 药物临床转化中非病毒载体递送策略的研究进展

尹舒琪[1]，潘　婷[1,2]，何　军[1*]

（1. 中国医药工业研究总院，医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203；2. 复旦大学药学院，上海 201203）

摘要：RNA 药物作为精准治疗的关键组成部分，其临床转化高度依赖于高效、安全的递送系统。非病毒载体递送系统因安全性高、载药量大、易工业化生产等优势，已成为该领域的研发主流。该文系统综述了已上市的各类 RNA 药物，并重点剖析了其核心的递送策略。此外，文章进一步探讨了非病毒递送系统在临床转化中面临的核心瓶颈，包括递送效率低、内体逃逸困难、体内循环时间短、肝外靶向能力不足等挑战，以及已有的解决方案，以期推动有效的 RNA 药物临床转化。

关键词：核酸药物；非病毒递送系统；脂质纳米粒；内体逃逸；临床转化；研究进展

中图分类号：R944.9；TQ464.6　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)03-0257-11

引用：尹舒琪, 潘　婷, 何　军．RNA 药物临床转化中非病毒载体递送策略的研究进展[J]．中国医药工业杂志, 2026, **57**(3)：257-267．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.03.001

Advances in Clinical Transformation of RNA Drugs with Non-viral Delivery Systems

YIN Shuqi[1], PAN Ting[1,2], HE Jun[1*]

(*1. National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: RNA-based therapeutics represent a pivotal modality in precision medicine, and their clinical advancement hinges on the development of highly efficient and safe delivery systems. Given their superior safety, substantial drug-loading capacity, and scalability for industrial production, non-viral delivery systems have become predominant in the field. This review systematically summarizes the approved RNA drugs and analyzes their core delivery strategies in detail. Furthermore, it discusses the key bottlenecks limiting the clinical translation of non-viral platforms, including low delivery efficiency, inefficient endosomal escape, short systemic circulation time, and insufficient extrahepatic targeting capabilities, as well as existing mitigating strategies, with the aim of promoting more effective clinical transformation of RNA therapeutics.

Key Words: nucleic acid drug; non-viral delivery system; lipid nanoparticle; endosomal escape; clinical transformation; research progress

RNA 药物是精准治疗的重要组成部分，具有广泛的临床应用潜力和精准的调控能力。然而，其临床应用面临诸多挑战，如稳定性差、易被核酸酶降解、转染效率低、难以从内体（endosome）释放、可能产生脱靶效应等[1]。研究者通常采用递送载体或核酸修饰策略来提高 RNA 药物的递送效率，同时降低免疫原性并改善稳定性[2]。

RNA 药物的递送载体主要分为病毒载体和非病毒载体。前者转染效率高，但存在免疫原性高、递

收稿日期：2025-05-07

基金项目：上海市“科技创新行动计划”生物医药科技支撑专项项目(23S41900200)、上海市“科技创新行动计划”细胞与基因治疗专项项目(23J21900600)

作者简介：尹舒琪，硕士，从事新型药物递送系统的研究。

通信作者：何　军，研究员，从事新型注射给药系统产业化关键技术的研究。

送载量小和潜在毒性等缺点；后者则具有安全性高、载药量大、易大规模生产的优势。脂质纳米粒（lipid nanoparticle，LNP）是成功应用于临床的非病毒载体之一。例如，2018 年上市的首款 siRNA 药物帕替斯坦（patisiran，商品名为 Onpattro）和 2024 年获批的 mRNA 疫苗 mRNA-1345（商品名为 mRESVIA），都采用 LNP 作为递送系统。此外，*N*- 乙酰半乳糖胺（*N*-acetylgalactosamine，GalNAc）递送系统及其衍生技术“GalXC”已被用于上市的 siRNA 药物。其他如聚合物纳米粒和仿生纳米粒等非病毒载体递送技术，也在持续研究和开发中。截至 2025 年，美国 FDA 批准的 RNA 药物及其使用的递送技术如表 1 所示，这些递送技术的发展为 RNA 药物的广泛应用提供了有力支持。

尽管 RNA 药物的非病毒递送技术取得了显著进展，但其在临床应用中仍面临一系列挑战，如递送效率低、体内循环时间不足、肝外靶向困难等。因此，本文从已上市及处于临床试验阶段的各类核酸药物出发，分析其使用的非病毒递送系统，深入探讨递送过程中的关键瓶颈及可能的解决策略，以期为 RNA 药物在临床转化中的进一步优化与应用提供参考。

1　上市及进入临床试验阶段的 RNA 药物

1.1　ASO 药物

ASO 是一种短核苷酸，长度一般为 12 ～ 30 个核苷酸，既有单链又有双链，特异性和安全性较高。ASO 通过直接降解目标 RNA 或通过空间位阻干扰基因表达，进而影响蛋白表达[3]，主要应用于神经系统疾病、肌肉疾病、心血管疾病、眼部疾病和恶性肿瘤的治疗。诺西那生（nusinersen，商品名为 Spinraza）是首个获批用于治疗脊髓性肌萎缩症（spinal muscular atrophy，SMA）的 ASO 药物。作为针对中枢神经系统的药物，诺西那生在经过核酸修饰后，无需特殊递送载体，即可通过鞘内注射直接递送至靶部位[4]。此外，美国 Ionis 制药公司和英国 GSK 公司合作开发的 bepirovirsen（GSK836）已进入Ⅲ期临床试验，是全球首款用于慢性乙型肝炎治疗的长效 ASO 药物。Ⅱ期临床试验[5]结果显示，在

表 1　已上市的 RNA 药物及其使用的递送技术

Tab.1　Approved RNA Drugs and Their Delivery Technologies Employed

种类	商品名	通用名	适应证	靶点	修饰 / 载体	上市年份
反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide，ASO）	Wainua	依普隆特生（eplontersen）	家族性淀粉样多发性神经病变（familial amyloidotic polyneuropathy，FAP）	转甲状腺素蛋白（transthyretin，TTR）	GalNac	2023
	Tryngolza	奥莱扎森（olezarsen）	家族性乳糜微粒血症综合征（familial chylomicronemia syndrome，FCS）	载脂蛋白（apolipoprotein，Apo）C3	GalNac	2024
siRNA	Onpattro	帕替斯坦	FAP	TTR	LNP	2018
	Givlaari	吉沃西兰（givosiran）	急性肝卟啉病	氨基乙酰丙酸合成酶 1	GalNAc	2019
	Oxlumo	卢马西兰（lumasiran）	原发性高草酸尿症 I 型（primary hyperoxaluria type 1，PH1）	羟基酸氧化酶基因 1	GalNAc	2020
	Leqvio	英克司兰（inclisiran）	高胆固醇血症	前蛋白转化酶枯草溶菌素 9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9，PCSK9）	GalNAc	2021
	Amvuttra	武特里西兰（vutrisiran）	FAP	TTR	GalNAc	2022
	Rivfloza	奈多西兰（nedosiran）	PH1	乳酸脱氢酶	GalXC 技术	2023
	Redemplo	普乐司兰（plozasiran）	FCS	ApoC3	GalNac	2025
mRNA	Comirnaty	tozinameran	预防新型冠状病毒感染	新型冠状病毒刺突蛋白	LNP	2021
	Spikevax	elasomeran	预防新型冠状病毒感染	新型冠状病毒刺突蛋白	LNP	2022
	mRESVIA	mRNA-1345	预防呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）感染	RSV 病毒的融合前 F 蛋白	LNP	2024

GSK836 给药结束 24 周内，患者血清乙肝表面抗原水平持续低于检测限，说明其抗病毒活性良好。

尽管 ASO 药物在临床应用中取得了重要成果，但仍面临诸多挑战，如毒性大、靶点不确定、剂量难扩大等。如何应对这些挑战是 ASO 药物未来重要的研究方向。

1.2 siRNA 药物

1.2.1 siRNA 药物的作用机制

siRNA 药物借助 RNA 干扰（RNA interference，RNAi）转录后调控机制沉默基因表达，抑制基因功能。siRNA 可通过唾液酸糖蛋白受体（asialoglycoprotein receptor，ASGPR）介导的主动转运作用进入细胞，再通过 argonaute 2（AGO2）蛋白的催化形成 RNA 诱导沉默复合物（RNA-induced silencing complex，RISC）；RISC 可选择性地留下引导链，并识别和切割互补的胞内 mRNA，从而抑制靶蛋白的翻译[6]。与 ASO 介导的有核糖核酸酶 H1 参与的核酸快速降解不同，siRNA 降解核酸主要依赖 AGO2 酶的参与，反应速度较慢，但可以自我复制，留存时间长，延长了药物作用周期。然而，siRNA 药物同样面临一些问题：首先，RISC 仅在细胞质中形成，因而 siRNA 药物无法作用于细胞核内的 mRNA、非编码 RNA；其次，siRNA 识别序列的种子区域（seed region）无需完全互补就可结合非目标 mRNA，导致非靶基因抑制（即“脱靶”）。因此，如何拓展 siRNA 药物的治疗领域、提升安全性，仍是亟待解决的问题。

1.2.2 已上市及临床试验中的 siRNA 药物

目前已上市的 siRNA 药物主要用于罕见遗传病的治疗（表 1）。近年来，随着核酸修饰及递送技术的发展，siRNA 药物的治疗范围已拓展至常见病。2021 年，瑞士诺华公司开发的用于治疗高胆固醇血症的 siRNA 药物英克司兰注射液经 FDA 批准上市。PCSK9 是英克司兰的治疗靶点，也是继他汀类药物靶点之后备受关注的降血脂药物靶点。资料[7]显示，单次皮下注射英克司兰与他汀类药物、3 个月后再次注射、接着每 6 个月注射 1 次的患者，在初次给药后的 D120 和 D180，平均血清 PCSK9 水平分别降低了约 75%和 69%，给药间隔显著延长（同样针对该靶点的依洛尤单抗和阿利西尤单抗需要每 2 周皮下注射 1 次）。英克司兰采用 GalNAc 递送技术，是全球首款 siRNA 降血脂药物，2023 年经 NMPA 批准在国内上市。

1.3 mRNA 药物

1.3.1 mRNA 药物的特性

mRNA 作为单链大分子核糖核酸，稳定性差，易被核酸酶降解；且表面荷负电，会与细胞膜互相排斥，因而转染效率低。相较于 ASO 和 siRNA 等小核酸药物，mRNA 很难仅通过核酸修饰和偶联方式递送，目前已上市的 3 款 mRNA 药物都采用 LNP 作为递送系统。

mRNA 药物主要用于疫苗、实体瘤治疗、基因编辑和抗体疗法等领域。mRNA 疫苗具有先天免疫原性，可激活固有免疫系统；递送系统或外加佐剂可发挥免疫增强作用，进一步增强 mRNA 疫苗对适应性免疫应答的诱导效果。作为非免疫药物使用时，mRNA 需要减轻自身免疫原性、延长循环时间，同时需要增加载药量、增强靶向性[8]。此外，mRNA 在胞内释放后的表达时间较短，需要反复给药。如何有效提升 mRNA 药物在体内的循环作用时间、实现对用药效果的精准调控，是研究者们面对的挑战。

1.3.2 已上市及临床试验中的 mRNA 药物

目前 FDA 批准的 mRNA 药物分别为 2 款新型冠状病毒疫苗 tozinameran 和 elasomeran，以及 1 款预防 RSV 感染的疫苗 mRNA-1345。截至 2026 年 3 月，国内正在审评的 mRNA 药物已有 41 个，包括新型冠状病毒疫苗、RSV 疫苗、狂犬病疫苗，以及抗原 mRNA 个性化肿瘤疫苗等。

mRNA-1345 于 2024 年获得 FDA 批准用于预防 60 岁及以上人群由 RSV 感染引发的下呼吸道疾病。该疫苗包含编码融合前 F 蛋白的 mRNA 序列，通过 LNP 递送，经肌内注射给药后可有效诱导中和抗体和细胞免疫应答，从而降低 RSV 相关重症的发生率[9]。尽管临床试验显示其具有良好的保护效力和可接受的安全性，但在进一步拓展适用范围（如更年轻人群）时，仍需重点评估安全性和免疫耐受性。

在恶性肿瘤治疗方面，默沙东与莫德纳公司联合开发的 mRNA-4157（V940）作为黑色素瘤和非小细胞肺癌的辅助疗法已进入Ⅲ期临床试验，与 PD-1 抑制剂帕博利珠单抗联用，可使经手术切除的高风险黑色素瘤患者的复发或死亡风险降低 49%[10]。

2　RNA 药物的非病毒递送系统

RNA 药物非病毒递送系统的作用特点和适用类别等如表 2 所示。具体如下。

2.1　GalNAc

GalNAc 由三触靶头和连接子 2 个部分组成，通过共价偶联连接到 siRNA 的正义链 3' 末端[11]。GalNAc 共轭连接技术是上市 siRNA 药物常用的递送技术，也逐渐被用于递送 ASO 药物。2023 年，首个使用 GalNAc 递送系统的 ASO 药物依普隆特生获批上市，用于治疗成人遗传性甲状腺素介导的 FAP[12]。GalNAc 的肝靶向性强，因此 GalNAc-siRNA 在肝脏相关疾病（如代谢功能障碍相关脂肪肝病）治疗中的应用前景广阔。

在经典的三触靶头结构基础上，有研究者开发了改变 GalNAc 三触连接方式和连接位置的 TRiM 技术，以及将三触靶头改为四环结构的 GalXC 技术，为 GalNAc 递送提供了新选择。由美国 Arrowhead 公司研发的普乐司兰注射液于 2025 年获 FDA 批准用于饮食控制的辅助治疗，降低 FCS 成年患者的甘油三酯水平。该制剂使用 TRiM 技术，以 ApoC3 为靶点；通过皮下注射方式给药，每 3 个月注射 1 次，即可实现 ApoC3 水平下降 >50%[13]。奈多西兰作为首个使用 GalXC 的 siRNA 药物，已于 2023 年获得 FDA 批准上市，用于治疗 PH1。该药也采用皮下注射方式给药，频次为每月 1 次[14]。

2.2　LNP

如图 1 所示，LNP 由可电离脂质、辅助脂质、胆固醇和 PEG 化脂质 4 个部分组成，比例约为 50 ∶ 10 ∶ 38 ∶ 1.5[15]，是目前使用广泛的 mRNA 药物递送系统，具有构成简单、产品均一性高的优势。负载 mRNA 的 LNP 在进入血循环后，可将内源性 ApoE 等蛋白质募集到表面，与细胞表面的低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）结合并进入靶细胞，即通过内吞作用将 LNP 递送至胞内并进入内体[16]。

可电离脂质承担着递送 RNA 药物的主要功能，分为头基、连接体和碳氢尾链 3 个部分；头基中通常含有可电离的叔胺基团，起到在中性条件下去质子化而呈电中性、在环境 pH 值低于其酸解离常数（pK_a）条件下带正电的作用[17]。因此，可电离脂质可与带负电的 RNA 结合，并在血循环中维持 LNP 的电中性，以减轻免疫原性、延长循环时间。进入细胞后，随着内体成熟、pH 值降低，可电离脂质发生质子化，与内体中带负电荷的内源性脂质相互作用，使 LNP 与内体膜融合，释放 RNA 至细胞质中，最终经翻译产生治疗蛋白。目前，已有多种可电离脂质获批用于基于 LNP 的商业化产品，如帕替斯坦使用的 D-Lin-MC3-DMA[18]，tozinameran 使用的 ALC-0315[19] 和 elasomeran 使用的 SM-102[20]。

磷脂可调节脂质双分子层的流动性，改善膜融合效率，促进药物释放，提高 LNP 的稳定性。胆固醇可调节脂质膜的流动性和刚性，改善 LNP 的稳定性[17]。PEG 化脂质在延长 LNP 的体内半衰期方面

表 2　RNA 药物的常用非病毒递送系统汇总

Tab.2　Summary of Common Non-viral Delivery Systems for RNA Drugs

类别	作用特点	主要挑战	已上市的 RNA 药物类别	未来方向
GalNAc	免疫原性低，肝靶向性高，细胞内吞速度快	肝外靶向困难，难以递送大核酸	siRNA 和 ASO	开发肝外靶向的偶联物
LNP	载药量大，循环时间长	递送效率波动大，贮存稳定性差，存在潜在毒性	siRNA 和 mRNA	开发可电离脂质新配方，偶联靶向配体或抗体
聚合物递送系统	尺寸小，稳定性高，免疫原性低	细胞摄取效率低，存在潜在毒性	无	开发新型结构功能，优化药物生产及贮运条件
仿生递送系统	免疫原性低，稳定性高，靶向能力强	批量制备难度大，释药可控性低	无	明确作用机制；通过修饰实现控释

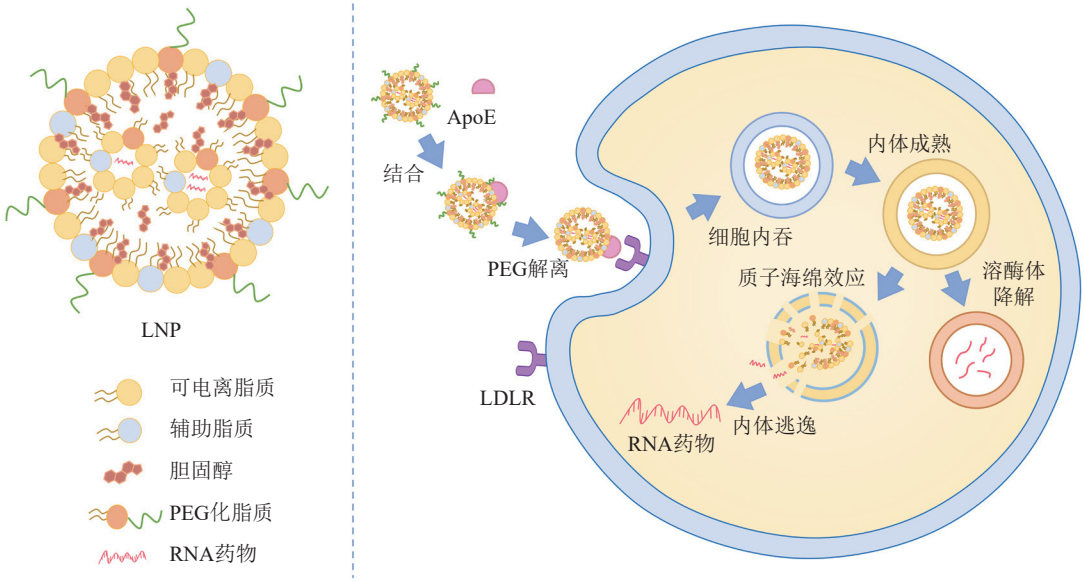


图 1　LNP 的结构组成和递送机制示意图

Fig.1　Schematic Diagrams of the Structure and Delivery Mechanism of LNP

起关键作用，但也会产生降低转染效率的负面效果。因此，宜在转染前使 PEG 化脂质解离，脱离 LNP 表面的脂质膜。相对而言，短链 PEG 比长链 PEG 更易解离，制得的 LNP 转染效率更高[21]。

mRNA-LNP 疫苗在疫情期间的大批量生产，为 LNP 药物的产业化积累了经验和设备基础。由于肝细胞表面表达的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖有助于快速捕获结合 ApoE 的 LNP，LNP 普遍具有肝靶向性[22]，但这也导致 LNP 肝外靶向的临床应用距离成熟仍有相当一段距离。此外，LNP 还面临着许多问题，如缓释能力不足、佐剂毒性、产品贮运条件严苛等。

2.3　聚合物递送系统

聚合物递送系统结构相对简单、可修饰性强，主要包括 PEI、PLGA 和聚酰胺 - 胺型树枝状高分子（polyamidoamine，PAMAM）等。

阳离子聚合物 PEI 可通过静电相互作用与 RNA 紧密结合，凝聚成纳米级复合物，增强 RNA 的稳定性[23]。然而，PEI 的细胞毒性限制了其临床应用。PLGA 是一种生物可降解的阴离子聚合物，已被 FDA 批准用于药物递送。由于 PLGA 带有负电荷，无法直接与 RNA 连接，常被用作保护性外壳或缓释骨架。真正意义上的 RNA 载体功能，通常由阳离子成分（如 PEI、阳离子脂质、壳聚糖）嵌入 PLGA 或经结构修饰的 PLGA 实现。WANG 等[24]通过微流控技术制备了基于 PLGA 的聚合物 - 脂质杂化纳米颗粒，用于递送 siRNA，所得制品在人肺癌细胞（A549 细胞）中的转染效率与阳离子脂质复合物（lipoplexes，Lpx）相当，可达 84.83%；同时，在 A549-3T3 肿瘤球体中的肿瘤渗透率是 Lpx 的 1.88 倍。

虽然聚合物递送载体存在转染效率低、具有潜在毒性等问题，但其结构多样、易于修饰、性能可精准调控、批间重复性高，且后续可进行冻干，实现长期贮存，因而临床转化的前景良好。但目前，聚合物递送系统的研究大多仍停留在临床前阶段。

2.4　仿生递送系统

由于脂质载体和聚合物的安全性问题仍然亟待解决，采用天然产物对核酸药物进行修饰与递送的策略，也是目前该领域的研究热点之一。

常见的仿生系统修饰技术是包被细胞膜，提高药物递送载体的生物相容性。KRISHNAN 等[25]通过基因工程改造野生型人胚肾细胞（HEK 293 细胞），

使其表达膜锚定型 SpyCatcher 蛋白。该蛋白可快速、有效地连接配体，使细胞膜包裹住 PLGA 纳米粒。与未包覆 PLGA 纳米粒相比，细胞膜包覆的 PLGA 纳米粒在卵巢癌皮下瘤裸鼠的肿瘤部位表现出更明显的富集效应。

另一个广泛研究的方向是利用外泌体等细胞外囊泡递送核酸。ZHUO 等[26]增加了外泌体膜的胆固醇含量，并将其用于递送 siRNA。结果显示，该制品可有效抑制极样激酶 1（Polo-like kinase 1，PLK1）mRNA 和蛋白质的表达，促进人结肠癌细胞凋亡。

仿生递送系统的生物相容性较高，在体内滞留时间较长且靶向性高，但作用机制不明确，仍存在细胞内药物释放可控性较差的缺点。

3　非病毒递送系统在临床转化中存在的问题

目前，RNA 药物非病毒递送系统的临床转化主要包括 LNP 的改良和新型递送系统的开发，问题集中在改善 LNP 递送效率、延长体内循环时间和增强 LNP 肝外靶向等方面（图 2）。

3.1　提高递送效率

核酸药物发挥作用一般需要经过组织选择性吸收、细胞摄取、内体逃逸和蛋白翻译的过程。以下针对 RNA 药物入胞和释放的不同阶段，简述如何提高递送系统的递送效率。

3.1.1　提高递送系统的细胞摄取效率

目前有多种提高细胞摄取效率的方式，如电穿孔技术、微针递送、微流控挤压、细胞穿膜肽（cell penetrating peptide，CPP）修饰等。CPP 可共价融合到细胞表面蛋白或作为赋形剂，大幅提高 LNP 的递送效率[27]。此外，LAM 等[28]采取高通量筛选法，基于简便的四组分反应平台构建了一个包含 584 种结构的多样化可电离脂质库，并提出：具有短支链三烷基疏水结构域的脂质能显著提升 LNP 的膜融合能力及内体逃逸效率，从而增强核酸递送的有效性与生物活性。

3.1.2　提高递送系统的内体逃逸效率

mRNA 进入细胞后常被捕获到内体或溶酶体的区室中，导致其在释放前被降解失效。内体逃逸指 LNP 促进 mRNA 穿过多种生理屏障，使 mRNA 到达细胞质中的作用位点的过程。GILLERON 等[29]使用高分辨率电镜，对递送到胞质溶胶中的 LNP 进

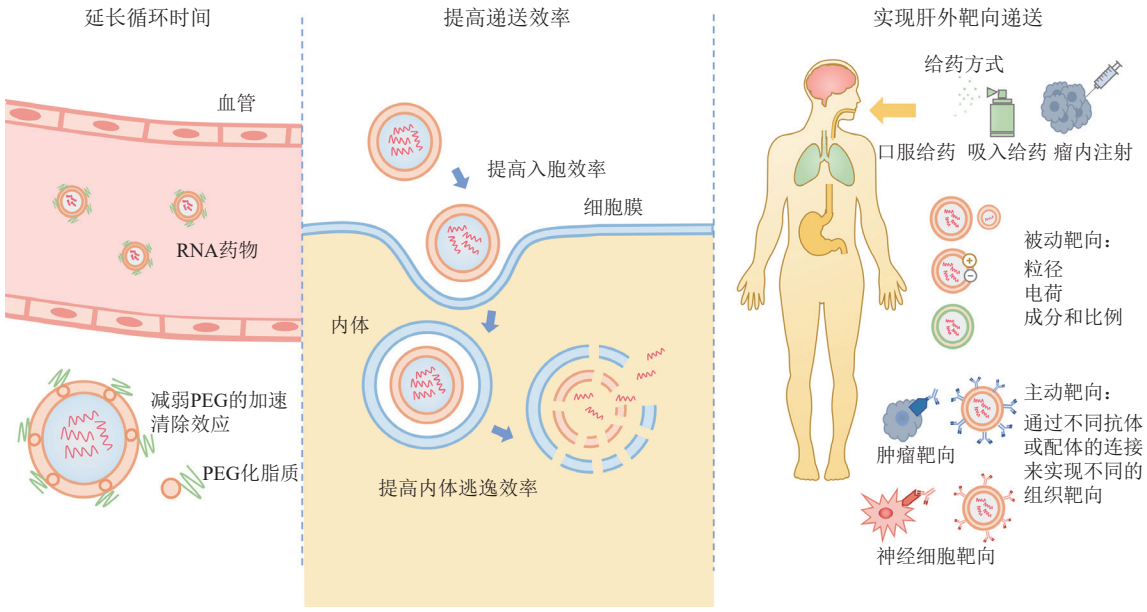


图 2　RNA 药物非病毒递送系统在临床转化中的挑战与策略

Fig.2　Challenges and Strategies of Non-viral Delivery Systems for RNA Drugs in Clinical Transformation

行计数，结果显示只有2%～3%的LNP到达细胞质。

通过改良递送载体的成分，尤其是关键脂质的结构，可显著提高内体逃逸效率。XUE等[30]研究显示，掺入硅氧烷的可电离脂质能增强mRNA-LNP的细胞内化效率并提高内体逃逸能力。该mRNA-LNP在野生型小鼠的肝脏以及Lewis肺癌荷瘤小鼠的肺部均可实现稳健的基因敲除。此外，通过抗体偶联或聚合物修饰LNP，也可改善其靶向和递送能力。CHEUNG等[31]合成了3种酸响应性PLA-聚（羧基甜菜碱）两性离子嵌段共聚物，研究显示其在内吞后的酸化环境中能将更多的siRNA从内体中释放出来，释放水平相比帕替斯坦的LNP处方提高了30%。此外，通过调节外泌体膜的胆固醇含量，可促进RNA递送系统以膜融合的方式直接进入细胞并释放RNA，避免内体摄取及后续逃逸的过程[26]。

3.2 延长循环时间

足够的循环时间是有效吸收的前提条件。LNP中的PEG是延长LNP系统循环时间的关键。大多数获批用于临床的纳米药物和实验性纳米治疗剂都含有PEG。然而，PEG会导致相关超敏反应，且PEG化脂质存在特异性抗体驱动的加速清除（accelerated blood clearance，ABC）效应，在多次给药后会导致药物在体内的清除速度加快。

脂质组成、PEG涂层密度、给药间隔、剂量和动物种属等因素都会影响PEG的免疫原性及与之相关的ABC现象。为研究LNP中PEG的相关免疫应答与剂量和给药间隔之间的关联，WANG等[32]根据tozinameran、elasomeran和帕替斯坦的LNP成分，设置了mPEG2000的低、中、高给药剂量，分别为0.040 6、1.542 0和10.643 4 mg（剂量梯度比为1∶38∶262）。大鼠体内试验结果表明，各给药组二次注射引起的抗PEG抗体量和持续时间水平均高于初次注射，且抗PEG抗体量和持续水平随PEG剂量的增加而提高。

除PEG以外，GalNAc也具备高效递送效果，因此寻找与核酸药物相匹配的、具有肝外靶点的共轭结合物，也是延长循环时间的一个有希望的研究方向。

3.3 实现肝外靶向递送

3.3.1 采取不同给药方式

吸入给药是一种非侵入性的高效药物递送策略，可直接将药物递送至肺部，减少全身分布引起的脱靶效应。药物粒径是影响雾化递送效率的关键参数，需采用适当的设备生成具有适宜空气动力学特性的气溶胶。KIM等[33]通过增加PEG化脂质含量来提高LNP的表面稳定性和黏液渗透性，并添加胆固醇类似物*β*-谷甾醇以促进内体逃逸。经优化筛选，确定含3.5% PEG的LNP（粒径300 nm）可有效包封mRNA，并具备高雾化递送效率。将该LNP用于递送编码囊性纤维化跨膜转导调节因子的mRNA，雾化给予模型小鼠后，可见小鼠肺部成功表达治疗蛋白。此外，LIU等[34]基于微流控技术制备了靶向gasdermin D（GSDMD）蛋白的siRNA-LNP，并通过吸入方式给药，在脓毒症小鼠模型中实现了GSDMD基因沉默，不仅有效缓解了炎症反应，而且提高了小鼠生存率，进一步验证了LNP在肺部RNA递送中的应用潜力。

治疗胃肠道遗传性疾病的核酸药物常采用口服方式给药。口服给药系统的设计重点在于克服首过效应和胃部低pH值环境的影响，让核酸药物可以顺利进入肠细胞并发挥作用。HUANG等[35]设计了一种胶囊，用于口服递送液态IL-10 mRNA纳米颗粒，该制品在大鼠结肠炎模型中能有效提高IL-10的表达水平并减轻炎症反应。在肿瘤治疗中，瘤内注射可使药物立即进入肿瘤引流淋巴结，在一定程度上提高组织富集率[36]。SUN等[37]选择基于环二核苷酸（cyclic dinucleotide，CDN）的干扰素基因刺激因子（stimulator of interferon gene，STING）为模型，筛选不同的金属离子增强其活性。结果显示，Mn^{2+}作为佐剂时，可与CDN-STING产生协同作用，并自组装形成配位纳米粒，有效地将CDN-STING递送到肿瘤部位。该配位纳米粒的瘤内注射量降至5.0 μg环二腺苷酸（c-di-AMP，CDA）和2.5 μg Mn^{2+}，仍能显著增强免疫激活效果，并有效提升INF-β水平，说明瘤内给药能以较小的剂量实现良好疗效。

3.3.2 被动靶向

通过调整递送系统的粒径、形状、表面电荷、

组成和成分比例，也可提高对肝外组织及细胞的靶向性。例如，纳米粒的脾积聚主要依赖脾内巨噬细胞，经 RES 介导的清除机制发生：采用静脉注射给药时，粒径 >200 nm 的纳米粒可在脾脏蓄积。KRANZ 等[38]向脾递送萤光素酶（luciferase，Luc）mRNA 的研究证实，粒径 >200 nm 的载体（如 Lpx）是有效的脾靶向递送系统。

CHENG 等[39]使用 1,2- 二油酰基 -3- 三甲基铵 - 丙烷［1,2-dioleoyl-3-trimethylammonium propane，DOTAP］硫酸甲酯含量不同的 LNP 递送 Luc mRNA。结果显示，随着 DOTAP 用量增加，Luc 的表达逐渐由肝脏转移到脾脏，然后转移到肺，说明通过调整组分比例可改变 LNP 靶向的器官。为进一步证明电荷对组织靶向性的影响，该研究使用选择性器官靶向（selective organ targeting，SORT）策略，在常规 LNP 中添加了一种阴离子脂质 18PA。结果显示，18PA 摩尔分数为 10%～ 40%时仅在小鼠脾脏观察到 F-luc 表达，证明其具有专一的脾脏靶向递送能力。FEI 等[40]通过系统优化，开发了简化的三组分 LNP 平台，即仅保留可电离阳离子脂质、PEG 化脂质和中性靶向脂质，并用以递送对肿瘤细胞具有特异性杀伤作用的编码人中性粒细胞弹性酶 mRNA。结果显示，该制品在黑色素瘤肺转移模型小鼠中实现了高效递送，展现出良好的抗肿瘤疗效。LIU 等[41]进一步引入了更长的碳链，使用多尾可电离磷脂替换辅助脂质，观察到磷脂烷基侧链长度在 13 ～ 16 时，mRNA 的脾靶向表达效率较高。

此外，通过调整递送系统对血液中不同蛋白的吸附性能，也能实现器官靶向。LIU 等[42]使用肺靶向 LNP 给药，该制品在体内可吸附血浆玻连蛋白，提高在囊性肺纤维化模型小鼠中的肺靶向性。

3.3.3　主动靶向

利用特定的配体，包括抗体或其片段、小分子肽等，与靶细胞表面的受体或其他分子相互作用，可提高递送系统的递送效率[43]。主动靶向可实现高特异性递送，提高靶细胞的摄取效率，以及调节 T 淋巴细胞、巨噬细胞和自然杀伤细胞等免疫细胞功能，为非病毒递送系统的肝外靶向递送提供了可能性。在靶向配体中，单克隆抗体具有高选择性和高亲和力，在寡核苷酸递送系统中应用广泛[44]，一般通过马来酰亚胺 - 硫醇键、碳二酰亚胺[45]、点击化学[46]等方式与递送系统共价偶联，或通过核酸杂交实现非共价偶联[47]。由于疾病存在个体差异，单克隆抗体仍然面临着脱靶毒性、制造过程复杂等困难。此外，当前的单克隆抗体偶联策略可能会对抗体功能区造成一定影响，干扰其活性，从而导致药物释放效率降低。

双特异性抗体（bispecific antibody，BsAb）是目前备受关注的抗体修饰方向，可改善上述局限性。BsAb 具有 2 个抗原识别区，一方面可利用 2 个功能区靶向不同的疾病抗原，提高靶向性，降低脱靶毒性；另一方面可将其中 1 个抗原识别区用于改善连接效果，提高释药过程的灵活性，降低抗体连接对药物的负面影响。ZHANG 等[48]构建了一种 BsAb 介导的 mRNA-LNP 递送系统，其 BsAb 的一端通过抗 PEG 偶联至 mRNA-LNP，另一端靶向肿瘤细胞表面高表达的 GRP78 蛋白。研究对比了经该递送系统处理的人胚肾细胞（HEK 293T 细胞）、人肝癌细胞（HepG2 细胞）及人结肠癌细胞（HCT116 细胞）中 mRNA 的表达水平，结果显示 HCT116 细胞中的蛋白表达显著增强。LOGAN 等[49]开发了一种 EGFR-PEG BsAb 介导的 siRNA-LNP 递送系统，可靶向高危神经母细胞瘤。结果显示，BsAb 偶联显著增强了 siRNA-LNP 的靶向递送能力，提高了 *PLK1* 基因沉默效率，并有效抑制了神经母细胞瘤的生长。上述研究验证了 BsAb 在 mRNA 和 siRNA 递送中的应用潜力，为核酸药物的精准递送提供了新策略。

4　总结与展望

目前，RNA 的非病毒递送系统已形成多元化、递进式的发展格局，各种递送策略在机制、适用场景与挑战上各具特点[50]。从上市核酸药物的发展趋势来看，核酸修饰作为基础策略，主要通过化学修饰来提升 RNA 的稳定性与生物相容性，但其长期安全性仍需验证。GalNAc 偶联技术在肝靶向递送方面表现突出，已成功推动 siRNA 药物上市，但其应用仍局限于肝脏，拓展至肝外组织面临挑战。LNP 系

统凭借高效包载与均一制备的特点，成为RNA递送的重要载体，但存在循环时间、毒性及生产工艺方面的优化需求。在非病毒载体的临床前研究中，聚合物递送系统在结构设计上具有灵活性，易于功能化改造，但其生物安全性仍是关键瓶颈。仿生递送系统借鉴天然载体结构，具有低免疫原性、高靶向潜能等优势，实现规模化制备与释药可控性是其未来突破的重点。

当前，研究者结合基于机器学习的高通量筛选技术，已大幅加快了高效、低毒的非病毒递送系统的开发，但仍面临数据质量不足、模型适用性有限等挑战。未来可通过整合标准化高通量数据，或结合具体适应证数据开发并优化生物模型，以提升载体设计与筛选的效率与准确性。

总体来看，RNA药物的非病毒递送系统正朝着精准、高效和安全的方向发展。未来的研究可聚焦于优化载体材料与制剂处方、开发新型修饰化学与靶向配体、阐明体内递送机制等方面，并推动机器学习等跨学科协作与临床转化，以实现从肝脏到全身组织、从罕见病到常见病的更广泛RNA药物应用。

参考文献：

[1] HUANG X G, KONG N, ZHANG X C, *et al*. The landscape of mRNA nanomedicine [J]. *Nat Med*, 2022, **28**(11): 2273-2287.

[2] GILBERT W V, NACHTERGAELE S. mRNA Regulation by RNA Modifications [J]. *Annu Rev Biochem*, 2023, **92**: 175-198.

[3] CROOKE S T, BAKER B F, CROOKE R M, *et al*. Antisense technology: an overview and prospectus [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(6): 427-453.

[4] FDA. Labels for NDA 209531 [EB/OL]. (2016-12-23) [2024-12-14]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=209531.

[5] VAILLANT A. Efficacy and safety of bepirovirsen in hepatitis B [J]. *N Engl J Med*, 2023, **388**(12): 1146-1148.

[6] TANG Q, KHVOROVA A. RNAi-based drug design: considerations and future directions [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, **23**(5): 341-364.

[7] FDA. Labels for NDA 214012 [EB/OL]. (2021-12-22) [2024-12-14]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=214012.

[8] ROHNER E, YANG R, FOO K S, *et al*. Unlocking the promise of mRNA therapeutics [J]. *Nat Biotechnol*, 2022, **40**(11): 1586-1600.

[9] FDA. Approval history, letters, reviews, and related documents – mRESVIA [EB/OL]. (2024-10-04) [2024-12-14]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia.

[10] DANELLI L. Personalized neoantigen therapy for melanoma immunotherapy [J]. *Nat Cancer*, 2024, **5**(12): 1783.

[11] CUI H, ZHU X Y, LI S Y, *et al*. Liver-targeted delivery of oligonucleotides with *N*-acetylgalactosamine conjugation [J]. *ACS Omega*, 2021, **6**(25): 16259-16265.

[12] FDA. Labels for NDA 217388 [EB/OL]. (2023-12-21) [2024-12-14]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=217388.

[13] BALLANTYNE C M, VASAS S, AZIZAD M, *et al*. Plozasiran, an RNA interference agent targeting APOC3, for mixed hyperlipidemia [J]. *N Engl J Med*, 2024, **391**(10): 899-912.

[14] FDA. Labels for NDA 215842 [EB/OL]. (2023-09-29) [2024-12-14]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=215842.

[15] SHI Y Y, SHI M X, WANG Y, *et al*. Progress and prospects of mRNA-based drugs in pre-clinical and clinical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 322.

[16] AKINC A, QUERBES W, DE S, *et al*. Targeted delivery of rnai therapeutics with endogenous and exogenous ligand-based mechanisms [J]. *Mol Ther*, 2010, **18**(7): 1357-1364.

[17] ALBERTSEN C H, KULKARNI J A, WITZIGMANN D, *et al*. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **188**: 114416.

[18] FDA. Labels for NDA 210922 [EB/OL]. (2018-08-10) [2024-12-14]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=210922.

[19] FDA. Approval history, letters, reviews, and related documents – Comirnaty [EB/OL]. (2024-10-11) [2024-12-14]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/

comirnaty.

[20] FDA. Approval history, letters, reviews, and related documents – Spikevax [EB/OL]. (2024-09-06) [2024-12-14]. https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/spikevax.

[21] JU Y, LEE W S, PILKINGTON E H, *et al*. Anti-PEG antibodies boosted in humans by SARS-CoV-2 lipid nanoparticle mRNA vaccine [J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(8): 11769-11780.

[22] CULLIS P R, FELGNER P L. The 60-year evolution of lipid nanoparticles for nucleic acid delivery [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, **23**(9): 709-722.

[23] 江翠平, 王 媛, 肖海燕, 等. 非病毒型载体聚乙烯亚胺在基因递送应用中的研究进展[J]. 药学学报, 2020, **55**(12): 2869-2882.

[24] WANG H Z, YUAN Y, QIN L, *et al*. Tunable rigidity of PLGA shell-lipid core nanoparticles for enhanced pulmonary siRNA delivery in 2D and 3D lung cancer cell models [J]. *J Control Release*, 2024, **366**: 746-760.

[25] KRISHNAN N, JIANG Y, ZHOU J R, *et al*. A modular approach to enhancing cell membrane-coated nanoparticle functionality using genetic engineering [J]. *Nat Nanotechnol*, 2023, **19**(3): 345-353.

[26] ZHUO Y, LUO Z, ZHU Z, *et al*. Direct cytosolic delivery of siRNA via cell membrane fusion using cholesterol-enriched exosomes [J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, **19**(12): 1858-1868.

[27] VALE N, DUARTE D, SILVA S, *et al*. Cell-penetrating peptides in oncologic pharmacotherapy: a review [J]. *Pharmacol Res*, 2020, **162**: 105231.

[28] LAM K, LEUNG A, MARTIN A, *et al*. Unsaturated, trialkyl ionizable lipids are versatile lipid-nanoparticle components for therapeutic and vaccine applications [J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(15): e2209624.

[29] GILLERON J, QUERBES W, ZEIGERER A, *et al*. Image-based analysis of lipid nanoparticle-mediated siRNA delivery, intracellular trafficking and endosomal escape [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, **31**(7): 638-646.

[30] XUE L L, ZHAO G, GONG N Q, *et al*. Combinatorial design of siloxane-incorporated lipid nanoparticles augments intracellular processing for tissue-specific mRNA therapeutic delivery [J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, **20**(1): 132-143.

[31] CHEUNG T H, FUCHS A, SHOICHET M S. Acid-responsive polymer additives increase RNA transfection from lipid nanoparticles [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, **35**(2): 2413220.

[32] WANG H Y, WANG Y S, YUAN C Z, *et al*. Polyethylene glycol (PEG) -associated immune responses triggered by clinically relevant lipid nanoparticles in rats [J]. *NPJ Vaccines*, 2023, **8**(1): 169.

[33] KIM J, JOZIC A, LIN Y X, *et al*. Engineering lipid nanoparticles for enhanced intracellular delivery of mRNA through inhalation [J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(9): 14792-14806.

[34] LIU J, LI R R, FU Q H, *et al*. Designed microchannel-based lipid nanoparticles encapsulated siRNA targeting gasdermin D for sepsis management via pulmonary delivery [J]. *Nano Today*, 2025, **61**: 102653.

[35] HUANG X G, LIU C, SHARMA S N, *et al*. Oral delivery of liquid mRNA therapeutics by engineered capsule for treatment of preclinical intestinal disease [J]. *Sci Transl Med*, 2025, **17**(807): eadu1493.

[36] MELERO I, CASTANON E, ALVAREZ M, *et al*. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, **18**(9): 558-576.

[37] SUN X Q, ZHANG Y, LI J Q, *et al*. Amplifying STING activation by cyclic dinucleotide-manganese particles for local and systemic cancer metalloimmunotherapy [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, **16**(11): 1260-1270.

[38] KRANZ L M, DIKEN M, HAAS H, *et al*. Systemic RNA delivery to dendritic cells exploits antiviral defence for cancer immunotherapy [J]. *Nature*, 2016, **534**(7607): 396-401.

[39] CHENG Q, WEI T, FARBIAK L, *et al*. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing [J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, **15**(4): 313-320.

[40] FEI Y, YU X L, LIU P Y, *et al*. Simplified lipid nanoparticles for tissue- and cell-targeted mRNA delivery facilitate precision tumor therapy in a lung metastasis mouse model [J]. *Adv Mater*, 2024, **36**(48): e2409812.

[41] LIU S, CHENG Q, WEI T, *et al*. Membrane-destabilizing ionizable phospholipids for organ-selective mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing [J]. *Nat Mater*, 2021, **20**(5): 701-710.

[42] LIU J X, GRIMM D. A breath of fresh air: targeted non-viral *in vivo* gene correction in the mammalian lung [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, **9**(1): 286.

[43] PAUNOVSKA K, LOUGHREY D, DAHLMAN J E. Drug

delivery systems for RNA therapeutics [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, **23**(5): 265-280.

[44] SIVARAM A J, WARDIANA A, HOWARD C B, *et al*. Recent advances in the generation of antibody-nanomaterial conjugates [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(1): 1700607.

[45] LEE N K, WANG C P J, LIM J, *et al*. Impact of the conjugation of antibodies to the surfaces of polymer nanoparticles on the immune cell targeting abilities [J]. *Nano Converg*, 2021, **8**(1): 24.

[46] BRÜCKNER M, SIMON J, LANDFESTER K, *et al*. The conjugation strategy affects antibody orientation and targeting properties of nanocarriers [J]. *Nanoscale*, 2021, **13**(21): 9816-9824.

[47] MALECOVA B, BURKE R S, COCHRAN M, *et al*. Targeted tissue delivery of RNA therapeutics using antibody-oligonucleotide conjugates (AOCs) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, **51**(12): 5901-5910.

[48] ZHANG Y, GU X Y, HUANG L L, *et al*. Enhancing precision medicine: bispecific antibody-mediated targeted delivery of lipid nanoparticles for potential cancer therapy [J]. *Int J Pharm*, 2024, **654**: 123990.

[49] LOGAN A, HOWARD C B, HUDA P, *et al*. Targeted delivery of polo-like kinase 1 siRNA nanoparticles using an EGFR-PEG bispecific antibody inhibits proliferation of high-risk neuroblastoma [J]. *J Control Release*, 2024, **367**: 806-820.

[50] 陶钰萍, 赵珍玉, 李又欣, 等. siRNA新型非病毒载体递送策略新进展[J]. 中国医药工业杂志, 2023, **54**(4): 471-480.

