纳米药物递送系统在肺部吸入给药中的研究进展

李广宝，张　潇，杜林龙，贝阮婷，庞　鑫*
（河南中医药大学药学院，河南郑州 450046）

摘要：肺部吸入给药因生物利用度高、患者依从性好等优点，在治疗肺部疾病乃至发挥全身治疗方面展现出较大的临床应用价值。然而，肺部特殊的生理构造使得药物的递送存在多重屏障。纳米药物递送系统因具有独特的优势，被广泛应用于肺部吸入给药。文章详细介绍了阻碍药物转运的肺部吸入给药屏障以及几种吸入型纳米药物递送系统，以期为肺部吸入制剂的临床研究提供参考。

关键词：肺部吸入给药；肺部吸入给药屏障；纳米药物递送系统；研究进展
中图分类号：R944.9；TQ460.6　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)10-1343-07
引用：李广宝，张　潇，杜林龙，等．纳米药物递送系统在肺部吸入给药中的研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(10)：1343-1349．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.10.005

Advances of Nano Drug Delivery Systems in Pulmonary Inhalation Administration

LI Guangbao, ZHANG Xiao, DU Linlong, BEI Ruanting, PANG Xin*
(*College of Pharmacy, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046*)

ABSTRACT: Due to its high bioavailability and good patient compliance, pulmonary inhalation administration has demonstrated significant clinical application value in the treatment of lung disorders and even plays a role in systemic therapy. However, there are numerous obstacles to drug delivery because of the unique physiological structures of the lungs. Nano drug delivery system has been widely used in pulmonary inhalation administration for its special benefits. This paper suminarizes the pulmonary drug delivery barriers and several inhalable nano drug delivery systems in detail, in order to provide reference for future clinical studies of pulmonary inhalation preparation.

Key Words: pulmonary inhalation administration; pulmonary drug delivery barrier; nano drug delivery system; research progress

近年来，肺部疾病的发病率在世界范围内呈现逐年递增态势。尤其是2019年底，新型冠状病毒感染（COVID-19）突然暴发并席卷全球，对世界各国造成沉重打击[1]。此外，慢性呼吸道疾病威胁着全球10亿人，是造成非自然死亡的重要原因[2]。因此，亟待提供一种安全且有效的方法，实现肺部疾病的高效治疗。其中，肺部吸入给药备受关注。相比于其他给药方式，肺部吸入给药具有区域浓度高、患者依从性好和生物利用度高等优势。然而，肺部吸入给药的吸收机制更为复杂，并且呼吸道具有完善的防御机制，在抵御外来有害物质的同时还对吸入的药物颗粒有显著的屏障作用，从而影响药物的生物利用度、药效和持续作用时间[3—4]。

纳米技术的蓬勃发展为克服肺部递药屏障、实现肺部疾病的高效治疗提供了契机。将药物包封在可吸入纳米载体中，经吸入方式进入肺部，不仅可有效控制药物在肺内病灶部位释放，还可保护不稳

收稿日期：2023-09-19
基金项目：国家自然科学基金青年科学基金项目（82001955）、中华中医药学会青年人才托举工程项目（2022-QNRC2-A04）、河南省科技研发计划联合基金（优势学科培育类）项目（222301420063）
作者简介：李广宝（2000—），男，硕士研究生，专业方向：从事中药纳米制剂。
通信作者：庞　鑫（1988—），女，博士，特聘教授，从事中药纳米制剂的研究。
E-mail：pangxin116@163.com

定的生物制剂免受肺内微环境的快速降解[5]。相比于游离药物来讲，基于纳米载体包封后的药物具有稳定性强、药物半衰期长和生物利用度高等特点[6—7]，在治疗哮喘、肺癌、COVID-19、呼吸道感染、急性肺损伤、肺纤维化及其他疾病方面显示了广阔的应用前景。

本文详细阐述了肺部吸入给药的生物屏障，并归纳了用于肺部吸入给药的纳米药物递送系统，以期为肺部吸入制剂的研发提供参考。

1　肺部吸入给药的屏障

肺部因表面积大、酶活性低等特性在吸入给药方面颇具优势[8]。但目前临床用药仍以口服和静脉注射为主，究其原因是呼吸系统具有完善的防御机制，阻碍了药物的吸收。

对于难溶性药物颗粒，基于纤毛运动的清除机制和肺部巨噬细胞的吞噬作用是阻碍药物吸收的2条主要防线[9]。在传导气道区域中，纤毛上皮顶部的最上层是几微米厚的黏液层，主要由水凝胶、黏蛋白、糖蛋白、脂质和盐等成分组成，表面覆有活性物质[10—11]。当吸入的药物颗粒到达该层后，会被黏液层捕获，此时纤毛细胞运动产生的推进作用将配合黏液将药物输送到喉部排出[12]。肺巨噬细胞主要来源于骨髓产生的单核细胞，具有黏附、变形、迁移和吞噬等生理特征，广泛分布于肺血管、肺泡及间质等组织中。巨噬细胞在识别到外来异物后，会将其吞噬并迁移到呼吸道，在黏膜纤毛的作用下排出体外[8]。一般来说，巨噬细胞的吞噬速度远慢于黏液 - 纤毛的清除速率[13]。并且，大粒径（>5 μm）的药物颗粒主要通过纤毛运动排出体外；到达肺泡区的小粒径（<5 μm）颗粒则可能被巨噬细胞吞噬，其中粒径为1.5 ～ 3 μm的药物颗粒最易被巨噬细胞吞噬。

对于可溶性药物颗粒，其吸收屏障主要由衬于肺上皮细胞的黏液与衬于肺泡表面的表面活性物质构成。表面活性物质主要由肺泡Ⅱ型上皮细胞合成并分泌，主要成分包括磷脂（约80%）、中性脂质（约10%）和表面活性蛋白[14]。其中的脂质和表面活性蛋白会与纳米载体相互作用，形成络合物，从而导致药物性质发生改变。

如何有效克服肺部吸入给药屏障，实现高效的疾病治疗是目前亟待解决的难题。

2　纳米载体

传统的吸入制剂难以透过肺部防御屏障，很大程度上降低了药物疗效。基于纳米载体的药物凭借小尺寸和载体表面特定的受体，可有效避开肺部的防御机制，不仅能保持药效，还能延长肺内滞留时间，实现长效治疗。目前，用于肺部吸入给药的常见纳米载体有脂质体、聚合物纳米胶束、纳米乳、固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles，SLN）、纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers，NLC）等。这些纳米载体的结构如图1所示。

2.1　脂质体

脂质体一般由胆固醇和磷脂组成，具有双分子层结构。将脂质体药物制成粉雾剂后，可提高药物的溶解度和疗效，尤其在恶性肿瘤治疗方面具有广泛的应用。ZHANG等[15]开发了一种用于治疗肺癌的吸入用姜黄素脂质体。结果显示，高浓度（50 μmol/L）姜黄素脂质体对人肺腺癌细胞（A549细胞）的抑制能力显著高于相同浓度的游离姜黄素和吉西他滨。此外，吉非替尼[16]、索拉非尼[17]、阿法替尼[18]、美乐托宁[19]、吡非尼酮[20]等均能以脂质体为载体，制成粉雾剂，以吸入方式给药，用于治疗肺癌。

以脂质体为载体的药物在治疗哮喘、呼吸道感染，预防高原肺水肿等肺部疾病方面也有较深入的应用研究。HONMANE等[21]制备了负载硫酸沙丁胺醇的脂质体粉雾剂。该制品的体外药物释放时间长达14 h，有望替代传统疗法治疗哮喘和呼吸道疾病。黄粤琪等[22]将制备的西地那非脂质体经气管喷入小鼠肺部，试验结果证明基于脂质体的药物能有效预防高原肺水肿。此外，瑞德西韦脂质体[23]、利巴韦林脂质体[24]经肺部吸入给药后均表现出显著的抗病毒作用。YE等[25]研发的吸入用克拉霉素脂质体也具有良好的呼吸道感染治疗效果。

另外，脂质纳米颗粒（lipid nanoparticles，LNP）在治疗肺部疾病中表现出优越的效果。通常，LNP由可电离的阳离子脂质、聚乙二醇 - 脂质、胆固醇及其

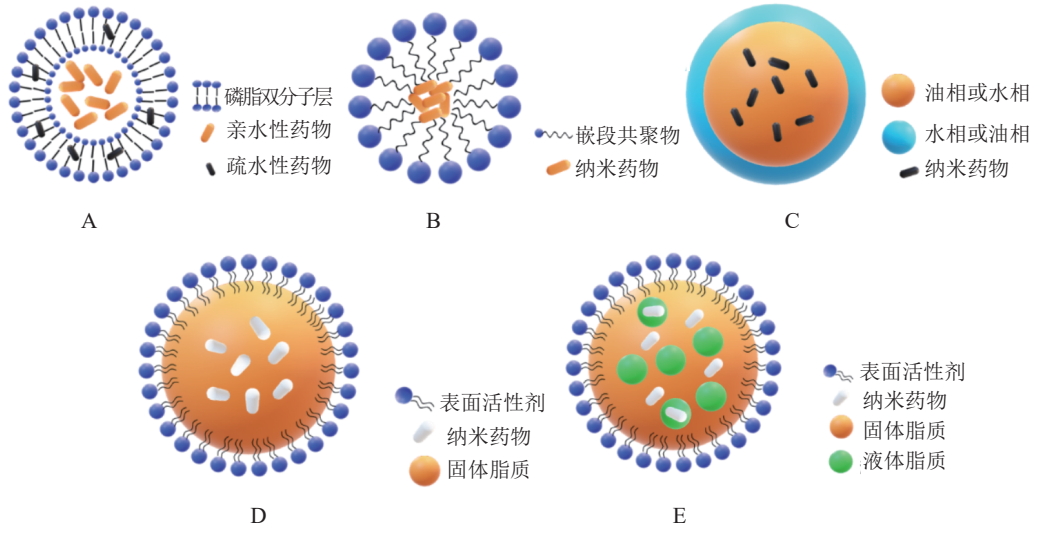


图 1 脂质体（A）、聚合物纳米胶束（B）、纳米乳（C）、SLN（D）和 NLC（E）的示意图

Fig.1 Schematic Diagrams of Liposomes (A), Polymeric Nanomicelles (B), Nanoemulsions (C), SLN (D) and NLC (E)

他脂质组成，可作为递送载体将包裹的小分子药物、核酸药物（如 mRNA、siRNA）等递送到目标部位。例如，LOKUGAMAGE 等[26]优化了 LNP 的组成、组分间物质的量比和结构，成功以雾化吸入的形式将 RNA 递送到肺部治疗肺部感染，效果显著。

目前脂质体是肺部吸入给药领域中应用最广泛的载体，对多种疾病均发挥了较好的疗效。这主要得益于其成熟的制备工艺、良好的生物安全性，以及无论是亲水性药物还是疏水性药物均能高效搭载等特点。表 1 汇总了目前用于肺部吸入给药的脂质体制剂应用情况。为进一步增强药物对疾病的靶向性、提高药物在疾病部位的浓度，用特定的靶标分子修饰脂质体将是未来潜力巨大的研究方向之一。

2.2 聚合物纳米胶束

聚合物纳米胶束是由两亲性嵌段共聚物组成的纳米载体，通常具有球形结构[27]。长期以来，聚合物纳米胶束被用于各种给药途径，在肺部吸入给药方面也前景广阔。

KIM 等[28]合成了聚酰胺 - 胺 [poly(amidoamine)，PAMAM] 和胆固醇（cholesterol，Chol）的偶联物（PAM-Chol），并用作载体共负载血红素加氧酶（heme oxygenase，HO）-1 基因（*HO*-1）和白藜芦醇（resveratrol，Res），制备了 *HO*-1/PAMAM-Chol/Res 复合物，最后考察了该复合物吸入给药治疗急性肺

表 1 脂质体在肺部吸入给药中的应用

Tab.1 Application of Liposomes in Pulmonary Inhalation Administration

制品名称	粒径 /nm	ζ 电位 /mV	包封率 /%	脂质体成分	应用	参考文献
姜黄素脂质体	100	—	89	大豆磷脂、胆固醇	治疗肺癌	[15]
吉非替尼脂质体	80.0	—	98	大豆磷脂、胆固醇	治疗肺癌	[16]
甲苯磺酸索拉非尼脂质体	111.15	- 29.87	93	磷脂酰胆碱、胆固醇	治疗肺癌	[17]
阿法替尼脂质体	181.2	9.65	75	—	治疗肺癌	[18]
美乐托宁脂质体	65.15	- 14.20	98	大豆磷脂、胆固醇	治疗肺癌	[19]
吡非尼酮脂质体	211.8	42.20	98	1,2- 二棕榈酰 -sn- 甘油 -3- 磷脂酰胆碱、胆固醇	治疗肺癌	[20]
硫酸沙丁胺醇脂质体	167.2	9.74	81	大豆磷脂酰胆碱、胆固醇	治疗哮喘	[21]
西地那非脂质体	116.97	- 30.93	100	蛋黄卵磷脂、胆固醇	预防高原肺水肿	[22]
瑞德西韦脂质体	113.6	—	80	二棕榈酰磷脂酰胆碱、胆固醇	抗病毒	[23]
利巴韦林脂质体	161.5	- 42.6	65	大豆卵磷脂、脱氧胆酸钠	抗病毒	[24]
克拉霉素脂质体	196.5	—	92	大豆磷脂酰胆碱、胆固醇	治疗呼吸道感染	[25]

损伤（acute lung injury，ALI）的效果。结果显示，在脂多糖诱导的巨噬细胞（RAW264.7 细胞）中，负载 Res 的 PAMAM-Chol（PAMAM-Chol/Res）可显著降低细胞因子白介素 -1β（IL-1β）的水平；负载 *HO*-1 的 PAMAM-Chol 也能降低 RAW264.7 细胞中的 IL-1β 水平；而与前两者相比，*HO*-1/PAMAM-Chol/Res 复合物对 IL-1β、肿瘤坏死因子 -α（TNF-α）和 IL-6 的抑制效果更显著，抗炎作用更强。以上结果说明，聚合物纳米胶束是亲水性药物和疏水性药物的优良递送载体，有望用于吸入给药。

紫杉醇（paclitaxel，PTX）作为抗肿瘤药，经聚合物纳米胶束包裹后，可通过吸入给药递送至肺部，用于高效治疗肺癌。WANG 等 [29] 设计了一种基质金属蛋白酶 2/9（matrix metalloproteinase 2/9，MMP 2/9）触发释药的 GPLGIAGQ-NH_2 肽修饰的 Pluronic P123 胶束（PG-SG-PTX）。该制品对 A549 细胞的细胞毒性［IC_{50} 为（140.3±13.6）ng/mL］显著高于载 PTX 的 Pluronic P123 胶束［IC_{50} 为（371.2±34.5）ng/mL］。这是因为在肿瘤细胞内高度表达的 MMP 2/9 可触发 PG-SG-PTX 的释药，增强递送 PTX 的靶向性，提高了药物的生物利用率。REZAZADEH 等 [30] 也制备了负载 PTX 的新型混合聚合物胶束，用于肺部递送。体外细胞毒性试验表明，在给药剂量高于 1 μg/mL 时，该混合胶束对 A549 细胞表现出明显的细胞毒性。以上结果说明胶束形式的肺部药物递送系统有望用于肺癌的治疗。

2.3 纳米乳

纳米乳可提高药物稳定性和生物利用度 [31]。ARBAIN 等 [32] 以棕榈油 / 蓖麻油酸为油相，制备了负载槲皮素的球形纳米乳，用于治疗肺癌。该槲皮素纳米乳具有高药物包封率（约 100%）和良好的相分离稳定性。体外释放研究表明，该纳米乳中的槲皮素可持续释放 48 h；细胞毒性研究表明，该纳米乳对 A549 细胞具有抑制作用（IC_{50} 为 300 μg/mL），但却不影响正常细胞生长增殖。上述结果提示纳米乳可用于肺部递送槲皮素等难溶性分子。此外，基于纳米乳的配方特点，还可制备复乳型制剂用于递送亲水性药物。

纳米药物递送系统经吸入给药后，可穿过呼吸屏障通过全身循环到达第二器官 [33]。因此，纳米乳被吸入人体后，除治疗肺部疾病之外，还可用于其他疾病，如心脏病的治疗。QIN 等 [33] 以全氟溴辛烷为载体材料，制备了负载色素上皮衍生因子（pigment epithelium derived factor，PEDF）的全氟化碳纳米乳剂用于治疗心脏病。研究显示，未观察到该纳米乳对大鼠肺泡上皮细胞和心肌细胞有明显毒性，提示其体内安全性良好。体内试验结果表明，该纳米乳吸入给药后可成功将蛋白质输送到大鼠的心肌组织，并减少急性心肌梗死引起的缺血性心肌损伤。以上结果表明，吸入型纳米乳是一种能将蛋白质类药物递送至心脏部位以治疗相关疾病的新型载药平台。

2.4 固体脂质纳米粒（SLN）

自 20 世纪 90 年代被开发以来，SLN 即被视为脂质体、乳剂、聚合物纳米颗粒的替代药物递送系统 [34]。生物相容性固体脂质和表面活性剂是 SLN 的重要组成部分，会影响 SLN 的粒径、ζ 电位、形态，以及药物的包封率和稳定性，在 SLN 的形成过程中起关键作用 [35]。SLN 无毒性、生物相容性良好，可改善药物的治疗效果，被广泛用于肺部吸入给药的研究 [36]，尤其在改善抗菌药的抗菌作用、治疗 COVID-19 和肺癌方面的应用较多。

随着耐药菌的不断出现，传统的抗菌药治疗逐渐呈现“力有不逮”之势。因此，迫切需要开发出新型的抗菌药物以达到治疗耐药菌感染的目的。RODENAK-KLADNIEW 等 [37] 以广谱氟喹诺酮类抗菌药氧氟沙星（ofloxacin，OFX）为 API，将壳聚糖（chitosan，CHI）和丁香酚（eugenol，EU）掺入脂质基质中，制备成杂化 SLN，并命名为 SLN/CHI/EU-OFX。其中，CHI 涂层的屏障作用和 EU 与 OFX 之间可能存在的弱相互作用延缓了 OFX 的释放，可达到缓释的效果。抗菌试验结果表明，SLN/CHI/EU-OFX 对铜绿假单胞菌和金黄色葡萄球菌的抗菌能力分别是游离 OFX 的 6 和 16 倍。细胞毒性试验结果显示，在高质量浓度（3.0 μg/mL）下，SLN 制剂仍未表现出明显毒性。最后，小鼠体内试验结果显示，

SLN/CHI/EU-OFX 到达肺部后释出的 OFX 量高于最低抑菌浓度，但低于产生细胞损伤的毒性浓度，说明 SLN/CHI/EU-OFX 适用于治疗金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌感染，是一种有前途的吸入治疗系统。

TULBAH 等[38]开发了一种法匹拉韦 SLN 雾化制剂，对严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型表现出良好的抗病毒活性（IC_{50} 值为 29.9 μg/mL）。ROSIÈRE 等[39]成功合成了聚乙二醇和壳聚糖衍生物的叶酸接枝共聚物，并将其修饰在负载 PTX 的 SLN 表面。小鼠非侵入性吸入给予该纳米药物递送系统后，PTX 在肺部暴露时间可达 6 h，且具有显著的局部治疗效果。

2.5 纳米结构脂质载体（NLC）

组成 SLN 的固体脂质会形成较完整的晶格，导致其药物装载能力有限。20 世纪末，研究人员开发出基于 SLN 结构改良的 NLC[40]。在 SLN 的处方中加入不相溶的液体脂质，用以限制脂质基质的再结晶行为，可在一定程度上冲击 SLN 基质的有序晶体结构，所得的 NLC 载药量增加，并且药物释放的灵活性提高[41—42]。NLC 在改善非小细胞肺癌的疗效和治疗支气管扩张方面的研究较多。

肺腺癌是非小细胞肺癌的一种。目前，通过催化 Fenton 反应诱导肿瘤细胞“铁死亡”已成为治疗肺腺癌的一种极具前景的策略。但 Fenton 反应在体内的治疗效果并不理想，诸如细胞内抗氧化能力强、肺部药物累积量不足等因素均会限制“铁死亡”的诱导效果。为解决这一问题，WANG 等[43]开发了一种以装载二茂铁（ferrocene，FC）和氟伐他汀（fluvastatin，F）的阳离子 NLC 为核心，明胶和谷氨酸组成的蛋白冠（protein corona，PC）为表面吸附层的纳米反应器［FC-NLC(F)@PC］。以雾化吸入方式将 FC-NLC(F)@PC 给予原位肺腺癌模型小鼠后，可增加小鼠肺部病灶部位的药物蓄积量和脂质过氧化产物水平，增强了 Fenton 反应诱导“铁死亡”的效果。此外，PATEL 等[44]研发的塞来昔布（celecoxib，CXB）NLC，可通过吸入给药递送至小鼠肺部，联合静脉注射多西他赛可用于治疗非小细胞癌症。

囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）是一种遗传性疾病，由囊性纤维化跨膜受体（cystic fibrosis transmembrane conductance regulator，CFTR）基因突变引起，主要发病器官在肺部，可诱发支气管扩张。GARBUZENKO 等[45]制备了负载鲁玛卡托和依伐卡托的 NLC，通过吸入给予小鼠治疗 CF。结果显示，NLC 负载的药物能恢复 CFTR 蛋白的表达和功能，有效治疗 CF。此外，非囊性纤维化支气管扩张症（non-cystic fibrosis bronchiectasis，NCFB）也是一种严重威胁患者生命健康的慢性呼吸道疾病，特点是支气管永久性和异常性扩张。为探究新型治疗策略对 NCFB 的疗效，ALMURSHEDI 等[46]合成了装载环丙沙星（ciprofloxacin，CIP）的 NLC，并将其制成粉雾剂。体外研究表明，CIP-NLC 的微细粒子分数以及到达目标部位的剂量都较高，可在肺部达到足够的药物沉积量。

2.6 其他载体

除上述纳米载体外，近年来，多种新型纳米载体也被用于吸入给药研究。例如：POPOWSKI 等[47]研发了室温下稳定的、可吸入给药的肺源性细胞外囊泡或外泌体负载 mRNA 和蛋白质药物的递送系统，具有靶向性好、稳定性强等优点；ZHANG 等[48]将 PTX 脂质体高效内化到细菌中，可通过吸入给药治疗肺癌；ZHANG 等[49]将含有人血管紧张素转换酶 2 的基因工程化人胚肾细胞（HEK 293T 细胞）与透明质酸混合，开发出一种吸入型纳米捕获器来抑制病毒感染。总体来说，基于纳米载体的药物经吸入给药用于治疗肺部疾病乃至全身疾病的研究方兴未艾。

3 结语与展望

由于优良的安全性和无痛特点，吸入给药治疗疾病具有广阔的发展前景。近几十年来，随着纳米技术不断进步，以及纳米材料在各方面呈现出的特殊性质，纳米药物递送系统在肺部吸入给药中表现出越来越多的优越性。但目前真正应用于临床治疗的纳米药物递送系统依旧十分有限，其原因可能如下。①纳米药物递送系统的制备过程较为复杂，成本较高。②纳米药物递送系统的安全性有待确认，特别是构成纳米载体的物质，如脂质、表面活性剂

等在体内的代谢机制并没有研究透彻。虽然目前的研究尚未发现其对人体有明显的危害，但仍可能存在潜在的急性或慢性毒性。③经修饰或功能化的纳米药物递送系统能避免肺部清除，达到在肺部长时间聚集的效果，但长期用药可能会使大量纳米颗粒在肺部长期停留，对人体健康形成严重的安全隐患。因此，亟待突破技术壁垒，开发一种安全、有效、快速、靶向、无毒的吸入用纳米药物递送系统，用于肺部乃至全身疾病的治疗，以造福人类健康。

参考文献：

[1] 杨丽君 , 郑静晨 , 黄　钢 , 等. 我国突发公共卫生事件应急救援体系建设研究 [J]. 中国工程科学 , 2021, **23**(5): 9-17.

[2] SIDDHARTHAN T, GRIGSBY M, MORGAN B, *et al*. Prevalence of chronic respiratory disease in urban and rural Uganda [J]. *Bull World Health Organ*, 2019, **97**(5): 318-327.

[3] LIU Q Y, GUAN J, QIN L, *et al*. Physicochemical properties affecting the fate of nanoparticles in pulmonary drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2020, **25**(1): 150-159.

[4] MURGIA X, LORETZ B, HARTWIG O, *et al*. The role of mucus on drug transport and its potential to affect therapeutic outcomes [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, **124**: 82-97.

[5] JOSHI N. Can nanotechnology hit the spot in aerosol-based drug delivery for lung disorders? [J]. *Ther Deliv*, 2018, **9**(4): 233-236.

[6] PONTES J F, GRENHA A. Multifunctional nanocarriers for lung drug delivery [J]. *Nanomaterials* (Basel), 2020, **10**(2): 183.

[7] DOROUDIAN M, O' NEILL A, MAC LOUGHLIN R, *et al*. Nanotechnology in pulmonary medicine [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, **56**: 85-92.

[8] YUE P F, ZHOU W P, HUANG G T, *et al*. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system: advance and challenge [J]. *Drug Deliv*, 2022, **29**(1): 637-651.

[9] JANSSEN W J, STEFANSKI A L, BOCHNER B S, *et al*. Control of lung defence by mucins and macrophages: ancient defence mechanisms with modern functions [J]. *Eur Respir J*, 2016, **48**(4): 1201-1214.

[10] KIRCH J, GUENTHER M, DOSHI N, *et al*. Mucociliary clearance of micro- and nanoparticles is independent of size, shape and charge—an *ex vivo* and in silico approach [J]. *J Control Release*, 2012, **159**(1): 128-134.

[11] M VANAKI S, HOLMES D, SAHA S C, *et al*. Muco-ciliary clearance: a review of modelling techniques [J]. *J Biomech*, 2020, **99**: 109578.

[12] ANTUNES M B, COHEN N A. Mucociliary clearance—a critical upper airway host defense mechanism and methods of assessment [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2007, **7**(1): 5-10.

[13] 黄　凯 , 张继胜 , 阙琳玲 , 等. 吸入制剂肺部沉积的机制和影响因素研究进展 [J]. 中国医院药学杂志 , 2022, **42**(2): 211-214.

[14] PEREZ-GIL J, WEAVER T E. Pulmonary surfactant pathophysiology: current models and open questions [J]. *Physiology* (Bethesda), 2010, **25**(3): 132-141.

[15] ZHANG T T, CHEN Y M, GE Y Y, *et al*. Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, **8**(3): 440-448.

[16] 张桐桐. 治疗原发性肺癌的肺吸入吉非替尼纳米制剂及姜黄素脂质体粉雾剂的研究 [D]. 合肥 : 安徽医科大学硕士学位论文 , 2018.

[17] PATEL K, BOTHIRAJA C, MALI A, *et al*. Investigation of sorafenib tosylate loaded liposomal dry powder inhaler for the treatment of non-small cell lung cancer [J]. *Part Sci Technol*, 2021, **39**(8): 990-999.

[18] VANZA J D, SHAH D M, PATEL R B, *et al*. Afatinib liposomal dry powder inhaler: targeted pulmonary delivery of EGFR inhibitor for the management of lung cancer [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2022, **74**: 103506.

[19] 张萌萌 , 李　淼 , 葛媛媛 , 等. 治疗原发性肺癌的美乐托宁脂质体粉雾剂研究 [J]. 药学学报 , 2019, **54**(3): 555-564.

[20] PARVATHANENI V, KULKARNI N S, SHUKLA S K, *et al*. Systematic development and optimization of inhalable pirfenidone liposomes for non-small cell lung cancer treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 206.

[21] HONMANE S, HAJARE A, MORE H, *et al*. Lung delivery of nanoliposomal salbutamol sulphate dry powder inhalation for facilitated asthma therapy [J]. *J Liposome Res*, 2018, **29**(4): 332-342.

[22] 黄粤琪 , 陈　婷 , 王婉梅 , 等. 西地那非脂质体的制备及其肺部给药预防高原肺水肿的作用 [J]. 药学学报 , 2021, **56**(10): 2658-2668.

[23] 赵　笛 , 李菁菁 , 张　凯 , 等. 吸入用瑞德西韦脂质体的制备及其体外评价 [J]. 中国药科大学学报 , 2021, **52**(5): 547-554.

[24] 方夏琴 , 檀华进 , 谭晓川 , 等. 利巴韦林脂质体吸入粉雾剂的研制与初步评价 [J]. 药学实践杂志 , 2020, **38**(6): 539-542.

[25] YE T T, YU J Q, LUO Q H, *et al*. Inhalable clarithromycin

liposomal dry powders using ultrasonic spray freeze drying [J]. *Powder Technol*, 2017, **305**: 63-70.

[26] LOKUGAMAGE M P, VANOVER D, BEYERSDORF J, *et al*. Optimization of lipid nanoparticles for the delivery of nebulized therapeutic mRNA to the lungs [J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, **5**(9): 1059-1068.

[27] GROTZ E, TATEOSIAN N, SALGUEIRO J, *et al*. Pulmonary delivery of rifampicin-loaded soluplus micelles against mycobacterium tuberculosis [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2019, **53**: 101170.

[28] KIM G, PIAO C, OH J, *et al*. Self-assembled polymeric micelles for combined delivery of anti-inflammatory gene and drug to the lungs by inhalation [J]. *Nanoscale*, 2018, **10**(18): 8503-8514.

[29] WANG X F, CHEN Q Y, ZHANG X Y, *et al*. Matrix metalloproteinase 2/9-triggered-release micelles for inhaled drug delivery to treat lung cancer: preparation and *in vitro*/*in vivo* studies [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 4641-4659.

[30] REZAZADEH M, DAVATSAZ Z, EMAMI J, *et al*. Preparation and characterization of spray-dried inhalable powders containing polymeric micelles for pulmonary delivery of paclitaxel in lung cancer [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, **21**(1s): 200s-214s.

[31] SUN H M, LUO D L, ZHENG S Q, *et al*. Antimicrobial behavior and mechanism of clove oil nanoemulsion [J]. *J Food Sci Technol*, 2022, **59**(5): 1939-1947.

[32] ARBAIN N H, SALIM N, MASOUMI H R F, *et al*. *In vitro* evaluation of the inhalable quercetin loaded nanoemulsion for pulmonary delivery [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, **9**(2): 497-507.

[33] QIN X C, ZHOU Y Q, WANG Y Z, *et al*. Preparation and characterization of protein-loaded PFC nanoemulsions for the treatment of heart diseases by pulmonary administration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2021, **158**: 105690.

[34] KHAIRNAR S V, PAGARE P, THAKRE A, *et al*. Review on the scale-up methods for the preparation of solid lipid nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(9): 1886.

[35] XU W, DENG Z Y, XIANG Y F, *et al*. Preparation, characterization and pharmacokinetics of tolfenamic acid-loaded solid lipid nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(9): 1929.

[36] 王 敏, 杨中澜, 周莉莉, 等. 固体脂质纳米粒吸入粉雾剂的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2022, **31**(6): 567-572.

[37] RODENAK-KLADNIEW B, SCIOLI MONTOTO S, SBARAGLINI M L, *et al*. Hybrid ofloxacin/eugenol co-loaded solid lipid nanoparticles with enhanced and targetable antimicrobial properties [J]. *Int J Pharm*, 2019, **569**: 118575.

[38] TULBAH A S, LEE W H. Physicochemical characteristics and *in vitro* toxicity/anti-SARS-CoV-2 activity of favipiravir solid lipid nanoparticles (SLNs) [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, **14**(10): 1059.

[39] ROSIÈRE R, VAN WOENSEL M, GELBCKE M, *et al*. New folate-grafted chitosan derivative to improve delivery of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles for lung tumor therapy by inhalation [J]. *Mol Pharm*, 2018, **15**(3): 899-910.

[40] GOMAA E, FATHI H A, EISSA N G, *et al*. Methods for preparation of nanostructured lipid carriers [J]. *Methods*, 2022, **199**: 3-8.

[41] KHOSA A, REDDI S, SAHA R N. Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, **103**: 598-613.

[42] 金玉琼, 裘 渊, 曹 坤, 等. 肺部吸入纳米药物递送系统治疗肺癌的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2018, **49**(12): 1644-1652.

[43] WANG W H, FU F Q, HUANG Z W, *et al*. Inhalable biomimetic protein corona-mediated nanoreactor for self-amplified lung adenocarcinoma ferroptosis therapy [J]. *ACS Nano*, 2022, **16**(5): 8370-8387.

[44] PATEL A R, CHOUGULE M B, I T, *et al*. Efficacy of aerosolized celecoxib encapsulated nanostructured lipid carrier in non-small cell lung cancer in combination with docetaxel [J]. *Pharm Res*, 2013, **30**(5): 1435-1446.

[45] GARBUZENKO O B, KBAH N, KUZMOV A, *et al*. Inhalation treatment of cystic fibrosis with lumacaftor and ivacaftor co-delivered by nanostructured lipid carriers [J]. *J Control Release*, 2019, **296**: 225-231.

[46] ALMURSHEDI A S, ALJUNAIDEL H A, ALDOSARI B N, *et al*. Development of inhalable nanostructured lipid carriers for ciprofloxacin for noncystic fibrosis bronchiectasis treatment [J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, **16**: 2405-2417.

[47] POPOWSKI K D, MOATTI A, SCULL G, *et al*. Inhalable dry powder mRNA vaccines based on extracellular vesicles [J]. *Matter*, 2022, **5**(9): 2960-2974.

[48] ZHANG M M, LI M, DU L N, *et al*. Paclitaxel-in-liposome-in-bacteria for inhalation treatment of primary lung cancer [J]. *Int J Pharm*, 2020, **578**: 119177.

[49] ZHANG H, ZHU W J, JIN Q T, *et al*. Inhalable nanocatchers for SARS-CoV-2 inhibition [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(29): e2102957118.