专论与综述

siRNA 药物纳米递送系统在呼吸系统疾病肺靶向治疗中的研究进展

王佳慧，顾丰华 *

（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：小干扰 RNA（siRNA）作为一种可编程的基因沉默药物，能通过 RNA 干扰机制特异性下调致病基因表达，在呼吸系统疾病精准治疗中展现出巨大潜力。近年来，针对呼吸系统疾病关键靶点的 siRNA 已在肺癌、哮喘、COPD 及特发性肺纤维化等疾病模型中显示出良好的治疗前景。然而，裸 siRNA 存在体内稳定性差、易被核酸酶降解、跨膜转运效率低、难以穿透肺部黏液屏障、内体逃逸不足等问题，严重限制了临床转化。因此，脂质纳米颗粒、聚合物纳米粒、病毒载体、无机纳米材料及外泌体等多种纳米递送系统被用于 siRNA 在肺部病灶的高效递送。该文围绕“疾病—siRNA 靶点—递送系统”这一主线，系统综述了呼吸系统疾病中代表性 siRNA 药物纳米递送系统的研究进展，重点分析了不同纳米载体在循环稳定性、肺部靶向性、黏液穿透、细胞摄取和内体逃逸等方面对 siRNA 递送效率的影响，并总结了被动靶向、配体修饰、环境响应及仿生修饰等优化策略，为 siRNA 药物在呼吸系统疾病肺靶向治疗中的进一步研究与临床转化提供参考。

关键词：小干扰 RNA；纳米递送系统；肺部靶向；呼吸系统疾病；基因沉默；研究进展

中图分类号：R944.9；Q782　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)05-0499-09

引用：王佳慧, 顾丰华. siRNA药物纳米递送系统在呼吸系统疾病肺靶向治疗中的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(5): 499-507. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.05.001

Research Progress of Nanodelivery Systems for siRNA Drugs in Lung-targeted Therapy of Respiratory Diseases

WANG Jiahui, GU Fenghua*

(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: Small interfering RNA (siRNA) is a programmable gene-silencing therapeutic agent that can specifically downregulate the expression of pathogenic genes through the RNA interference mechanism, thereby exhibiting significant potential in precision therapy for respiratory diseases. In recent years, siRNA agents targeting key pathogenic genes in respiratory diseases have shown promising therapeutic efficacy in disease models such as lung cancer, asthma, COPD, and idiopathic pulmonary fibrosis. However, naked siRNA suffers from several limitations, including poor *in vivo* stability, high susceptibility to nuclease degradation, low transmembrane delivery efficiency, difficulty in penetrating the pulmonary mucus barrier, and inadequate endosomal escape capability, which severely hinder its clinical translation. To address these challenges, various nanoscale delivery systems, including lipid nanoparticles, polymeric nanoparticles, viral vectors, inorganic nanomaterials, and exosomes, have been developed for the efficient delivery of siRNA to pulmonary lesions. Centered on the “disease − siRNA target − delivery system” framework, this review systematically summarizes the research progress of representative siRNA-based nanoscale delivery systems for respiratory diseases. It critically examines how different nanocarriers influence siRNA delivery efficiency with respect to systemic circulation stability, pulmonary targeting, mucus penetration, cellular uptake, and endosomal escape. Furthermore, it outlines optimization strategies such as passive targeting, ligand modification, stimuli-responsiveness, and biomimetic modification, aiming to provide a reference for further research and clinical translation of siRNA therapeutics for lung-targeted treatment of respiratory diseases.

Key Words: small interfering RNA; nanodelivery system; lung targeting; respiratory disease; gene silencing; research progress

COPD、哮喘和特发性肺纤维化（idiopathic pulmonary fibrosis，IPF）等呼吸系统疾病已成为全球公共卫生领域的重大挑战[1]。随着环境污染加剧、人口老龄化加快以及呼吸道病毒传播频发，该类疾病的发病率和死亡率持续上升，迫切需要开发高效、安全的治疗策略[2]。临床实践中，大量患者因系统给药导致的非靶向毒性、长期用药诱发的耐药性及疾病相关基因异常表达的不可逆性，面临着疗效不佳的困境[3]。因此，能直接从基因表达水平干预致病通路的siRNA药物，正在成为呼吸系统疾病精准治疗的重要研究方向[4-6]。

siRNA通过结合RNA诱导沉默复合物（RNA-induced silencing complex，RISC），使RISC能识别并水解目标mRNA，实现高特异性转录后基因沉默[7]。由于具有靶点选择几乎不受限制、可定制化设计及快速开发多靶点联合治疗方案等优势，siRNA已成为呼吸系统疾病精准治疗的重要候选药物。近年来，针对不同呼吸系统疾病关键分子靶点的siRNA药物不断涌现。例如，siEGFR、siKRAS及siPD-L1可在肺癌治疗中沉默驱动基因或免疫逃逸相关分子[8-10]；在哮喘和COPD治疗过程中，siSTAT6、siIL-4/siIL-13及siPAD4可用于抑制Th2型炎症反应或中性粒细胞相关病理损伤[11-13]；siTGF-β1、siIL-11等可干预肺纤维化信号通路[14-15]。这些研究表明，siRNA是呼吸系统疾病肺靶向治疗中的核心治疗要素。

然而，siRNA药物在血液和呼吸道黏液中易被核酸酶降解，细胞摄取效率低且难以穿透细胞膜抵达肺部深层组织[5]。当前，siRNA治疗的核心瓶颈在于系统稳定性不足和靶向递送效率有限[7]。因此，如何将特定siRNA稳定、高效且安全地递送至肺部病灶，已成为推动其临床转化的关键问题。

近年来，纳米递药系统的快速发展为siRNA药物的肺部靶向治疗提供了创新性解决路径。通过设计具有可控粒径分布和表面修饰能力、能响应肺部病灶微环境的纳米载体，研究者可实现药物在病灶局部“定点、定时、定量”释放，从而显著提升药物的肺部沉积效率与对病灶的选择性[16-17]。

本文围绕“特定siRNA靶点如何借助纳米递送系统实现肺靶向治疗”这一逻辑展开，系统梳理了siRNA药物在呼吸系统疾病中的代表性靶点、递送系统、优化策略及应用前景，总结了各类siRNA纳米递送系统的优势与挑战，评估其在临床转化中的可行性和潜在瓶颈，以期为后续研究和临床转化提供参考。

1　肺部siRNA治疗概述

1.1　siRNA的基本作用原理

siRNA是一类由21～23个核苷酸组成的双链RNA，可在细胞质内与Argonaute蛋白结合形成RISC，随后识别与siRNA反义链互补的靶mRNA并促进其降解，下调目标蛋白表达，从而实现特异性基因沉默[8]。与传统小分子药物主要作用于蛋白活性位点不同，siRNA可直接从mRNA层面下调致病蛋白表达，因此在“不可成药”靶点、突变驱动基因及多通路联合干预方面具有独特优势[15]。

1.2　呼吸系统疾病中的siRNA代表性靶点

呼吸系统疾病的病理过程通常较复杂，涉及炎症、免疫调控、纤维化及肿瘤细胞增殖等，为siRNA药物提供了丰富的干预位点。

在肺癌中，EGFR异常激活、*KRAS*突变及PD-L1介导的免疫逃逸是常见致病机制。相应地，siEGFR可抑制EGFR相关增殖信号，siPD-L1则可降低肿瘤细胞的免疫抑制能力[10]，si*KRAS*可沉默突变驱动基因[8]。

在哮喘和COPD中，IL-4、IL-13、信号转导及转录激活因子6（signal transduction and activator of transcription 6，STAT6）及肽酰基精氨酸脱亚氨酶4（peptidyl arginine deiminase 4，PAD4）等与Th2型炎症反应、气道高反应性及中性粒细胞胞外诱捕网（neutrophil extracellular trap，NET）形成密切相关。因此，siIL-4、siIL-13[11]、siSTAT6[18]及siPAD4均被用于相关疾病模型研究[19]。

在IPF中，转化生长因子β1（transforming

收稿日期：2025-07-09

作者简介：王佳慧，硕士研究生，专业方向：呼吸系统疾病药物评价。

通信作者：顾丰华，硕士生导师，副教授，从事呼吸系统疾病药物的评价和研究。

growth factor β 1，TGF-β1）、结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF）、胶原蛋白相关分子及 IL-11 等与成纤维细胞活化、上皮 - 间质转化（epithelial-mesenchymal transition，EMT）和细胞外基质沉积密切相关。因而，siTGF-β1[20] 与 siIL-11[21] 已成为较有代表性的抗纤维化 siRNA 候选分子。

由此可见，siRNA 能针对疾病进展中的核心分子开展高度特异性靶向设计，为不同类型肺部疾病的精准治疗提供新的干预思路。

1.3 siRNA 药物在肺靶向治疗中面临的挑战

1.3.1 肺部生理屏障

气道黏液层、表面活性物质、纤毛清除系统及肺泡上皮细胞构成了多层生物屏障。正常生理状态下会阻碍 siRNA 在肺部的跨膜递送；疾病状态下，黏液高分泌、通气不均及局部炎症浸润等情况会进一步阻碍 siRNA 的沉积和扩散[17,22]。

1.3.2 siRNA 的理化性质不利于体内转运

裸 siRNA 带负电荷、亲水性高、易被核酸酶降解，难以通过细胞膜进入胞质。不仅如此，进入细胞后，裸 siRNA 易被溶酶体捕获、降解，难以有效释放至细胞质以发挥基因沉默作用[23]。

1.3.3 免疫激活与安全性问题

siRNA 可能引发非特异性免疫应答反应，激活 Toll 样受体（Toll-like receptor，TLR）3、7、8 通路，从而导致炎症反应，甚至损害肺组织结构。部分递送载体的组成成分（如阳离子脂质、聚合物）在高剂量下可能诱发肺部毒性反应或免疫刺激性损伤[16,24]。

1.3.4 肺内分布及靶细胞选择性不足

当前多数递送系统缺乏针对肺泡上皮细胞、气道巨噬细胞或特定肺部病灶的精准靶向能力，导致 siRNA 药物在肺组织内分布不均、治疗效果不稳定，影响治疗效果与重复给药的可行性[17]。

2 siRNA 的纳米递送载体及其代表性案例

针对 siRNA 药物纳米递送系统开展创新设计与性能优化，已成为核酸药物迈向临床应用的重要发展方向。不同类型纳米载体在包封能力、肺部沉积、细胞摄取、内体逃逸及生物相容性等方面各具特点，适用于不同疾病场景和不同 siRNA 药物。表 1 汇总了多种 siRNA 药物纳米递送系统的技术特征及转化进展[25-39]。

2.1 LNP

LNP 是目前较为成熟的 siRNA 递送系统之一。LNP 通常由可电离阳离子脂质、胆固醇、中性辅助脂质和 PEG 修饰脂质组成。可电离脂质是实现核酸高效递送的核心组件，优势在于可高效包载 siRNA，并在酸性内体环境中促进膜融合与内容物释放，从而提高 siRNA 的胞质递送效率[25]。

LNP 已被用于多种 siRNA 呼吸系统药物的递送。DENG 等[20] 构建的 siTGF-β1-LNP 经吸入给药后，可显著下调博来霉素诱导的肺纤维化模型小鼠的 TGF-β1 mRNA 水平，抑制 EMT 进程和胶原沉积，且未产生明显系统毒性。有研究[10,39] 利用 LNP 或脂质复合系统递送 siEGFR 或 siPD-L1，通过沉默肿瘤驱动基因或免疫逃逸相关分子，有效抑制肺部肿瘤进展。此外，基于选择性器官靶向（selective

表 1 不同 siRNA 纳米递送系统的技术特征及临床转化进展

Tab.1 Technical Characteristics and Clinical Translation Progress of Different siRNA Nanodelivery Systems

载体类型	技术优势	主要局限	研究进展	参考文献
脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）	转染效率高，可规模化生产	雾化稳定性有待提高，肺靶向性仍需优化	patisiran 肺用剂型正在研发中	[25-27]
聚合物纳米粒（polymeric nanoparticles，PNP）	设计灵活结构，具有 pH 响应性	阳离子聚合物毒性，稳定性不足	处于动物实验和早期临床转化研究阶段，在肺癌和肺纤维化等模型中显示出良好的局部递送潜力	[28-30]
病毒载体	效率高，表达持久	免疫反应强，成本高	多用于基因编辑研究	[31-33]
无机材料	载药量大，结构稳定，易于表面修饰	降解性差，安全性需评估	仍处于实验室研究阶段	[34-37]
外泌体	生物相容性好，跨膜效率高，免疫原性低	载药量小，提纯难，规模化生产难	仍在动物模型验证阶段	[38-39]

organ targeting，SORT）技术的脂质比例优化策略，为 LNP 的肺部富集提供了新思路，有望提高 siRNA 在肺组织中的分布比例并降低非靶器官暴露[26]。

现阶段，LNP 适合递送如 siTGF-β1、siEGFR、siPD-L1 等需要维持较高转染效率的 siRNA 药物，但其在肺部应用中仍存在雾化稳定性差、局部刺激性较强及长期重复给药安全性等问题。

2.2 PNP

PNP 通常由 PEI、PLGA、聚己内酯（polycaprolactone，PCL）、壳聚糖及其衍生物等材料组成，能通过静电相互作用与 siRNA 形成稳定复合体。PNP 还可利用 pH 敏感性聚合物在酸性内体中实现 siRNA 的 pH 响应性释放。这种刺激响应性和结构可设计性，赋予了 PNP 在靶向递送和胞内释放方面的独特优势[15,29]。

在肺癌研究中，ZHAO 等[29]制备了负载 si*KRAS* 的可吸入 PNP（si*KRAS*@GCLPP）。研究显示，si*KRAS*@GCLPP 具有良好的雾化稳定性和肺部沉积效率，且在非小细胞肺癌模型小鼠中表现出良好的生物安全性，可显著抑制 *KRAS* 基因突变型肿瘤的生长。BAI 等[21]开发了可雾化的 PLGA-PEG/G0-C14 纳米颗粒，并用于递送 siIL-11。在肺纤维化模型小鼠中，该 PNP 吸入给药后可显著减缓纤维化进展、改善肺功能。此外，针对哮喘和 COPD 的 siSTAT6[18]、siPAD4[19] 等也可借助 PNP 实现局部递送，以提高炎症相关靶基因的沉默效率。

PNP 适合于需要雾化吸入给药、刺激响应性释药或联合递送设计的 siRNA 药物，但其阳离子聚合物毒性和批间稳定性仍需进一步优化。

2.3 病毒载体

AAV 和腺病毒等病毒载体常被用于递送编码短发夹 RNA（short hairpin RNA，shRNA）或 siRNA 前体的表达框，通过细胞内持续转录实现较持久的基因沉默效果[31-33]。通常，病毒载体更常用作“表达系统”递送，而非直接递送化学合成的 siRNA。病毒载体的显著优势是在肺部递送时转染效率较高，但其同时带来了免疫原性、重复给药受限、制备复杂及潜在基因安全性等问题。因此，在肺靶向治疗领域，病毒载体多作为研究工具或长效表达平台，并非当前的主流临床转化方向[31-33]。

2.4 无机纳米材料

无机纳米材料［如二氧化硅纳米颗粒、金属有机框架（metal-organic framework，MOF）］具有高比表面积和良好的载药能力，可用于装载 siRNA 药物并实现响应性释放[34]。WENG 等[35]制备了一种负载 siRNA 的 pH 敏感性 MOF 用于肺部纤维化治疗，并经气管给予急性肺损伤模型小鼠。结果显示，该 MOF 可富集于肺部炎症部位并展现出良好的治疗效果。尽管该研究提示无机纳米材料可通过吸附或封装实现 siRNA 药物的负载，并实现 pH 响应性释放，但较差的生物降解性和潜在毒性制约了无机纳米材料作为 siRNA 递送载体的临床应用[36-37]。

2.5 外泌体

外泌体是细胞分泌的天然囊泡，具有生物相容性良好、免疫原性低和跨膜转运能力较强等优势，因此被认为是非常有潜力的 siRNA 天然递送平台[38]。LI 等[39]构建了表面展示 EGFR RNA 适配体的工程化外泌体，用于靶向递送可抑制存活蛋白的 siRNA。在人肺腺鳞癌细胞（H596 细胞）构建的非小细胞肺癌异种移植模型裸鼠中，该递送系统可特异性靶向富集于肿瘤部位，高效沉默靶基因并诱导肿瘤消退，显著抑制了肿瘤生长。外泌体平台适合递送对免疫刺激较敏感或生物相容性要求更高的 siRNA 药物，但其载药量、分离和纯化效率及规模化制备技术仍有待突破。

3　各类递送系统对 siRNA 药物的适配性分析

不同纳米递送系统在材料组成、递送机制、生物相容性及肺部分布等方面存在明显差异，因此对不同 siRNA 药物的适配性亦不尽相同。LNP 转染效率高、成药基础好，适合递送 siTGF-β1、siEGFR、siPD-L1 等需要较强内体逃逸支持的 siRNA 药物，但其雾化稳定性和肺内长期耐受性仍需优化[27]。PNP 具有更强的可编程性，适用于 siKRAS、siIL-11、siSTAT6 等需吸入递送、局部缓释或多功能表面修饰的 siRNA 体系，但需重点解决阳离子聚合物相关毒性和稳定性问题[30]。病毒载体适用于递送 siRNA 表达系统，但用于呼吸系统疾病治疗时，易受免疫原性较高及

重复给药受限等问题的制约[31-33]。无机纳米材料递送 siRNA 的载药量高，能提升 siRNA 的结构稳定性，但其临床应用受到生物降解性差和安全性评价不充分的限制[33-36]。外泌体在递送 siRNA 时展现出较优的组织相容性和天然靶向潜力，但仍面临工艺复杂、载药量有限及批间一致性控制困难等问题[38-39]。

未来，载体设计不应停留在材料本身，而应围绕特定 siRNA 的治疗任务进行优化。例如，针对突变驱动型肺癌，可优先选择具备高肿瘤细胞摄取能力的 siKRAS/siEGFR 平台；针对 IPF，可重点开发适用于肺泡区沉积和纤维化病灶释放的 siTGF-β1/siIL-11 吸入制剂；针对炎症性气道疾病，则需兼顾黏液穿透性和局部免疫安全性，以实现更稳定的治疗效果。

4 siRNA 纳米递送系统的优化策略

siRNA 能否在肺部发挥作用，不仅取决于载体类型，更取决于其在“体内循环—肺部沉积—黏液穿透—细胞摄取—内体逃逸—胞质释放”全过程中的协同优化。因此，在明晰载体类型与构建原则的基础上，应系统性地从递送全流程出发，深入探讨循环稳定性、靶向性与递送效率的协同优化策略，从而为不同 siRNA 纳米递送系统的设计提供依据。

4.1 提高 siRNA 循环稳定性与局部驻留能力

延长纳米载体在肺部循环中的驻留时长是实现 siRNA 药物有效递送的基础。PEG 化修饰可通过形成空间位阻效应显著的“隐形”表面，有效抑制血浆蛋白吸附与单核巨噬细胞系统清除的作用，从而提高 siRNA 纳米颗粒的循环稳定性。PRENCIPE 等[40]通过构建支链 PEG 涂层的研究表明，适度 PEG 化有助于延长纳米载体在血循环中的半衰期。对于经静脉给药的 siEGFR、siPD-L1 等体系，这一策略有望提升其在肺部病灶的暴露[41]。

但需注意，若要实现精准、高效的肺部治疗，单纯提升循环稳定性和延长循环时间是不足的，需要进一步加强载体的肺靶向功能化设计。

4.2 增强肺部靶向性

4.2.1 被动靶向

被动靶向依赖肺部炎症或肿瘤区域的血管通透性增加，进而实现 siRNA 药物在病灶部位的滞留。然而，该策略缺乏特异性，实体瘤中 EPR 效应相对显著，但慢性炎症病灶因血管渗漏情况的动态变化，导致被动靶向的效率通常 <8%，难以满足 siRNA 药物精准递送的需求[42-43]。

4.2.2 主动靶向

主动靶向通过在载体表面修饰配体，显著提升了 siRNA 药物对肺部特定细胞的识别能力。MURALIDHARAN 等[44]利用转铁蛋白修饰的 LNP 递送针对肺癌靶点的 siRNA 药物。该载体可特异性识别肺肿瘤细胞表面的转铁蛋白受体，对肺肿瘤细胞的靶向效率提升 3 倍，显著增强了抑制肿瘤的效果。LI 等[39]在外泌体表面引入 EGFR 适配体后，递送 siRNA 药物靶向的肿瘤能力进一步增强。对于肺癌中的 siEGFR、siPD-L1 和 siKRAS 等，主动靶向有助于提高特异性沉默效率，并减少药物在正常肺组织的暴露。

4.2.3 环境响应性靶向

肺部病灶常伴随 pH 值、酶活性及氧化还原状态的改变，可利用这些特性设计环境响应性局部释放系统。例如，pH 敏感性的聚合物或脂质可用于构建在酸性内体环境中能促进 siRNA 释放和内体逃逸的纳米载体，适用于 siTGF-β1、siIL-11 等抗纤维化 siRNA 药物[30,45]。

4.2.4 表面仿生修饰

利用细胞膜、外泌体膜或白蛋白等天然组分对载体表面进行仿生修饰，可增强 siRNA 递送系统的免疫逃逸能力和肺部沉积行为[38,46]。这类策略在需要重复给药的慢性疾病应用场景中具有较大潜力。

4.2.5 理化参数优化

粒径、表面电荷和颗粒形态等会直接影响 siRNA 载体在气道沉积、黏液扩散和细胞摄取中的表现。研究表明，粒径 <200 nm 的载体具有更优的黏液层与肺泡上皮穿透能力[46]；表面中性或带少量正电荷，能减少黏液捕获、提升细胞摄取效率[47]。对于 siKRAS、siIL-11 等可吸入药物递送体系而言，粒径和雾化后的稳定性尤为关键。

4.3 提高 siRNA 递送效率

4.3.1 增强黏液屏障穿透能力

对于哮喘、COPD 等高黏液分泌疾病，黏液层是影响 siSTAT6、siPAD4 等 siRNA 药物局部给药效果的重要因素。通过添加泊洛沙姆、壳聚糖衍生物等助渗物，可降低黏液层对载体的截留，提高 siRNA 药物在呼吸道黏液层的通过率[17,22]。

4.3.2 增强细胞摄取

对于 siPD-L1、siEGFR 等需要高细胞内暴露的抗肿瘤 siRNA 药物，增强摄取是保证基因沉默效率的重要前提。通过修饰 TAT、penetratin 等细胞穿透肽，可显著提升肺泡上皮细胞、巨噬细胞对 siRNA 药物递送系统的摄取效率[10,44]。

4.3.3 内体逃逸

对于 siTGF-β1、siEGFR 等依赖高效胞质递送的 siRNA 药物递送系统，内体逃逸效率是递送成败的核心环节。可电离脂质、具有质子海绵效应的聚合物及膜破坏肽，均可促进内体膜破裂并释放 siRNA[17,45]。

5 siRNA 纳米递送系统在呼吸系统疾病靶向治疗中的应用

为更清晰地体现“siRNA 药物—靶点—递送载体—疾病”的对应关系，现将代表性应用[10,18-21,29,39,48]归纳如下（表 2）。通过系统对比代表性 siRNA 纳米递送系统的设计特征与治疗效能，为后续转化研究提供参考。

6 总结与展望

siRNA 药物为呼吸系统疾病提供了区别于传统药物的新型治疗模式。目前，siEGFR、siKRAS、siPD-L1、siSTAT6、siPAD4、siTGF-β1 和 siIL-11 等代表性 siRNA 已在肺癌、哮喘、COPD 和 IPF 等疾病模型中展现出良好的应用前景；LNP、PNP、外泌体及其他递送平台则在提高 siRNA 药物的稳定性、提升肺部沉积效率和增强基因沉默方面发挥了重要作用[49]。

尽管如此，siRNA 药物纳米递送系统在呼吸系统疾病靶向治疗中仍面临安全性不足、制剂工艺稳定性差、工业化生产难度大、重复给药引发免疫反应、患者间肺部微环境差异以及缺乏统一评价体系等多重挑战。未来的研究可在以下 4 个方面持续推进。①围绕疾病分子分型开发更加精准的 siRNA 药物靶点组合；②构建适于吸入递送的高稳定性、低毒性纳米载体；③结合多组学、影像和药代动力学研究，优化 siRNA 肺内分布与个体化用药；④加强长期毒理学、安全性和法规研究，推动产品从实验室向临床转化。

推动 siRNA 纳米药物肺靶向领域临床应用的关键在于加强跨学科合作，构建更加完善的评价体系和法规框架，从而实现从基础研究向可控、安全、可及的精准治疗的跨越。随着对呼吸系统疾病发病机制的深入理解，以及纳米生物技术、递送材料和吸入装置的不断进步，未来有望开发出更多高效、精准、低毒性的肺部靶向型 siRNA 药物，并通过智能纳米递药系统实现对疾病的长期控制与个体化干预，显著提升患者的生活质量与生存预后。

表 2　代表性 siRNA 纳米递送系统在呼吸系统疾病肺靶向治疗中的应用及其作用机制

Tab.2　Representative siRNA Nanodelivery Systems for Lung-targeted Therapy of Respiratory Diseases and Their Mechanisms of Action

疾病类型	siRNA 药物	siRNA 递送系统	关键作用机制	研究亮点	参考文献
肺癌	siEGFR	表面展示 EGFR RNA 适配体的工程化外泌体	靶向致癌基因突变，沉默 EGFR 的表达	具有较好的肿瘤靶向性和抑瘤作用	[39]
	si*KRAS*	PNP	精准靶向携带 *KRAS* G12C 突变的肺部肿瘤	优异的递送稳定性与生物安全性	[29]
	siPD-L1+ siEGFR	基于 PEG12-KL4 肽的多重递送系统	促进 $CD8^+$ T 细胞活化，增强对肺癌细胞的杀伤效应	实现 EGFR+PD-L1 双靶点的沉默	[10,48]
COPD 与哮喘	siSTAT6	LNP	抑制 STAT6 信号，调控 Th2 型炎症反应通路	改善气道高反应性，降低炎症相关指标水平	[18]
	siPAD4	PNP	调控 NET 形成，减轻炎症反应	改善肺功能与炎症	[19]
肺纤维化	siTGF-β1	基于 MC3 阳离子脂质的 LNP	降低 TGF-β1 mRNA 水平，抑制 EMT 进程	缓解病理进程且未见系统毒性	[20]
	siIL-11	可雾化的 PLGA-PEG/G0-C14 纳米颗粒	抑制 IL-11 相关的成纤维化通路，降低 CTGF、COL1A1 等纤维化标志物的表达	显著抑制纤维标志物	[21]

参考文献：

[1] GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, **8**(6): 585-596.

[2] 张宏道, 高世琦, 吴立刚. 小RNA药物研究进展与展望 [J]. 生命的化学, 2024, **44**(9): 1714-1727.

[3] WANG J M, WANG P F, SHAO Y R, *et al*. Advancing treatment strategies: a comprehensive review of drug delivery innovations for chronic inflammatory respiratory diseases [J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(8): 2151.

[4] FAN Y L, YANG Z J. Inhaled siRNA formulations for respiratory diseases: from basic research to clinical application [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(6): 1193.

[5] GUO S, ZHANG M J, HUANG Y Y. Three "E" challenges for siRNA drug development [J]. *Trends Mol Med*, 2024, **30**(1): 13-24.

[6] 张琼丹, 陈朝霞, 李带瑶, 等. siRNA纳米递送系统研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2022, **49**(6): 1018-1035.

[7] KHAN S, REHMAN U, PARVEEN N, *et al*. siRNA therapeutics: insights, challenges, remedies and future prospects [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, **20**(9): 1167-1187.

[8] CHARBE N B, AMNERKAR N D, RAMESH B, *et al*. Small interfering RNA for cancer treatment: overcoming hurdles in delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, **10**(11): 2075-2109.

[9] ZHANG J Y, CHEN B, GAN C Y, *et al*. A comprehensive review of small interfering RNAs (siRNAs): mechanism, therapeutic targets, and delivery strategies for cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, **18**: 7605-7635.

[10] YANG G X, ZHOU D, DAI Y, *et al*. Construction of PEI-EGFR-PD-L1-siRNA dual functional nano-vaccine and therapeutic efficacy evaluation for lung cancer [J]. *Thorac Cancer*, 2022, **13**(21): 2941-2950.

[11] IP S, MS S, AV K, *et al*. The mixture of siRNAs targeted to IL-4 and IL-13 genes effectively reduces the airway hyperreactivity and allergic inflammation in a mouse model of asthma [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, **103**: 108432.

[12] EBENEZER O, OYEBAMIJI A K, OLANLOKUN J O, *et al*. Recent update on siRNA therapeutics [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, **26**(8): 3456.

[13] BISSERIER M, SUN X Q, FAZAL S, *et al*. Novel insights into the therapeutic potential of lung-targeted gene transfer in the most common respiratory diseases [J]. *Cells*, 2022, **11**(6): 984.

[14] VU THI H, TRAN L T, NGUYEN H Q, *et al*. RNA therapeutics for respiratory diseases [J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2024, **203**: 257-271.

[15] DING L, TANG S Y, WYATT T A, *et al*. Pulmonary siRNA delivery for lung disease: review of recent progress and challenges [J]. *J Control Release*, 2021, **330**: 977-991.

[16] KUZMOV A, MINKO T. Nanotechnology approaches for inhalation treatment of lung diseases [J]. *J Control Release*, 2015, **219**: 500-518.

[17] CHEN D Q, LIU J H, WU J, *et al*. Enhancing nanoparticle penetration through airway mucus to improve drug delivery efficacy in the lung [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2021, **18**(5): 595-606.

[18] WILLIAMS T C, JACKSON D J, MALTBY S, *et al*. Rhinovirus-induced CCL17 and CCL22 in asthma exacerbations and differential regulation by STAT6 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, **64**(3): 344-356.

[19] OCAMPO-ORTEGA S A, CABRERA-BECERRA S E, SIERRA-SANCHEZ V M, *et al*. Attenuation of pulmonary damage associated with COPD in a cadmium-exposed model due to the administration of a siRNA targeting PAD4 [J]. *Sci Pharm*, 2024, **92**(1): 12.

[20] DENG X, YANG Y J, GAN L M, *et al*. Engineering lipid nanoparticles to enhance intracellular delivery of transforming growth factor-beta siRNA (siTGF-β1) via inhalation for improving pulmonary fibrosis post-bleomycin challenge [J]. *Pharmaceutics*, 2025, **17**(2): 157.

[21] BAI X, ZHAO G L, CHEN Q J, *et al*. Inhaled siRNA nanoparticles targeting IL11 inhibit lung fibrosis and improve pulmonary function post-bleomycin challenge [J]. *Sci Adv*, 2022, **8**(25): eabn7162.

[22] WADHWA A, BOBAK T R, BOHRMANN L, *et al*. Pulmonary delivery of siRNA-loaded lipid-polymer hybrid nanoparticles: effect of nanoparticle size [J]. *OpenNano*, 2023, **13**: 100180.

[23] QIU C, XIA F, ZHANG J Z, *et al*. Advanced strategies for overcoming endosomal/lysosomal barrier in nanodrug delivery [J]. *Research* (Wash D C), 2023, **6**: 0148.

[24] SHIRLEY J L, de JONG Y P, TERHORST C, *et al*. Immune

responses to viral gene therapy vectors [J]. *Mol Ther*, 2020, **28**(3): 709-722.

[25] HASSETT K J, BENENATO K E, JACQUINET E, *et al*. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2019, **15**: 1-11.

[26] DILLIARD S A, CHENG Q, SIEGWART D J. On the mechanism of tissue-specific mRNA delivery by selective organ targeting nanoparticles [J]. P*roc Natl Acad Sci U S A*, 2021, **118**(52): e2109256118.

[27] van ZYL D G, MENDES L P, SEMPER R P, *et al*. Poly(2-methyl-2-oxazoline) as a polyethylene glycol alternative for lipid nanoparticle formulation [J]. *Front Drug Deliv*, 2024, **4**: 1383038.

[28] PANOVICH P M, GANESAN A, ANGADI A R, *et al*. Recent advances in the application of polymeric nanoparticles to the pulmonary delivery of mRNA [J]. *Nanomedicine* (Lond), 2025: 1-17.

[29] ZHAO G L, HO W, CHU J X, *et al*. Inhalable siRNA nanoparticles for enhanced tumor-targeting treatment of *KRAS*-mutant non-small-cell lung cancer [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, **15**(26): 31273-31284.

[30] WANG Y F, UKWATTAGE V, XIONG Y J, *et al*. Advancing endosomal escape of polymeric nanoparticles: towards improved intracellular delivery [J]. *Mater Horiz*, 2025, **12**(11): 3622-3632.

[31] TAGHDIRI M, MUSSOLINO C. Viral and non-viral systems to deliver gene therapeutics to clinical targets [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, **25**(13): 7333.

[32] YUDAEVA A, KOSTYUSHEVA A, KACHANOV A, *et al*. Clinical and translational landscape of viral gene therapies [J]. *Cells*, 2024, **13**(22): 1916.

[33] CHAN Y K, WANG S K, CHU C J, *et al*. Engineering adeno-associated viral vectors to evade innate immune and inflammatory responses [J]. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(580): eabd3438.

[34] XU B L, LI S S, SHI R, *et al*. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 435.

[35] WENG C M, LI G H, ZHANG D D, *et al*. Nanoscale porphyrin metal-organic frameworks deliver siRNA for alleviating early pulmonary fibrosis in acute lung injury [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 939312.

[36] NHAVENE E P F, ANDRADE G F, FARIA J A Q A, *et al*. Biodegradable polymers grafted onto multifunctional mesoporous silica nanoparticles for gene delivery [J]. *ChemEngineering*, 2018, **2**(2): 24.

[37] NAIR A, CHANDRASHEKHAR H R, DAY C M, *et al*. Polymeric functionalization of mesoporous silica nanoparticles: biomedical insights [J]. *Int J Pharm*, 2024, **660**: 124314.

[38] SHAO M M, LOPES D, LOPES J, *et al*. Exosome membrane-coated nanosystems: exploring biomedical applications in cancer diagnosis and therapy [J]. *Matter*, 2023, **6**(3): 761-799.

[39] LI Z F, YANG L L, WANG H Z, *et al*. Non-small-cell lung cancer regression by siRNA delivered through exosomes that display EGFR RNA aptamer [J]. *Nucleic Acid Ther*, 2021, **31**(5): 364-374.

[40] PRENCIPE G, TABAKMAN S M, WELSHER K, *et al*. PEG branched polymer for functionalization of nanomaterials with ultralong blood circulation [J]. *J Am Chem Soc*, 2009, **131**(13): 4783-4787.

[41] BOZZER S, GRIMALDI M C, De MASO L, *et al*. Stealth-engineered albumin-coated nanoparticles for targeted therapy: effective drug delivery and tumor suppression in xenograft-zebrafish model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, **19**: 13267-13286.

[42] NAKAMURA Y, MOCHIDA A, CHOYKE P L, *et al*. Nanodrug delivery: is the enhanced permeability and retention effect sufficient for curing cancer? [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, **27**(10): 2225-2238.

[43] SHARIFI M, CHO W C, ANSARIESFAHANI A, *et al*. An updated review on EPR-based solid tumor targeting nanocarriers for cancer treatment [J]. *Cancers* (Basel), 2022, **14**(12): 2868.

[44] MURALIDHARAN R, BABU A, AMREDDY N, *et al*. Tumor-targeted nanoparticle delivery of HuR siRNA inhibits lung tumor growth *in vitro* and *in vivo* by disrupting the oncogenic activity of the RNA-binding protein HuR [J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, **16**(8): 1470-1486.

[45] STEFFENS R C, WAGNER E. Directing the way-receptor and chemical targeting strategies for nucleic acid delivery [J]. *Pharm Res*, 2023, **40**(1): 47-76.

[46] PARHIZ H, SHUVAEV V V, PARDI N, *et al*. PECAM-1 directed re-targeting of exogenous mRNA providing two orders of magnitude enhancement of vascular delivery and expression in lungs independent of apolipoprotein E-mediated

uptake［J］. *J Control Release*, 2018, **291**: 106-115.

［47］ FAN D H, CAO Y K, CAO M Q, *et al*. Nanomedicine in cancer therapy［J］. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 293.

［48］ MAN R C H, QIU Y S, LEUNG S W S, *et al*. Co-delivery of PD-L1- and EGFR-targeting siRNAs by synthetic PEG12-KL4 peptide to the lungs as potential strategy against non-small cell lung cancer［J］. *Eur J Pharm Biopharm*, 2024, **195**: 114177.

［49］ 虞矫娇, 蔡栅愉, 俞茂承, 等. 小干扰RNA药物在慢性病领域的研究新进展：从临床前到临床［J］. 药学进展, 2024, **48**(8): 579-591.

