专论与综述 **Perspective & Review**

基于肝巨噬细胞功能的药物递送系统研究进展

颜文静，陆伟根*，芦晓红，何 军
（中国医药工业研究总院，上海 201203）

摘要：肝脏疾病的发生与进展普遍伴随免疫性炎症的失调。肝巨噬细胞在促炎放大、氧化应激调控、纤维化重塑及肿瘤免疫微环境形成中发挥核心作用，已成为肝病精准治疗的重要靶点。近年来，围绕肝巨噬细胞的药物递送系统不断发展，相关策略已由被动富集拓展至配体识别、微环境响应、仿生伪装及原位细胞重编程的多层级体系。文章从药物递送角度综述了脂质纳米颗粒、聚合物及刺激响应系统、无机 / 杂化纳米材料、细胞外囊泡与细胞膜仿生体系等代表性策略，重点分析了其在急性肝损伤、代谢性肝病、肝纤维化和肝细胞癌等不同病理场景中的适用性与局限性，并进一步结合肝巨噬细胞亚群异质性、胞内递送效率、长期安全性及工业化可行性等关键问题，评述该领域的临床转化前景，以期为肝脏疾病精准治疗提供一定的参考。

关键词：肝巨噬细胞；靶向递送；药物递送系统；免疫性炎症调控；肝脏疾病；研究进展
中图分类号：R944.9；R918　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)08-0877-09
引用：颜文静, 陆伟根, 芦晓红, 等. 基于肝巨噬细胞功能的药物递送系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(8): 877-885. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.08.001

Advances in Drug Delivery Systems Based on Hepatic Macrophage Functions

YAN Wenjing, LU Weigen*, LU Xiaohong, HE Jun
(*China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The onset and progression of liver diseases are generally accompanied by immune-inflammatory dysregulation. Hepatic macrophages play a central role in amplifying pro-inflammatory responses, regulating oxidative stress, promoting fibrotic remodeling, and shaping the tumor immune microenvironment, rendering them important targets for precision therapy in liver diseases. In recent years, drug delivery systems targeting hepatic macrophages have been continuously developed, with strategies expanding from passive accumulation strategies to multi-tiered systems featuring ligand recognition, microenvironment-responsive delivery, biomimetic camouflage, and *in situ* cellular reprogramming. From the perspective of drug delivery, this review summarizes representative strategies, including lipid nanoparticles, polymeric and stimuli-responsive systems, inorganic/hybrid nanomaterials, extracellular vesicles, and cell membrane-biomimetic systems, with a focus on analyzing their applicability and limitations in different pathological contexts, such as acute liver injury, metabolic liver disease, liver fibrosis, and hepatocellular carcinoma. Furthermore, key issues including hepatic macrophage subset heterogeneity, intracellular delivery efficiency, long-term safety, and industrial feasibility are discussed, along with a clinical translation prospect in this field, aiming to provide a reference for precision therapy of liver diseases.

Key Words: hepatic macrophage; targeted delivery; drug delivery system; immuno-inflammatory regulation; liver disease; research progress

肝脏疾病的发生与发展通常伴随着免疫性炎症失衡、纤维化重塑及免疫微环境异常，并可沿“炎症—纤维化—肝硬化 / 肝细胞癌”的病理轴持续演进[1-2]。然而，传统药物在体内易被快速清除，且会因缺乏组织特异性导致靶区浓度不足及不良反应。因此，开发能跨越生物屏障、精准实现细胞靶向的药物递送系统，已成为提升肝病疗效的关键突破口[3-4]。

肝巨噬细胞（hepatic macrophage，HM）是维持肝脏免疫稳态并驱动疾病发展的关键细胞群，在炎症调控、纤维化重塑及肿瘤免疫抑制微环境形成过程中发挥核心作用[5]。因此，通过靶向并调控 HM 的表型与功能，从免疫维度干预慢性肝病，可为肝病治疗提供新思路。

近年来，靶向 HM 的递送策略已由早期依赖肝脏天然摄取的被动富集，逐步发展为结合配体—受体识别、微环境响应及功能重塑相关探索的多元化体系[6]。如何基于 HM 的生物学特性优化递送设计，并根据不同肝病微环境选择合适的策略，是该领域研究的重点。本文围绕 HM 靶向递送的设计依据、代表性递送系统及其在不同肝脏疾病中的应用进行综述，以期为肝脏疾病的精准治疗提供参考。

1　HM 的生物学基础

1.1　HM 的分类与功能

HM 主要包括肝脏驻留库普弗细胞（Kupffer cell，KC）及病理状态下招募的单核细胞来源的巨噬细胞（monocyte-derived macrophage，MoMF）[7]。KC 约占肝脏非实质细胞的 20%，位于肝窦内侧，是循环颗粒的首过暴露点，具备极强的吞噬能力[4,8]。MoMF 在肝损伤及慢性炎症状态下会被大量“募集”，参与代谢紊乱、炎症放大及组织重塑过程[7]。这种亚群分布的异质性，决定了药物递送系统不能仅停留在“巨噬细胞靶向”层面，而应根据治疗需求区分“首过清除”与“病理募集”的动力学差异。

在特定的病理微环境中 HM 可进一步呈现为具有功能偏向的亚群。例如，脂质相关巨噬细胞（lipid-associated macrophage，LAM）参与脂质处理、代谢适应及组织修复；肝包膜巨噬细胞作为边缘免疫屏障参与感知与拦截腹腔来源的炎症信号[9-10]。这提示药物递送系统的设计应兼顾病理亚群的空间分布，推动靶向递送由“肝组织富集”向“特定病理亚群精准干预”的转变。

1.2　HM 极化及其与肝病进程的关联

HM 具有显著的表型可塑性。HM 的活化状态受局部炎症信号、代谢环境及组织损伤程度等多种因素共同调控，且呈现连续动态变化的特征。传统的巨噬细胞 M1/M2 二分法［经典活化的 M1 型（促炎型）和替代活化的 M2 型（抗炎 / 修复型）］[11]，虽简化了 HM 的异质性特征，但仍可为理解 HM 的促炎 / 修复双重作用、设计靶向递送策略提供基础参考。

在脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）/γ- 干扰素等刺激下，HM 极化为 M1 型，上调诱生型一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）、分化群 86（cluster of differentiation 86，CD86），分泌 TNF-α、IL-1β、IL-6，并产生 ROS[12]。该类细胞在活化早期有防御作用，但持续活化会加重炎症与肝损伤程度，与急性肝损伤（acute liver injury，ALI）及代谢相关脂肪性肝炎（metabolic dysfunction-associated steatohepatitis，MASH）早期细胞因子释放综合征（也称炎症风暴）相关。在炎症缓解期，IL-4/IL-13 将诱导 HM 向 M2 型转化，上调 CD206、精氨酸酶 -1（arginase-1，Arg-1）的表达水平，分泌 IL-10、TGF-β[13]。该类细胞在炎症急性期促进修复，在炎症慢性期则与纤维化进展相关[11,14]。

总体而言，HM 在疾病不同阶段发挥不同的功能：早期以促炎防御与损伤清除为主，后期则逐步向组织修复、代谢适应与基质重塑倾斜[5]。HM 的高度可塑性也意味着巨噬细胞具备成为“可编程治疗靶点”的潜力。通过递送特定的小分子、核酸药物或免疫调节因子，可实现对巨噬细胞极化方向与效应功能的定向重塑（例如抑制病理性 M1 型 HM 介导的促炎放大、促进炎症消退与有效胞葬，或重

收稿日期：2026-01-30

基金项目：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：颜文静，硕士研究生，专业方向：新型注射给药系统。

通信作者：陆伟根，研究员，博士，从事注射用缓控释给药系统，以及生物大分子药物给药策略及其新制剂的研究。

塑免疫环境）。由此构建能精确调控 HM 状态的靶向递送系统，已成为肝病治疗与转化研究的重要发展方向。

1.3 HM 作为药物递送靶点的制剂学基础

HM 在解剖位置、摄取机制与受体表达方面具有显著特点，有利于构建静脉给药纳米递送系统。其生物学特征可为载体的功能化设计提供直接的制剂学依据，主要体现在以下 3 个方面。

① HM 独特的解剖学位置与血流动力学条件可促进其接触、捕获颗粒。肝脏血供丰富，且肝窦为低压、低剪切、结构特殊的微循环系统，其中相对缓慢的血流速度显著延长了长循环纳米颗粒与肝窦壁细胞的接触时间。空间分布上，KC 位于肝窦腔侧并直接暴露于血流之中，与肝实质细胞相比，更易在肝首过效应中捕获外源颗粒与蛋白复合物 [15]。

② HM 强大的吞噬 / 内吞作用与溶酶体体系带来“被动靶向”窗口。HM 具备强大的吞噬能力，以及完善的溶酶体降解与胞内转运系统。许多具备特定理化特征（如粒径、表面电性与疏水性、蛋白冠 / 补体吸附倾向等）的纳米载体（如脂质体、聚合物纳米粒 / 胶束等），在静脉注射给药后易被 HM 摄取。在以炎症免疫调控或纤维化重塑为治疗目标的场景中，这种“被动靶向”现象可成为局部递送优势 [14,16]。值得注意的是，这种易摄取特性并不等同于高效递送。一方面，颗粒表面形成的蛋白冠及调理素吸附会影响 HM 对载体的识别与吞噬 [17]；另一方面，活跃的内体—溶酶体途径易导致核酸、蛋白等载荷的降解失活 [18]。因此，面向 HM 的药物递送载体设计不仅要提高摄取效率，还需兼顾细胞摄取、胞内逃逸和免疫安全性之间的动态平衡。

③ HM 表面受体的多样化为主动靶向设计提供了丰富的选择。常见的可利用受体包括：凝集素 / 糖识别受体（如在部分 M2 型 HM 中高表达的甘露糖受体和半乳糖受体）、清道夫受体 [scavenger receptor，SR，如可识别氧化低密度脂蛋白（oxidized low-density lipoprotein，oxLDL）和阴离子聚合物的 SR-A 和 CD36[19]]、炎症 / 微环境相关受体（如 CD44 及 GAS6/TAM 信号轴）、低密度脂蛋白受体（low-density lipoprotein receptor，LDLR）、叶酸受体和整合素等 [20]。总体而言，受体介导的主动靶向为 HM 亚群选择性递送提供了分子基础，但其应用仍需结合疾病阶段、局部微环境和亚群异质性进行综合考虑。

2 靶向 HM 的药物递送系统

靶向 HM 的递送系统设计策略是通过纳米载体增强药物的肝脏靶向性，并实现高效的可控释放。近年来，靶向 HM 的递送策略不断拓展，形成了多层级体系。本节系统归纳了靶向 HM 的代表性方案，以期为不同病理场景下递送策略的选择与优化提供参考。

2.1 脂质纳米颗粒（lipid nanoparticle，LNP）和脂质体

LNP 和脂质体是目前肝脏疾病药物递送系统研究中较成熟、转化基础较完善的一类体系。其中，LNP 尤其适于高效递送 siRNA、mRNA 等核酸分子，已成为当前肝脏靶向核酸制剂研究的核心平台之一 [21]。

LNP 通常由可电离阳性脂质、中性辅助脂质、胆固醇及 PEG 化脂质（PEG-lipid）构成，各组分比例会影响 LNP 的稳定性和摄取效率 [22]。可电离脂质是 LNP 中决定胞内递送效率的关键因素；其在生理条件下通常近中性，有利于降低系统毒性，在酸性的内体环境（pH<6.5）中则发生质子化，通过静电相互作用破坏内体膜，实现药物的内体逃逸 [22]。研究 [23-24] 表明，将材料骨架优化与表面配体修饰相结合，可进一步提升 LNP 的递送效率。例如，可生物降解的双子型可电离脂质通过引入可裂解结构，在改善血浆稳定性的同时提高了 siRNA 递送效率；进一步结合甘露糖修饰后，可增强 LNP 对 HM 的识别与摄取 [25]。

与传统薄膜水化法相比，微流控技术能更精准地控制 LNP 颗粒粒径、PDI、包封率及批间一致性 [26]。微流控技术不只是 LNP 的优化制备方法，更是推动 LNP 向工业化和临床转化发展的关键环节。通过精确调控微流控工艺的关键工艺参数（流速比、总流速及芯片混合结构等），可提高 LNP 产

品的批间一致性。Liu 等[27]通过调节微流控芯片的流速以及混合室结构等，制得了质量均一且包封率约 100％的 LNP，为推动 LNP 制剂的临床转化奠定了工艺基础。

2.2 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒以 PLGA 等可降解材料为代表，具有良好的可修饰性和生物降解性。通过调节聚合物结构和表面修饰，可构建兼具靶向性、微环境响应性的聚合物纳米粒递送平台。相较于脂质体系，聚合物纳米体在缓控释和刺激响应性设计方面更具灵活性，因此在 HM 调控中显示出独特优势[28-29]。

① pH 响应性系统。通过引入酸敏感键（如腙键、缩醛）或可电离材料，使制品在酸性的内体环境（pH 4.5 ～ 6.5）中发生电荷转变或结构解离，可促进核酸等大分子在胞质中释放[30]。该策略特别适用于 siRNA、mRNA 等需要在胞质释放发挥作用的药物。

② ROS 响应性系统。通过引入硫醚、硼酸酯、硒键等 ROS 敏感结构，可使聚合物纳米载体在高 ROS 环境［如 ALI、MASH 和肝缺血 - 再灌注损伤（hepatic ischemia-reperfusion injury，HIRI）］中发生裂解，实现抗氧化剂［如 *N*- 乙酰半胱氨酸（*N*-acetyl-L-cysteine, NAC）、GSH］或抗炎药物的 ROS 响应性释放，同时兼具 ROS 清除功能。修饰了小分子抗氧化剂 2,2,6,6- 四甲基哌啶 -*N*- 氧自由基（2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-oxyl，TEMPO）的聚合物载体可靶向 HM 线粒体，清除 ROS，在 HIRI 模型中显示出转化潜力[31]。

③酶响应性系统。在肝纤维化和肝癌微环境中，基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase，MMP）-9/MMP-12 等表达显著升高。因此，通过在聚合物载体中引入可被这些酶切割的短肽序列（如 GPLGVR、PLGLAG 等）作为连接臂或包裹层，构建得到的递送载体可在病变区域发生特异性水解，进而释放功能性药物[32]。此外，该策略还可与其他疗法联用，如联合 PD-1/PD-L1 抑制剂，通过重塑肿瘤微环境增强免疫应答，体现“协同增效”的设计理念[33]。

总体而言，pH 响应主要解决胞内递送效率问题，更适用于提高核酸药物内体逃逸效率；ROS 响应适用于急性炎症因子及氧化应激水平显著升高的肝病；酶响应则更适合局部特异性治疗。未来，多重刺激响应策略有望兼顾释放效率与病灶特异性，提高复杂肝病场景下的治疗效果。

2.3 无机 / 杂化纳米载体

以金纳米颗粒（gold nanoparticle，AuNP）和超顺磁性氧化铁（superparamagnetic iron oxide nanoparticle，SPION）等为代表的无机材料，可利用 HM 摄取外源颗粒的特性富集于病灶区域，在磁场引导或光热作用下实现无创肝病监测[34]。同时，协同光热治疗与磁热效应，该类无机纳米材料可进一步整合药物负载、病灶监测与局部靶向治疗功能，实现诊疗一体化的协同效应。

氧化铈（CeO_2）纳米粒和部分金属有机框架（metal-organic framework，MOF）具有超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）或过氧化氢酶（catalase，CAT）的模拟活性，被 HM 摄取后，可有效降低细胞内的氧化应激水平，驱动 HM 向抗炎表型转化，并兼具微环境调控与细胞重塑功能[33,35]。

上述平台的临床转化受限于难降解颗粒在 HM 内的长期蓄积及潜在的慢性炎症风险[36]。抗污表面修饰（如 PEG 化、细胞膜包覆等，可减少蛋白吸附、优化纳米颗粒尺寸以促进清除），以及可降解骨架的设计[36-38]，均有助于降低无机纳米颗粒的潜在风险。总体而言，AuNP 和 SPION 主要发挥成像示踪与物理治疗协同功能，氧化铈及 MOF 则侧重 ROS 清除与酶活性模拟。上述无机材料是构成 HM 相关肝病“诊疗一体化”的物质基础，但其长期分布与代谢清除仍须系统评估。

2.4 仿生递送系统

纳米载体通过包覆细胞外囊泡或细胞膜，可在一定程度上获得免疫逃逸、跨屏障运输和病灶部位的归巢能力。因此，仿生递送系统在靶向递药领域受到广泛关注。

外泌体是当前研究较多的生物源性纳米载体之一，具有生物相容性好和免疫原性低等优点。来源于巨噬细胞或间充质干细胞的外泌体在肝脏疾病模

型中常表现出一定的归巢潜力，但其载药效率有限，对于 siRNA 等亲水性核酸药物的装载效果尤为有限[39]。一般而言，被动载药工艺（如共孵育）的操作过程较温和，但装载效率相对较低；主动载药工艺（如电穿孔、超声或融合策略）则可提高载药量，但可能影响囊泡膜完整性和生物活性[39]。Zuo 等[40]利用 M2 型巨噬细胞来源的外泌体开发了硫化氢供体递送平台 DATS@M2-Exos，实现了对 HIRI 模型中巨噬细胞的高效靶向，并在细胞内实现了硫化氢的 GSH 响应性释放。

细胞膜仿生系统则通过红细胞膜、巨噬细胞膜等包覆纳米核心，使载体兼具人工材料的可控性与天然膜的仿生特征。红细胞膜有助于延长循环时间；巨噬细胞膜则赋予载药系统炎症趋化和病灶识别能力[41]。膜的生理状态也可用于调节靶向行为。Shao 等[42]构建的基于水滑石的仿生纳米佐剂，可利用机体对红细胞衰老的自识别效应，实现细胞亚群分选：包裹衰老红细胞膜的颗粒通过暴露吞噬相关信号增强 KC 摄取，从而实现药物在肝脏实质与非实质细胞间的选择性递送。

尽管仿生递送系统在靶向性和生物安全性方面具有优势，但其临床转化仍受限于膜来源复杂、纯化困难、批间差异大及长期贮存稳定性差等问题。因此，建立标准化制备和质量控制体系是开发仿生递送系统的关键。

2.5 前沿工程化策略

随着纳米技术和分子工程的持续发展，寡核苷酸偶联、DNA 纳米结构设计、蛋白冠调控及功能重塑等策略也逐渐被用于 HM 靶向递送系统的构建。这些新兴策略主要通过调控分子间相互作用、体内吸附行为或巨噬细胞功能状态，实现精准干预。与传统纳米载体相比，上述策略在降低载体依赖性、提高调控精度及拓展干预层级方面显示出独特优势[43]，具体技术特征与应用优势[43-50]总结于表 1。

3 不同肝病场景下的策略选择

HM 在不同肝病中的功能状态和病理作用存在明显异质性，递送系统的设计策略应匹配不同疾病场景中的主要矛盾。在 ALI 和 HIRI 场景中，应强调快速抑制促炎级联反应并清除过量 ROS，从而阻断肝细胞进一步损伤；在 MASH/ 代谢相关脂肪性肝病（metabolic associated fatty liver disease，MAFLD）等代谢性肝病场景中，则应注重调控脂质代谢异常、缓解炎症放大，以及阻断单核细胞持续募集；在肝纤维化阶段，应关注 HM 向促进炎症消退、增强胞葬作用，以及抑制细胞外基质过度沉积；而在肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）场景中，递送目标则应主要集中于肿瘤相关巨噬细胞（tumor associated macrophage，TAM）重编程和免疫抑制微

表 1 靶向 HM 的前沿工程化递送策略及其机制特征[1)]

Tab.1 Advanced Engineered Delivery Strategies Targeting HM and Their Mechanistic Characteristics

策略分类	代表性技术	核心设计与作用机制	优势与局限
非载体偶联	Cho-HDO	使 ASO 与互补的 RNA 形成异源双链，并通过胆固醇修饰增强该双链与血浆脂蛋白的相互作用，从而改善其循环行为并促进肝脏富集[44-46]	通过无载体设计降低毒性，适用于代谢重编程相关干预；但其递送选择性和适用范围受偶联分子体内行为的限制
DNA 纳米技术	TDN	利用碱基互补配对构建具有精确尺寸的 DNA 纳米结构，该结构可通过 SR 介导的内吞作用进入细胞，且 DNA 骨架本身具有 ROS 清除等功能[47]	不仅可作为载体，还兼具抗氧化或微环境调节作用；但其体内稳定性及大规模制备仍有待进一步优化
内源性吸附	SORT	通过调节 LNP 内部电荷或特定脂质比例，可使 LNP 在体内特异性吸附 IgG、玻连蛋白等，从而向 HM 富集[48-49]	无需复杂的表面配体修饰，可简化 CMC 工艺，并提升规模化生产潜力；但其蛋白冠形成机制及不同体系间的普适性仍需进一步验证
原位工程化	CAR-M 相关原位重编程	利用 LNP 递送 mRNA，在体内原位生成具备特异识别和吞噬能力的 CAR- 巨噬细胞，但其核心更偏向于将巨噬细胞转化为治疗效应细胞[43,50]	利用内源性免疫细胞的天然吞噬特性，实现治疗效应的级联放大，同时可避免体外细胞回输的复杂工艺与高成本；但该技术也面临制备复杂、体内行为和监管尚不清晰等问题

注：[1)]Cho-HDO 为胆固醇修饰异源双链寡核苷酸（cholesterol-conjugated heteroduplex oligonucleotide）；ASO 为反义寡核苷酸（antisense oligonucleotide）；TDN 为四面体 DNA 纳米结构（tetrahedral DNA nanostructure）；SORT 为选择性器官靶向技术（selective organ targeting）；CMC 为化学、生产与质量控制（chemistry, manufacturing and controls）；CAR-M 为嵌合抗原受体巨噬细胞（chimeric antigen receptor macrophage）。

环境重塑[7,41]。

除病理机制外，不同递送系统在体内的药代动力学行为同样影响治疗效果。对于以静脉给药为主的 HM 靶向递药系统而言，颗粒的肝脏富集、肝窦内滞留及清除途径均会影响最终药效[47]。一般来说，LNP 和部分聚合物纳米粒在初始肝摄取和处方可控性方面更具优势，而仿生系统与外泌体则在免疫逃逸和组织滞留方面更具潜力[41]。ALI 等急性炎症场景更强调快速肝富集与短时高效释药，而 MASH、肝纤维化及 HCC 等慢性病程则更强调组织滞留、亚群选择性和长期安全性[51]。因此，将药代动力学参数纳入不同肝病场景的策略评价，有助于合理选择递药系统。

各类肝脏疾病的具体病理特征与对应的递送策略[51-58]总结于表 2。

4　挑战与展望

靶向 HM 的递送系统已在多种肝病模型中显示出调控炎症反应、重塑免疫微环境和改善治疗效果的潜力。不同递送平台在靶向机制、安全性及转化潜力方面各有特点[51,59-60]（表 3）。以 *N*- 乙酰半乳糖胺偶联和 LNP 为代表的肝靶向递送已进入临床应用（如 Onpattro），但面向 HM 的系统仍多处于临床前研究阶段[61]。CAR-M 等工程化策略近年来逐步受到研究者关注，如 MT-303 通过 LNP 递送 CAR-mRNA 原位重塑巨噬细胞的研究，已进入 HCC 的Ⅰ期临床试验（NCT06478693）阶段。

当前，该领域的瓶颈主要有 3 个方面。① HM 亚群异质性特征显著，KC、MoMF、LAM 及 TAM

表 2　靶向 HM 的递送系统在不同肝脏疾病中的应用

Tab.2　Applications of HM-targeted Delivery Systems in Different Liver Diseases

疾病类型	关键病理特征	HM 调控目标	代表性递送策略	关键药动学评价指标
ALI/HIRI	细胞因子释放综合征、ROS 暴发、肝细胞急性损伤	抑制促炎型 HM 激活，快速清除 ROS，减轻急性炎症级联反应	甘露糖修饰 LNP、ROS 响应性聚合物纳米粒、纳米酶、外泌体抗氧化递送[52-53]	肝富集速度、ROS 响应性释放等[51]
MASH/MAFLD	脂质代谢紊乱、慢性炎症、单核细胞募集	抑制炎症放大，调控代谢重编程，阻断募集型 HM 持续浸润	靶向代谢通路的 LNP/ 聚合物体系、Cho-HDO 策略、SORT 相关递送平台[54-55]	组织滞留时间、HM 亚群选择性等
肝纤维化	细胞外基质沉积、慢性炎症、修复失衡	增强胞葬，促进炎症有效消退，抑制病理性修复和基质重塑	磷脂酰丝氨酸（phosphatidylserine，PtdSer）仿生载体、MMP 响应性系统、DNA 纳米结构等[56-58]	组织长期滞留、胞葬效率等[56-57]
HCC	TAM 促肿瘤功能、免疫抑制微环境、肿瘤进展	TAM 重编程，增强吞噬和抗肿瘤免疫，重塑免疫微环境	LNP 递送 mRNA/siRNA、仿生递送系统及联合免疫治疗相关平台	肿瘤组织穿透、循环半衰期等

表 3　不同递送平台在 HM 递送中的综合比较

Tab.3　Comparison of Delivery Platforms for HM Targeting

递送系统类型	靶向机制	主要优势	主要局限	安全性关注点	适用疾病场景
LNP/ 脂质体	肝脏天然摄取、蛋白冠介导富集、受体配体修饰、可电离脂质促进胞内释放	核酸递送能力强，配方可调，微流控制备技术成熟，质量一致性和规模化放大潜力较高	分布选择性仍需优化，内体逃逸仍是瓶颈[62]	输注反应、补体激活、免疫原性、重复给药耐受性	ALI/HIRI、MASH/MAFLD、肝纤维化、HCC
聚合物纳米粒	粒径 / 表面电荷可调控、受体配体修饰、微环境响应性释放	结构可编程性强，便于引入 pH/ROS/ 酶响应模块，释放动力学可调控	处方复杂时重现性下降，胞内递送效率依赖具体结构	溶血毒性、降解产物安全性、长期组织相容性	ALI/HIRI（ROS 响应）、肝纤维化（MMP 响应）、HCC
无机 / 杂化纳米材料	被动摄取、物理引导、表面配体修饰、催化 / 成像功能耦合	具备成像和诊疗一体化优势	生物降解性不足，长期蓄积风险较高	组织蓄积、慢性炎症、重复给药耐受性	HCC（光热治疗 / 成像）、ALI（纳米酶抗氧化）、肝纤维化（成像监测）
仿生递送系统	天然膜蛋白介导归巢作用、免疫逃逸、细胞来源趋向性	生物相容性和天然归巢优势突出	载药效率低、一致性及质量控制困难[51,63]	生物污染风险、来源依赖性、长期贮存稳定性	肝纤维化（胞葬调控）、HCC（TAM 重编程）、ALI（抗炎）

在受体表达、吞噬活性和代谢状态上存在显著差异，同一靶向配体难以适用于所有病理场景[62]。② HM活跃的内体—溶酶体途径易造成载荷降解失活，尤其限制了核酸和蛋白类药物的有效胞内释放。③纳米载体的长期安全性未知和工业化困难仍是临床转化的关键障碍，未来仍需重点关注输注反应、补体激活、免疫原性、组织蓄积、重复给药耐受性，以及微流控制备放大过程中的一致性控制和在线质量控制等问题[63]。因此，靶向HM的药物递送系统优化不应仅以靶向效率为目标，而应建立覆盖疗效、安全性和可制造性的综合评价体系。未来，AI辅助配方优化和多学科交叉有望推动HM靶向递送由概念验证走向临床实践。

参考文献：

[1] Gan C, Yuan Y, Shen H Y, *et al*. Liver diseases: epidemiology, causes, trends and predictions [J]. *Signal Transduction Targeted Ther*, 2025, **10**(1): 33.

[2] Tacke F. Targeting hepatic macrophages to treat liver diseases [J]. *J Hepatol*, 2017, **66**(6): 1300-1312.

[3] Paunovska K, Loughrey D, Dahlman J E. Drug delivery systems for RNA therapeutics [J]. *Nat Rev Genet*, 2022, **23**: 265-280.

[4] Colino C I, Lanao J M, Gutierrez-Millan C. Targeting of hepatic macrophages by therapeutic nanoparticles [J]. *Front Immunol*, 2020, **11**: 218.

[5] Daemen S, Gainullina A, Kalugotla G, *et al*. Dynamic shifts in the composition of resident and recruited macrophages influence tissue remodeling in NASH [J]. *Cell Rep*, 2021, **34**(2): 108626.

[6] Simón-Codina B, Cacho-Pujol J, Moles A, *et al*. Reprogramming macrophages to treat liver diseases [J]. *Hepatology*, 2026, **84**(1): 251-272.

[7] Nusse Y, Kubes P. Liver macrophages: development, dynamics, and functions [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, **22**(10): 1178-1189.

[8] Guilliams M, Scott C L. Liver macrophages in health and disease [J]. *Immunity*, 2022, **55**(9): 1515-1529.

[9] Elchaninov A V, Fatkhudinov T K, Vishnyakova P A, *et al*. Phenotypical and functional polymorphism of liver resident macrophages [J]. *Cells*, 2019, **8**(9): 1032.

[10] de Ponti F F, Liu Z Z, Scott C L. Understanding the complex macrophage landscape in MASLD [J]. *JHEP Rep*, 2024, **6**(11): 101196.

[11] Gao C C, Bai J, Han H, *et al*. The versatility of macrophage heterogeneity in liver fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, **13**: 968879.

[12] Guo C L. Self-sustained regulation or self-perpetuating dysregulation: ROS-dependent HIF-YAP-Notch signaling as a double-edged sword on stem cell physiology and tumorigenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, **10**: 862791.

[13] Wang Y, Wang J, Zhang J H, *et al*. Stiffness sensing via Piezo1 enhances macrophage efferocytosis and promotes the resolution of liver fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2024, **10**(23): eadj3289.

[14] Hu H R, Cheng X Y, Li F, *et al*. Defective efferocytosis by aged macrophages promotes STING signaling mediated inflammatory liver injury [J]. *Cell Death Discov*, 2023, **9**(1): 236.

[15] Kostallari E, Schwabe R F, Guillot A. Inflammation and immunity in liver homeostasis and disease: a nexus of hepatocytes, nonparenchymal cells and immune cells [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, **22**(10): 1205-1225.

[16] Peng M J, Fang F, Wang B W. Nanoparticle technologies for liver targeting and their applications in liver diseases [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2025, **13**: 1661872.

[17] Anand P, Zhang Y, Patil S, *et al*. Metabolic stability and targeted delivery of oligonucleotides: advancing RNA therapeutics beyond the liver [J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(7): 6870-6896.

[18] Zhang J F, Shen H W, Xu J J, *et al*. Liver-targeted siRNA lipid nanoparticles treat hepatic cirrhosis by dual antifibrotic and anti-inflammatory activities [J]. *ACS Nano*, 2020, **14**(5): 6305-6322.

[19] Klichinsky M, Ruella M, Shestova O, *et al*. Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, **38**(8): 947-953.

[20] Bai H T, Feng L, Schmid F. Macrophage-based cancer immunotherapy: challenges and opportunities [J]. *Exp Cell Res*, 2024, **442**(1): 114198.

[21] Kulkarni J A, Witzigmann D, Chen S, *et al*. Lipid nanoparticle technology for clinical translation of siRNA therapeutics [J]. *Acc Chem Res*, 2019, **52**(9): 2435-2444.

[22] Chu R X, Wang Y, Kong J L, *et al*. Lipid nanoparticles as the

drug carrier for targeted therapy of hepatic disorders [J]. *J Mater Chem B*, 2024, **12**(20): 4759-4784.

[23] Han X X, Gong N Q, Xue L L, *et al*. Ligand-tethered lipid nanoparticles for targeted RNA delivery to treat liver fibrosis [J]. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 75.

[24] Ni H Z, Hatit M Z C, Zhao K, *et al*. Piperazine-derived lipid nanoparticles deliver mRNA to immune cells *in vivo* [J]. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 4766.

[25] Wang Q, Wan B, Feng Y, *et al*. Self-degradable "gemini-like" ionizable lipid-mediated delivery of siRNA for subcellular-specific gene therapy of hepatic diseases [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, **15**(6): 2867-2883.

[26] Li S X, Hu Y Z, Lin J H, *et al*. Single-particle spectroscopic chromatography reveals heterogeneous RNA loading and size correlations in lipid nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(24): 15729-15743.

[27] 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.

[28] Kesharwani P, Kumar V, Goh K W, *et al*. PEGylated PLGA nanoparticles: unlocking advanced strategies for cancer therapy [J]. *Mol Cancer*, 2025, **24**(1): 205.

[29] Maghrebi S, Jambhrunkar M, Joyce P, *et al*. Engineering PLGA-lipid hybrid microparticles for enhanced macrophage uptake [J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, **3**(7): 4159-4167.

[30] Meerasa S S, Ahmad A, Khan A A, *et al*. Endosomal escape and current obstacles in ionizable lipid nanoparticles mediated gene delivery: lessons from COVID-19 vaccines [J]. *Int J Pharm*, 2025, **685**: 126263.

[31] Hu H T, Liu Y P, Xu C, *et al*. Mitochondria-targeted ROS-scavenging polymer protects the hepatocytes and macrophages against hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Acta Biomater*, 2025, **202**: 489-502.

[32] Liang S, Wang T R, Ding J F, *et al*. Injectable matrix metalloproteinase-responsive polypeptide hydrogels as drug depots for antitumor chemo-immunotherapy [J]. *Pharmaceutics*, 2025, **17**(11): 1453.

[33] Luan H P, Peng C, Yasin P, *et al*. Mannosamine-engineered nanoparticles for precision rifapentine delivery to macrophages: advancing targeted therapy against mycobacterium tuberculosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2025, **19**: 2081-2102.

[34] Mu J, Li C X, Shi Y, *et al*. Protective effect of platinum nano-antioxidant and nitric oxide against hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Nature Commun*, 2022, **13**(1): 2513.

[35] Li L, Wen Q L, Wang T, *et al*. Metal-organic frameworks-engineered reactive-oxygen catalytic materials: enzyme-mimicking coordinations, structure evolutions, and biotherapeutic applications [J]. *Mater Today*, 2024, **78**: 142-180.

[36] Saker R, Regdon jr G, Sovány T. Pharmacokinetics and toxicity of inorganic nanoparticles and the physicochemical properties/factors affecting them [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2024, **99**: 105979.

[37] Ouyang X M, Liu Y, Zheng K, *et al*. Recent advances in zwitterionic nanoscale drug delivery systems to overcome biological barriers [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, **19**(1): 100883.

[38] Yu N, Tu W Z, Qiu P, *et al*. Full-route advances via biomimetic and biodegradable ultrasmall-in-nano architectures with radiation-photo synergy [J]. *Nano Today*, 2022, **43**: 101427.

[39] Tian S Y, Zhou X, Zhang M, *et al*. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect against liver fibrosis via delivering miR-148a to target KLF6/STAT3 pathway in macrophages [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, **13**(1): 330.

[40] Zuo T C, Shi C G, Li J Y, *et al*. M2 macrophage-derived exosome nanoplatform for targeted H_2S delivery to alleviate hepatic ischemia-reperfusion injury via synergistic anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-ferroptotic effects [J]. *Acta Biomater*, 2026, **212**: 593-612.

[41] Miao L Y, Yu C Q, Guan G, *et al*. Extracellular vesicles containing GAS6 protect the liver from ischemia-reperfusion injury by enhancing macrophage efferocytosis via MerTK-ERK-COX2 signaling [J]. *Cell Death Discov*, 2024, **10**(1): 401.

[42] Shao J H, Wang M Z, Huang J L, *et al*. Biomimetic nanomedicines deliver naringin for enhanced acute liver failure therapy via balanced regulation of hepatocyte oxidative stress and Kupffer cell inflammation [J]. Adv Funct Mater, 2025, **35**(42): 2502801.

[43] Yang Z M, Liu Y, Zhao K, *et al*. Dual mRNA co-delivery for *in situ* generation of phagocytosis-enhanced CAR macrophages augments hepatocellular carcinoma immunotherapy [J]. *J Control Release*, 2023, **360**: 718-733.

[44] Nishi R, Ohyagi M, Nagata T, *et al*. Regulation of activated microglia and macrophages by systemically administered

DNA/RNA heteroduplex oligonucleotides [J]. *Mol Ther*, 2022, **30**(6): 2210-2223.

[45] Qu H D, Zhang D, Liu J L, *et al*. Therapeutic targeting of PKM2 ameliorates NASH fibrosis progression in a macrophage-specific and liver-specific manner [J]. *Engineering*, 2024, **41**: 189-203.

[46] Chu Z Z, Zhang B H, Zhou X X, *et al*. A DNA/RNA heteroduplex oligonucleotide coupling asparagine depletion restricts FGFR2 fusion-driven intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, **34**: 102047.

[47] Peng M J, Xu J G, Hong Y J, *et al*. A dynamic DNA nano-antioxidant targeting galectin-3 attenuates liver fibrosis via reducing macrophage oxidative stress [J]. *Adv Sci* (Weinh), 2026, **13**(4): e09977.

[48] Wang Y Z, Wang Q, Tao S F, *et al*. Identification of $SPP1^{+}$ macrophages in promoting cancer stemness via vitronectin and CCL15 signals crosstalk in liver cancer [J]. *Cancer Lett*, 2024, **604**: 217199.

[49] Wang X, Liu S, Sun Y H, *et al*. Preparation of selective organ-targeting (SORT) lipid nanoparticles (LNPs) using multiple technical methods for tissue-specific mRNA delivery [J]. *Nat Protoc*, 2023, **18**(1): 265-291.

[50] Dai H R, Zhu C, Huai Q, *et al*. Chimeric antigen receptor-modified macrophages ameliorate liver fibrosis in preclinical models [J]. *J Hepatol*, 2024, **80**(6): 913-927.

[51] Canestrale A R, Kholia S, Dimuccio V, *et al*. Targeted hepatic delivery of bioactive molecules via nanovesicles: recent developments and emerging directions [J]. *J Pers Med*, 2026, **16**(1): 1.

[52] Wang Q, Jiang Q K, Li D, *et al*. Elaborately engineering of lipid nanoparticle for targeting delivery of siRNA and suppressing acute liver injury [J]. *Chin Chem Lett*, 2024, **35**(2): 108683.

[53] Kim Y, Chatterjee S, Robertson A L, *et al*. Mannose-conjugated cholesterol containing lipid nanoparticles for active targeted mRNA delivery to liver sinusoidal endothelial and Kupffer cells [J]. *Bioconjug Chem*, 2025, **36**(10): 2181-2196.

[54] Lyu Y F, Yang X Y, Yang L, *et al*. Lipid nanoparticle-mediated hepatocyte delivery of siRNA and silibinin in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease [J]. *J Control Release*, 2024, **373**: 385-398.

[55] Tian Y X, Ni Y M, Zhang T, *et al*. Targeting hepatic macrophages for non-alcoholic fatty liver disease therapy [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2024, **12**: 1444198.

[56] Chen K Z, Lin Z Y, Chen L J, *et al*. TNC-targeted CAR-macrophage therapy alleviates liver fibrosis in mice [J]. *Mil Med Res*, 2025, **12**: 78.

[57] Luozhong S J, Yuan Z F, Sarmiento T, *et al*. Phosphatidylserine lipid nanoparticles promote systemic RNA delivery to secondary lymphoid organs [J]. *Nano Lett*, 2022, **22**(20): 8304-8311.

[58] Chen Y N, Li M Q, Zhang H J, *et al*. Nanoparticle-based drug delivery systems: a promising approach for the treatment of liver fibrosis [J]. *Int J Pharm X*, 2025, **10**: 100411.

[59] Navid Talemi M, Ramezani Farani M, Alipour Eskandani N, *et al*. Programmable lipid nanoparticles for RNA therapeutics: design principles and clinical translation [J]. *Mater Today Bio*, 2026, **37**: 102774.

[60] Bader J, Brigger F, Leroux J C. Extracellular vesicles versus lipid nanoparticles for the delivery of nucleic acids [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2024, **215**: 115461.

[61] Cao L L, Min J, Yu M P, *et al*. Key clinical frontiers of mRNA loaded lipid nanoparticles in cancer vaccines [J]. *Int J Nanomed*, 2025, **20**: 14935-14953.

[62] Gurung S, Perocheau D, Ghosh R, *et al*. Delivering the message: translating mRNA therapy for liver inherited metabolic diseases [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2025, **48**(5): e70078.

[63] Lee Y, Jeong M, Lee G, *et al*. Development of lipid nanoparticle formulation for the repeated administration of mRNA therapeutics [J]. *Biomater Res*, 2024, **28**: 0017.