

新型吸入颗粒在呼吸系统疾病防治中的应用研究进展

张斐凡^{1,2}, 吴媛媛^{1,2}, 彭西玲^{1,2}, 吴晓杰^{1,2}, 张亚鹏^{1,2}, 刘含^{1,2*}

¹河南中医药大学第一附属医院呼吸科, 河南郑州 450000; ²河南中医药大学第一临床学院/河南中医药大学中医药科学院呼吸疾病中医药防治省部共建协同创新中心/河南省中医药防治呼吸病重点实验室, 河南郑州 450046

[中图分类号] R563.9; R944.7 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0038.2025.0630

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张斐凡, 吴媛媛, 彭西玲, 等. 新型吸入颗粒在呼吸系统疾病防治中的应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(9): 1171-1178.

[收稿日期] 2025-01-06 [录用日期] 2025-03-31 [上线日期] 2025-06-30

[摘要] 吸入疗法采用直接靶向呼吸道和肺部给药, 其凭借高效的药物传递、快速起效和不良反应较少的特点, 已被广泛应用于呼吸系统疾病的治疗。然而, 传统吸入颗粒在药物稳定性、释放控制及肺部递送效率等方面存在一定的局限。近年来, 随着生化材料的不断发展, 新型吸入颗粒的性能得到了显著提升, 能够提供更好的药物负载能力、更精确的释放控制及更高效的肺部递送, 在改善药效和减少不良反应方面潜力巨大。本文综述新型吸入颗粒的分类、制备应用与进展, 探讨其在精准治疗、个性化用药和新型药物递送系统开发中的前景, 以期促进吸入疗法的相关研究和技术创新, 为呼吸系统疾病的治疗提供更好的解决方案。

[关键词] 呼吸系统疾病; 吸入疗法; 新型吸入颗粒; 高分子化合物; 脂质体

Research progress of new inhalation particles in prevention and treatment of respiratory diseases

Zhang Fei-Fan^{1,2}, Wu Yuan-Yuan^{1,2}, Peng Xi-Ling^{1,2}, Wu Xiao-Jie^{1,2}, Zhang Ya-Peng^{1,2}, Liu Han^{1,2*}

¹Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, China

²The First Clinical Medical College/Collaborative Innovation Center for Chinese Medicine and Respiratory Diseases Co-Constructed by Henan and Ministry of Education of China, Academy of Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine/Henan Key Laboratory of Chinese Medicine for Respiratory Disease, Zhengzhou, Henan 450046, China

*Corresponding author, E-mail: liuhan1969@hactcm.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82474313), and the China Postdoctoral Science Foundation (2022T150197, 2021M690938)

[Abstract] Inhalation therapy, as a drug delivery method directly targeting the respiratory tract and lungs, has been widely used in the treatment of respiratory diseases due to its characteristics of efficient drug delivery, rapid onset, and low systemic side effects. However, traditional inhalation particles still have some limitations in drug stability, release control, and pulmonary delivery efficiency. In recent years, with the continuous development of biochemical materials, the performance of new inhaled particles has been significantly improved, which can provide better drug-loading capacity, more precise release control, and more efficient pulmonary delivery, showing great potential in improving drug efficacy and reducing side effects. This review comprehensively summarizes the classification, preparation techniques, and applications of inhalable particles. It further explores their prospects in precise therapy, personalized medication, and the next-generation drug delivery systems, aiming to promote research and technological innovation in inhalation therapy, ultimately advancing therapeutic solutions for respiratory diseases.

[Key words] respiratory diseases; inhalation therapy; new inhalation particles; polymer compounds; liposomes

近年来, 全球呼吸系统疾病负担持续加重, 已成为公共卫生的重要问题^[1]。目前, 呼吸系统疾病

[基金项目] 国家自然科学基金(82474313); 中国博士后科学基金(2022T150197, 2021M690938)

[作者简介] 张斐凡, 硕士研究生, 主要从事呼吸系统疾病方面的研究

[通信作者] 刘含, E-mail: liuhan1969@hactcm.edu.cn

的给药方式主要包括口服、注射及雾化吸入等^[2]。口服药物借助其多样化的剂型设计可满足不同的治疗需求,但胃肠黏膜屏障对药物吸收与传输的障碍限制了其疗效。注射给药可使药物直接进入血液循环,精确调控血药浓度,实现快速起效。然而,长期使用注射疗法成本高昂,显著降低了患者的治疗依从性^[3]。此外,由于药物在体内循环的广泛分布,可能引发明显的全身性不良反应,增加了治疗过程的复杂性和未知风险。随着医疗技术的不断进步,吸入疗法在呼吸系统疾病治疗中的作用日益凸显,尤其是近年来新型材料的应用提升了吸入颗粒粒径控制与药物释放行为的可控性,提高了治疗效果^[4];但该领域仍面临诸多挑战,例如,在不同病理条件下如何优化颗粒特性、提升患者的治疗依从性,以及在长期应用中保障安全性与经济性等问题,仍缺乏系统性深入研究。本文综述新型吸入颗粒的结构特征、先进制备策略及相关治疗应用的研究进展,旨在为进一步促进吸入疗法的相关研究和开发提供参考。

1 吸入疗法治疗呼吸系统疾病

吸入疗法是以多级气管和肺组织为靶器官,直接将药物递送到呼吸道和肺的给药方法^[5],其工作原理通常基于气溶胶技术,通过将药物制备成微小颗粒或液滴的气溶胶,随呼吸入肺,使药物在靶部位发挥作用(图1)。这种给药方式将药物以气溶胶形式直接递送至呼吸道黏膜和肺泡,直接作用于病变部位,可缩短药物到达靶部位的传递路径,缩小药物在体内的分布范围,提高药物的生物利用度;此外,吸入疗法可避免肝脏的首过效应,确保药物在抵达肺部时保持高效浓度,有利于减少代谢所致不良反应,提升治疗的安全性,是缓解咳嗽气喘、咯痰等急慢性呼吸道症状,以及治疗慢阻肺、肺纤维化等呼吸系统疾病的重要手段^[6-7]。

尽管吸入疗法具有多项优势,但也存在一定局限。在呼吸系统疾病发生发展过程中,免疫系统激活发挥关键作用,表现为巨噬细胞吞噬颗粒物的能力增强,伴随气道纤毛的清除机制启动,黏膜增生和黏液分泌显著增加,可形成一道复杂的防御屏障^[8]。这些反应旨在清除外来颗粒,也发挥阻挡作用,即增加颗粒物进入肺组织的难度。因此,开发高效、精准的吸入疗法至关重要。优化颗粒的物理特性(如粒径、形态、均匀度和释放模式)已成为提升吸入疗法的治疗效果、确保药物在肺内有效分布并延长作用时间的关键^[9]。

在吸入疗法中,气溶胶作为重要的传输媒介,与气道上皮黏膜及其覆盖的纤毛系统发生复杂的相

互作用^[10]。这一过程涵盖了多种物理机制。其中,气道阻力作为关键调控因素,影响颗粒的沉积位置。依据颗粒动力学的原理,不同尺寸的颗粒在呼吸道内的沉积位置呈现显著的差异。粒径 $>10\ \mu\text{m}$ 的颗粒倾向于在鼻咽部沉积,这一特性使其成为口咽部疾病治疗的优选载体;粒径 $3\sim 10\ \mu\text{m}$ 的颗粒更倾向于在下呼吸道的近端传导气道中沉积,这一特性不仅有助于减轻呼吸道刺激,还可用于优化药物的靶向递送;而粒径 $<3\ \mu\text{m}$ 的颗粒,50%~60%能够抵达并沉积于肺泡区域,直接作用于肺泡^[11]。因此,对颗粒粒径的精细化优化成为提升吸入疗法疗效的关键环节。

2 吸入颗粒的类型及特点

根据制备方法、物理化学性质及药物递送的效果和机制,吸入颗粒可分为传统吸入颗粒和新型吸入颗粒^[12]。传统吸入颗粒一般指粉雾剂和气雾剂。这两种剂型凭借各自独特的给药机制,能够高效地将药物直接送达肺部。气雾剂通常是将药物与抛射剂混合,经特定装置快速喷出,随患者吸气直达肺部^[13];而粉雾剂则通过干粉吸入装置,将微粉化的药物或其与载体(如胶囊或多剂量储库)的混合物直接吸入肺部^[14]。

随着生物材料的快速发展,在传统吸入颗粒的基础上,出现多种新型吸入颗粒剂及其载体。相较于传统吸入颗粒,多数新型吸入颗粒仍处于研发阶段,临床应用相对较少。然而,这些新型吸入颗粒在技术创新上为呼吸系统疾病的治疗提供了新的可能性,特别是在个性化治疗和靶向治疗方面。这些颗粒主要类型包括脂质体、高分子材料和无机物纳米颗粒等^[15](图2)。脂质体是一种前沿的吸入颗粒药物载体,由磷脂分子在水性介质中自发组装形成单层、双层或多层同心排列的封闭球体结构;其独特的封闭结构为药物输送至肺部提供了新方案^[16]。作为一种由磷脂和蛋白质组成的混合物,肺表面活性剂具有穿透肺屏障及降低肺清除的特性^[17];将其作为颗粒表面涂层,不仅能增强颗粒的生物相容性与肺部稳定性,还可提升药物输送效率^[18]。

高分子材料聚乳酸-乙醇酸共聚物(PGLA)由乳酸和羟基乙酸聚合而成^[19]。该材料具备可降解性、生物相容性,毒性较低,且成囊和成膜能力优异,有望实现药物释放的高度可控性^[20]。水凝胶作为一种高分子材料,可通过单体之间的物理化学反应形成富含水分的三维网络结构;该分子结构网络能够通过扩散、溶胀及环境刺激等多种释放机制,精准调控药物的释放速率^[21]。壳聚糖水凝胶颗粒中含有大量的氨基和羟基,易形成分子内和分子间氢键,可

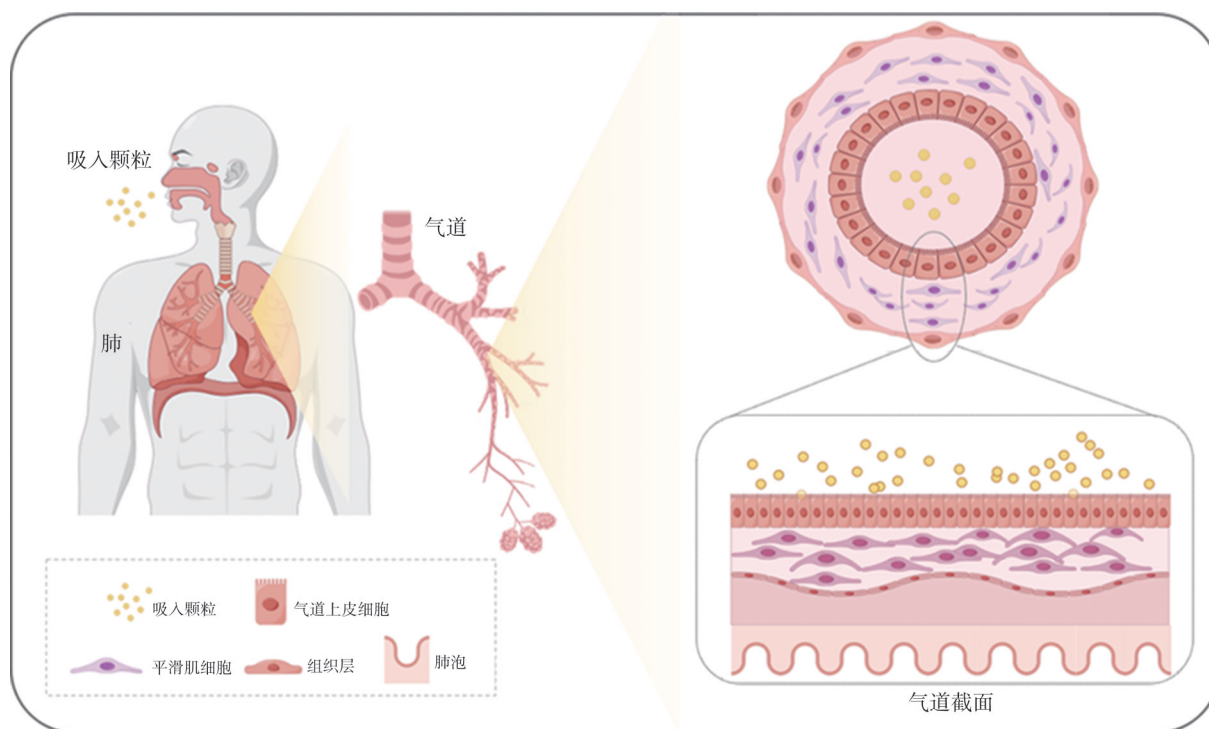


图1 吸入颗粒治疗呼吸系统疾病示意图

Fig.1 Schematic diagram of inhalation of particles in the treatment of respiratory diseases

与儿茶酚、京尼平、碳酸氢钠或三聚磷酸盐等混合后形成物理化学交联凝胶，还可与其他高分子材料相互交织，构建复杂的网络结构^[22]；该结构不仅可增强壳聚糖分子在酸性环境下的稳定性，还可使壳聚糖水凝胶颗粒对环境的刺激产生响应。因此，壳聚糖水凝胶颗粒凭借其低毒性、高疏水性、良好的黏膜纤毛清除抵抗能力等特性，使药物能够有效地穿过生理屏障，成为制备吸入颗粒及实现肺部靶向输送的重要选择^[23]。

近年来，无机物颗粒如一氧化氮(NO)纳米颗粒、铁、金属有机骨架(MOF)及中孔二氧化硅(MSN)等具有显著的抗菌特性，在治疗肺部感染方面呈现巨大潜力^[24]。NO纳米颗粒是由葡萄糖与亚硝酸盐进行热还原反应，随后再与玻璃态基质粉末进行水合处理生成^[25]。该颗粒通过多重抗菌机制及活性氮氧化物中间体(RNOS)实现抗菌效果^[26]。超顺磁性氧化铁纳米颗粒是由磁铁矿(Fe_3O_4)和(或)磁赤铁矿($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)组成，在搭载特定药物后，这些颗粒能在交变磁场作用下迅速磁化并定向移动至目标位置，实现靶向治疗效果^[27]。MOF是一种晶态多孔材料，由无机金属中心(离子或簇)与有机配体自组装形成周期性网络^[28]；该材料中的有机成分展现出优良的渗透性，使其成为药物输送的关键媒介，可实现药物的高效负载与靶向释放。MSN是利用有机分子(表面活性剂或两亲性嵌段聚合物)作为模板剂，与无机硅源进行界面反应，形成由二氧化硅包裹的

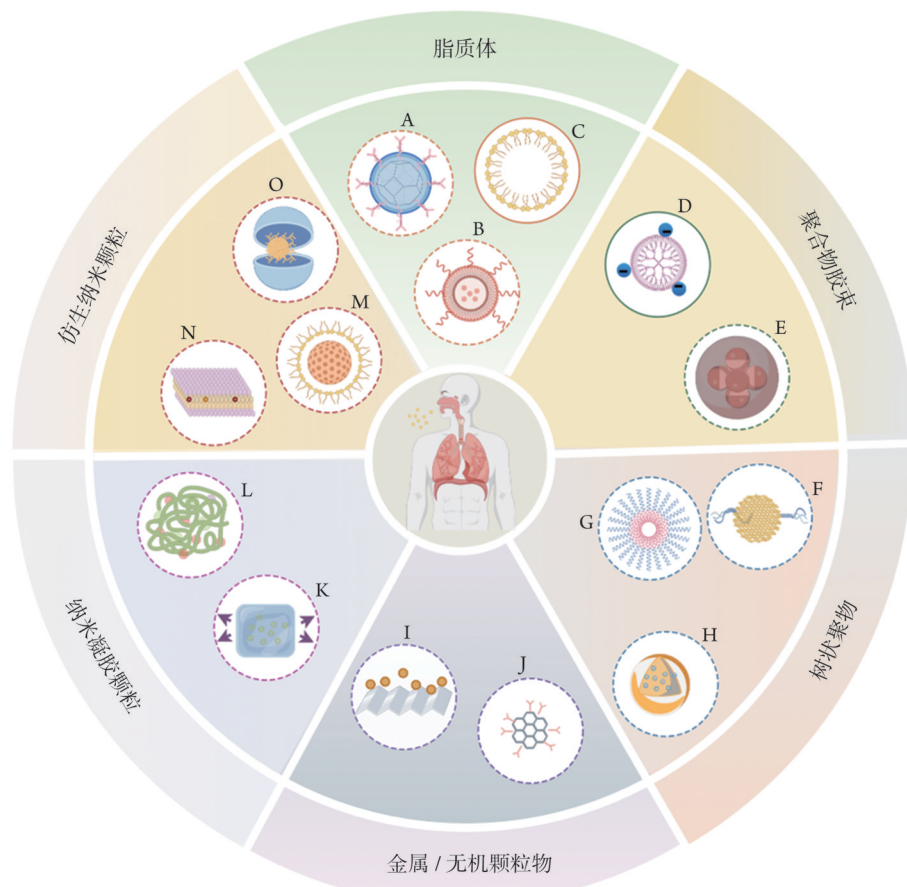
规则有序的组装体。此材料拥有高表面积、强负载能力、良好的化学惰性和生物相容性等优点，使其在肺癌治疗及药物输送中应用前景良好^[29]。

3 新型吸入颗粒的制备

吸入颗粒的制备过程旨在将固体或液体药物转化为气溶胶形式，使其能够有效进入呼吸道并到达肺部。该过程涉及药物的物理化学性质、颗粒粒径的精准控制和优良的分散性及稳定性等关键因素。而多种新型吸入颗粒不仅具备这些特点，还结合了功能化载体、生物相容性材料及纳米技术等创新手段，可显著提高药物在呼吸道的传递效率和治疗效果。

脂质体常采用溶剂注入法、薄膜水化法或逆向蒸发法等方式制备而成。溶剂注入法是将脂溶性原辅料溶解在有机溶剂(如乙醇)中，待其完全溶解后，迅速将该溶液注入水性介质中，自发形成粗脂质体^[30]。薄膜水化法是通过减压蒸发去除含有脂溶性物质的有机溶剂，使容器内壁形成一层脂质薄膜；在磷脂相变温度条件下对该薄膜进行水化处理，并自发形成球形脂质体结构^[31]。此外，逆向蒸发法是将含药的水性溶液与溶解在有机溶剂中的脂溶性原辅料混合乳化，通过减压蒸发促使脂溶性物质与磷脂共同组装成脂质体结构^[32]。

采用单乳液(O/W)法制备PLGA纳米颗粒通常适用于封装疏水性药物^[33]。该方法是将含有PLGA和药物的有机溶剂滴入含有表面活性剂的水相中，经



A. 多囊排列结构; B. 多层排列结构; C. 单层结构; D. 多层胶束结构; E. 核心-壳层结构; F. 球形或类球形外形; G. 树枝状多层结构; H. 内部空腔结构; I. 晶体排列结构; J. 多孔结构; K. 多孔网络结构; L. 三维交联网络结构; M. 层状壳聚糖/蛋白质膜结构; N. 纳米孔结构; O. 核-壳结构

图2 新型吸入颗粒的不同类型及特点

Fig.2 The different types and characteristics of new inhalation particles

超声乳化后,使其聚合物固化,形成载药纳米颗粒^[34]。对于亲水性药物,可采用双乳液(W/O/W)法制备^[35]。首先将药物溶于水相,再包裹于PLGA的有机相中形成初乳(W/O),再将其滴入含有表面活性剂第二水相中,经超声和搅拌形成双乳液结构,溶剂挥发后PLGA固化,形成具有水核的纳米颗粒,从而有效封装亲水性药物^[36]。

高分子水凝胶由单体或双组分(人工/天然)聚合物构成,通过物理交联机制(聚合物链缠结、氢键及疏水作用等)实现自修复与应激响应功能^[37]。超分子水凝胶则基于非共价分子间的相互作用,由多元单体堆叠构建,其非共价交联特性显著扩展了药物包载的范围^[38]。DNA水凝胶通过互补交联可构建二维至三维的复杂生物颗粒结构;该结构遇水溶胀后可通过多样化修饰策略,承载核酸分子或DNA靶向药物,实现高效递送^[39]。此外,无聚合物水凝胶利用短肽自组装特性,通过氢键或 π - π 堆叠交织成凝胶网络,为水凝胶药物载体的开发开辟了新途径^[40]。

NO纳米颗粒是由NO与超氧化物反应后形成的

RNOS。该中间体包括过氧亚硝酸盐、二氧化氮和三氧化二氮等成分,这些成分可通过多种机制发挥抗菌作用^[41]。在惰性气体保护环境,采用共沉淀法制备超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPIONs)时,首先将溶液中的 Fe^{2+} 与 Fe^{3+} 按照预定的摩尔比(通常为1:1或2:3)混合,随后加入适当的沉淀剂(如氨水或氢氧化钠),并在特定的pH值和温度条件下进行搅拌反应,即可制得SPIONs^[42]。MOF的制备主要采用热合成法或液相扩散法^[43]。热合成法是利用聚四氟乙烯内衬的不锈钢高压釜或玻璃试管加热原料混合物,并在压力条件下反应生成高质量单晶^[44];而液相扩散法则需先将金属盐、有机配体与适宜溶剂的小玻璃瓶放入质子化溶剂作为参照,密封静置即可形成MOF晶体^[45]。

4 新型吸入颗粒在呼吸系统疾病防治中的应用

吸入疗法的关键优势在于可通过自然呼吸将药物直接送至目标部位——肺,有利于提升呼吸系统疾病的治疗效果。首先,肺由大量微小的肺泡组成,

其高表面积为药物的沉积和吸收创造了良好环境,增加了药物的暴露面积,可显著提高吸入药物的生物利用度^[46];其次,肺部的免疫细胞(如巨噬细胞)和天然防御机制能够帮助药物快速识别并作用于感染部位,进一步提高治疗效果^[47];最后,吸入疗法通过将药物直接递送至呼吸道和肺的病变组织,可减少药物在全身循环中的分布,降低药物用量和不良反应风险^[48]。

4.1 肺炎 肺炎是由病毒、细菌或真菌等病原体感染引起的呼吸道(如支气管、肺泡)感染性疾病,主要累及肺实质,可严重影响气体交换功能。近年来,吸入颗粒技术的快速发展推动了肺部药物输送系统的革新。通过吸入颗粒的精准设计,可显著提升药物的靶向性和治疗效果,减少全身性不良反应,为肺炎的精准治疗提供新途径。Liu等^[49]通过结合生物聚合物——未改性的天然明胶与聚乙二醇二丙烯酸酯,成功研发出一种兼具生物相容性、可生物降解性、柔软质地及良好拉伸性能的水凝胶材料,不仅丰富了吸入治疗系统的材料选择,也为未来肺部疾病治疗策略的优化提供了新的思路与方向。这种水凝胶与聚乳酸-乙醇酸(PLGA-b-PEG)颗粒的巧妙结合,可提高肺炎的治疗效果;其持久黏附性与坚韧的附着能力,可促进药物在肺部更长时间的滞留,进而显著提升药物的利用效率与疗效。Mei等^[50]提出了一种新的SHIELD颗粒,由N-羧基琥珀酰亚胺酯功能化的聚丙烯酸和明胶制成的球形水凝胶吸入剂。SHIELD颗粒可通过干粉吸入器高效输送到肺部,与黏液相互作用后,这些颗粒形成致密的水凝胶网络,可覆盖气道并显著增强屏障性能,限制病毒等病原体的渗透,从而为肺部防御提供有力支持。Ye等^[51]开发了一种可吸入干粉气凝胶SARS-CoV-2疫苗,这种基于霍乱毒素B亚基(CTB)自组装的纳米颗粒被精准封装于微囊结构中,形成独特的“纳米-微米”耦合递送体系;其独特结构有利于肺泡递送、持续的抗原释放和细胞摄取。Wang等^[52]设计了一种基于纳米乳(NE)的新型药物递送系统(NE-AYQ);该系统通过吸入给药方式实现靶向血管紧张素转化酶2(ACE2)受体的精准递送,可有效抑制野生型和突变型SARS-CoV-2病毒对靶细胞的感染;该研究不仅为2019新型冠状病毒感染(COVID-19)的治疗提供了新的吸入给药策略,也为其他呼吸系统疾病吸入性药物的开发开辟了新途径。

4.2 肺结核 肺结核是由结核分枝杆菌感染引起的慢性传染病。随着吸入颗粒技术的快速发展,肺结核的吸入治疗作为一种新兴的治疗策略,通过将抗结核药物直接递送至肺部病灶区域,可显著提高局部药物浓度,为结核病治疗提供新方案。Tse等^[53]利

用亲水性高分子多糖植物糖原(PyG)作为多功能添加剂,并通过喷雾干燥技术制备了搭载利福平的干粉吸入剂;研究显示,引入PyG可显著改善制剂的吸入性能,极大提升药物的肺部递送与沉积效率;同时,PyG还可增强巨噬细胞样细胞的吞噬活性,进一步提升治疗效果。因此,基于PyG的免疫刺激载体颗粒不仅可优化制剂的吸入性能,还为抗结核药物的给药研究提供了新方向。Firoz等^[54]开发的基于酵母衍生 β -葡聚糖的可吸入颗粒抗结核药物递送系统,利用其独特的 β -[1-3/1-6]连接结构,通过受体介导的巨噬细胞吞噬作用实现高效内化。在结核病治疗中,这种吸入颗粒的高效受体介导内化作用可显著降低药物剂量,并增加药物在感染部位的靶向积累,缩短治疗时间;此外,由于药物主要集中于病灶区域,减少了在正常组织的非特异性分布,有利于减少不良反应。Omar等^[55]开发了一种基于异烟肼(INH)负载聚乙烯吡咯烷酮/聚衣康酸纳米粒(NPs)的可吸入载体;通过喷雾干燥技术制备的负载INH的壳聚糖颗粒(Cs-Mps-1-3)表现出优异的空气动力学性能,能够促进细菌细胞表面结合和纳米粒子的细胞渗透活性,显著提高疗效并减少耐药的发生。

4.3 急性肺损伤(ALI) ALI的吸入治疗是一种针对肺部炎症和损伤的靶向治疗策略,通过将药物直接递送至肺,可减轻肺部炎症反应、改善肺泡-毛细血管屏障功能,并促进肺组织修复与再生。He等^[56]开发了一种新型可生物降解且对活性氧(ROS)敏感的可吸入粒径,可用于ALI的治疗;OC-COF通过草酸酯键清除 H_2O_2 ,能够在炎症部位特异性水解并消除活性氧(ROS),减轻氧化应激。该研究进一步将抗氧化剂和抗炎天然化合物川芎嗪(LIG)负载于OC-COF中,制备成干粉吸入剂(LIG@OC-COF);OC-COF不仅作为载体提高LIG的靶向递送效率,还通过清除ROS增强其治疗效果。此外,这种给药方式克服了口服给药中存在的水溶性差、吸收率低及生物利用度低等问题,为ALI治疗提供了一种高效且精准的新策略。Li等^[57]以 γ -环糊精金属有机框架(CD-MOFs)为载体,负载丹皮酚用于治疗ALI;研究显示,丹皮酚负载于CD-MOFs后可快速释放,同时其生物利用度相较于传统口服给药显著提升;这种提升主要归因于CD-MOFs独特的立方形态和优异的空气动力学特性,使其能够通过干粉吸入器实现高效的肺部靶向递送;通过吸入给药,丹皮酚可直接到达肺部病灶,避免口服给药的首过效应和生物利用度低等问题,提高治疗效果。因此,吸入治疗正逐渐成为ALI临床研究的热点领域。

4.4 特发性肺纤维化(IPF) IPF是一种慢性进行性

间质性肺疾病,以肺组织异常瘢痕形成为特征,导致肺功能持续下降。吸入治疗通过将药物直接递送至肺部,可靶向减轻炎症反应并抑制纤维化进程,为IPF提供高效的治疗策略。这种局部给药方式为IPF治疗提供了新的选择。Lee等^[58]聚焦于可气溶胶吸入的微凝胶(μ Gel)系统;该系统内嵌入了尼达尼布-PLGA纳米颗粒(n-PN)和吡非尼酮脂质体(p-LP);这种巧妙设计的微凝胶颗粒能够有效抵御体外和体内环境中肺泡巨噬细胞的吞噬作用,保护内部包裹的药物成分,可增强其在博来霉素诱发的肺纤维化小鼠模型中的抗纤维化效果,并显著缓解肺功能损伤。Gou等^[59]开发了一种基于微相分离和脱溶过程的自组装明胶/丝素蛋白复合材料颗粒(GSC);这种颗粒能够高效地负载并保护多种药物,同时展现出良好的跨黏膜渗透和肺滞留能力,显著提高药物的靶向效率,减少不良反应。此外,Balde等^[60]揭示了多糖(CS)在吸入疗法中的潜在应用价值;作为一种具有高黏膜黏附性和阳离子性质的聚合物,CS不仅能够增强纳米颗粒与肺黏膜的结合力,还因其独特的静电相互作用机制及对细菌脂多糖膜的破坏能力,呈现良好的杀菌与抗微生物特性。Ciarleglio等^[61]发现,在酸性条件下,海藻酸盐水凝胶能有效封装药物;而在中性pH环境中,其羧酸基团脱质子化能够导致凝胶溶胀并释放药物;此特点为酸性肿瘤微环境的靶向治疗提供了潜在应用前景。

此外,利用肺表面成分对纳米颗粒进行表面修饰,以促进药物穿越黏液屏障、实现肺部深层精准给药及提升上皮细胞吸收效率的研究也取得显著进展。Wang等^[62]将肺表面活性剂的关键成分——二棕榈酰磷脂胆碱(DPPC)融入慢性阻塞性肺疾病(COPD)制剂中,研发出具有优异黏液穿透性的肺表面活性剂仿生LNP;该团队还引入基于 γ -氨基丁酸(GABA)的可离子化脂质,并通过体外实验筛选出最佳脂质配比;采用这种优化后的LNP封装的BMP4和CY5R3 mRNA,可调节AT2干细胞的耗竭并促进肺泡结构的修复,还可通过吸入途径显著抑制IPF的进程,延长博来霉素诱导的肺纤维化小鼠的生存周期。Wang等^[63]借鉴肺表面活性剂(PS)替代疗法的成功经验,设计了一种PS纳米仿生脂质体(PSB);该体系巧妙利用肺部自然转运机制,可实现对肺泡上皮细胞(AEC)的高效靶向,并减少药物在肺内的非特异性清除;作为吸入制剂的PSB可携带ROS清除剂虾青素和抗纤维化药物吡非尼酮(PFD);通过雾化吸入后,PSB的脂质膜与天然PS融合,促使虾青素通过PS循环送达AEC,而PFD则在PS屏障的保护下释放,深入肺组织发挥治疗作用。

5 总结与展望

吸入疗法作为呼吸疾病局部治疗的重要手段,凭借其靶向性强、起效迅速和不良反应较少等优势,已被广泛应用于COPD、支气管哮喘、支气管扩张症等多种疾病的治疗。未来随着递送系统、制剂技术及智能化装置的不断进步,吸入疗法在医学中的应用潜力将进一步拓展,但在实际临床应用过程中,仍面临诸多挑战与限制。

在药物递送层面,肺部复杂的生理屏障(如黏液纤毛清除作用、肺泡巨噬细胞的吞噬功能)及患者间的个体差异(包括气道结构、呼吸模式、疾病严重程度等)共同影响着药物在靶向区域的沉积效率,进而导致药物疗效的不确定性^[64]。新型纳米生物材料具有尺寸可控、比表面积大、易于表面功能化等优良特征,不仅能够减少上呼吸道的非特异性沉积,还能通过气道动力学调控、受体介导识别等机制,实现药物在肺部病灶区域的高效定位与精准释放,从而显著提高药物治疗的靶向性。

在制剂技术层面,现有吸入颗粒在载药量、理化稳定性及生物相容性等方面仍面临诸多挑战,尤其是在大分子药物(如单克隆抗体、核酸类药物)的肺部递送中,由于分子结构复杂、对外界环境高度敏感,大分子药物常在气道穿透性、细胞摄取率及肺内稳定性方面表现不佳,导致药物整体递送效率偏低^[65]。此外,多数吸入颗粒普遍缺乏对肺部病灶微环境(如pH变化、酶活性、氧化还原状态等)的响应调控能力,难以实现药物在病变区域的精准释放,从而限制了其在靶向治疗中的应用。为解决上述问题,研发兼具智能响应特性、优良生物可降解性和生物相容性的新型吸入颗粒制剂迫在眉睫。

在装置与临床实践层面,吸入装置的多样化在提高治疗选择性的同时,也在一定程度上加剧了使用的复杂性。不同类型的装置对吸气模式、患者与设备的协同操作等方面要求各异,部分装置还需定期清洁、更换部件,或遵循特定的储存条件,增加了使用负担。此外,患者个体差异亦是影响吸入疗法疗效的重要因素。不同患者在气道解剖结构、肺功能储备、认知水平与依从性等方面存在显著差异,尤其是在老年人、儿童及患有认知障碍或运动障碍的特殊人群中,常常面临技术掌握困难的现实问题^[66]。为提升吸入治疗的疗效,吸入装置的智能化与个性化设计已成为未来重要发展方向。引入新型智能吸入设备,对用药行为进行监测与反馈,可显著改善患者的技术掌握程度与用药依从性^[67]。

目前,吸入疗法主要作为一种药物递送方式应用于呼吸系统疾病的治疗。随着纳米技术、材料科

学、生物工程与信息技术的不断进步，未来吸入疗法的发展将更加注重药物吸入颗粒与材料科学的深度融合，其研究重点将集中于新型吸入颗粒的智能设计与递送系统的精准控制^[68]。例如，响应性材料、生物可降解载体、靶向识别结构等创新技术的引入，有望显著提升药物在病灶区域的富集能力与治疗的持续性。因此，推动吸入颗粒与吸入装置的协同创新发展，需要药学、材料科学、生物工程、临床医学等多学科之间的深度合作与系统优化，这不仅有望突破现有治疗模式在疗效、依从性及安全性方面的瓶颈，更为呼吸疾病实现个体化、精准化治疗提供坚实的理论基础与技术支撑。

【参考文献】

- [1] Chi-Leung D. The big 5 respiratory diseases give insight into respiratory health and beyond[J]. *Respirology*, 2023, 28(5): 496-497.
- [2] Mukherjee D, Bhatt S. Biocomposite-based nanostructured delivery systems for the treatment and control of inflammatory lung diseases [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022, 17(12): 845-863.
- [3] Newman SP. Delivering drugs to the lungs: the history of repurposing in the treatment of respiratory diseases[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 133: 5-18.
- [4] Loo CY, Lee WH. Nanotechnology-based therapeutics for targeting inflammatory lung diseases[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2022, 17(12): 865-879.
- [5] Canto Mangana J, Schilder KA, Bretones-Pedrinaci JI, et al. A perspective current and past modes of inhalation therapy[J]. *Microb Biotechnol*, 2024, 17(2): e14419.
- [6] Carneiro Sp, Greco A, Chiesa E, et al. Shaping the future from the small scale: dry powder inhalation of CRISPR-Cas9 lipid nanoparticles for the treatment of lung diseases[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2023, 20(4): 471-487.
- [7] Wang M, Sasaki Y, Sakagami R, et al. Perfluoropolyether-based gut-liver-on-a-chip for the evaluation of first-pass metabolism and oral bioavailability of drugs[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(7): 4635-4644.
- [8] Yadav D, Wairagu PM, Kwak M, et al. Nanoparticle-based inhalation therapy for pulmonary diseases[J]. *Curr Drug Metab*, 2022, 23(11): 882-896.
- [9] Zhang M, Lu H, Xie L, et al. Inhaled RNA drugs to treat lung diseases: disease-related cells and nano-biointeractions[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115144.
- [10] Zheng M, Zhu W, Gao F, et al. Novel inhalation therapy in pulmonary fibrosis: principles, applications and prospects[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 136.
- [11] Scherließ R, Bock S, Bungert N, et al. Particle engineering in dry powders for inhalation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2022, 172: 106158.
- [12] Khairnar SV, Jain DD, Tamba SM, et al. Nebulizer systems: a new frontier for therapeutics and targeted delivery[J]. *Ther Deliv*, 2021, 13(1): 31-49.
- [13] O'Neil JA, Villasmil-Urdaneta LA. A path forward in the development of new aerosol drug delivery devices for pediatrics[J]. *Respir Med*, 2023, 211: 107210.
- [14] Patel B, Gupta N, Ahsan F. Barriers that inhaled particles encounter [J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2024, 37(5): 299-306.
- [15] Ye T, Jiao Z, Li X, et al. Inhaled SARS-CoV-2 vaccine for single-dose dry powder aerosol immunization[J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 630-638.
- [16] Zimmermann CM, Baldassi D, Chan K, et al. Spray drying siRNA-lipid nanoparticles for dry powder pulmonary delivery[J]. *J Control Release*, 2022, 351: 137-150.
- [17] Clarà PC, Jerez FR, Ramírez JB, et al. Deposition and clinical impact of inhaled particles in the lung[J]. *Arch Bronconeumol*, 2023, 59(6): 377-382.
- [18] Possmayer F, Zuo YY, Veldhuizen RAW, et al. Pulmonary surfactant: a mighty thin film[J]. *Chem Rev*, 2023, 123(23): 13209-13290.
- [19] Herianto S, Subramani B, Chen BR, et al. Recent advances in liposome development for studying protein-lipid interactions[J]. *Crit Rev Biotechnol*, 2022, 44(1): 1-14.
- [20] Guo X, Zuo X, Zhou Z, et al. PLGA-based micro/nanoparticles: an overview of their applications in respiratory diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(5): 4333.
- [21] Bai L, Zhang X, Han Z, et al. Injectable porous microspheres for articular cartilage regeneration through *in situ* stem cell recruitment and macrophage polarization[J]. *Acta Biomater*, 2024, 185: 429-440.
- [22] Gutierrez AM, Frazar EM, X Klaus MV, et al. Hydrogels and hydrogel nanocomposites: enhancing healthcare through human and environmental treatment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 11(7): e2101820.
- [23] Kou T, Faisal M, Song J, et al. Polysaccharide-based nanosystems: a review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 64(1): 1-15.
- [24] Eedara BB, Bastola R, Das SC. Dissolution and absorption of inhaled drug particles in the lungs[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(12): 2667.
- [25] Sharma A, Kokil GR, He Y, et al. Inorganic/organic combination: inorganic particles/polymer composites for tissue engineering applications[J]. *Bioact Mater*, 2023, 24: 535-550.
- [26] Gao D, Asghar S, Hu R, et al. Recent advances in diverse nanosystems for nitric oxide delivery in cancer therapy[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1498-1521.
- [27] Liu Y, Chen X, Lai X, et al. Coassembled nitric oxide-releasing nanoparticles with potent antimicrobial efficacy against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(33): 37369-37379.
- [28] Vangijzegem T, Lecomte V, Ternad I, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPION): from fundamentals to state-of-the-art innovative applications for cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(1): 236.
- [29] Wang Y, Yan J, Wen N, et al. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2020, 231: 119619.
- [30] Shi T, Zhao J, Long K, et al. Cationic mesoporous silica nanoparticles alleviate osteoarthritis by targeting multiple inflammatory mediators[J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122366.
- [31] Deleo V, Maurelli AM, Giotta L, et al. Liposomes containing nanoparticles: preparation and applications[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 218: 112737.
- [32] Wu H, Zhang H, Li X, et al. Preparation and characterization of phosphatidyl-agar oligosaccharide liposomes for astaxanthin encapsulation[J]. *Food Chem*, 2023, 404 (Pt B): 134601.
- [33] Koide H, Ochiai H, Suzuki H, et al. Easy preparation of a liposome-

- mediated protein delivery system by freeze-thawing a liposome-protein complex[J]. *J Mater Chem B*, 2022, 10(35): 6768-6776.
- [34] Pan Y, Li B, Sun X, *et al.* Composite hydrogel containing collagen-modified polylactic acid-hydroxylic acid copolymer microspheres loaded with tetramethylpyrazine promotes articular cartilage repair [J]. *Macromol Biosci*, 2024, 24(8): e2400003.
- [35] Wang W, Kojima H, Gao M, *et al.* Optimization of O/W emulsion solvent evaporation method for itraconazole sustained release microspheres[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2023, 71(7): 520-527.
- [36] Wu J, Zhai T, Sun J, *et al.* Mucus-permeable polymyxin B-hyaluronic acid/ poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticle platform for the nebulized treatment of lung infections[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 624: 307-319.
- [37] Tang H, Qi C, Bai Y, *et al.* Incorporation of magnesium and zinc metallic particles in PLGA bi-layered membranes with sequential release for guided bone regeneration[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9(6): 3239-3252.
- [38] Li Y, Ke J, Jia H, *et al.* Cancer cell membrane coated PLGA nanoparticles as biomimetic drug delivery system for improved cancer therapy[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, 222: 113131.
- [39] Ho TC, Chang CC, Chan HP, *et al.* Hydrogels: properties and applications in biomedicine[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2902.
- [40] Gao F, Yang X, Song W. Bioinspired supramolecular hydrogel from design to applications[J]. *Small Methods*, 2024, 8(4): e2300753.
- [41] Mo F, Jiang K, Zhao D, *et al.* DNA hydrogel-based gene editing and drug delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 168: 79-98.
- [42] Pitorre M, Gazaille C, Pham LTT, *et al.* Polymer-free hydrogel made of lipid nanocapsules, as a local drug delivery platform[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 126: 112188.
- [43] Jelinkova P, Mazumdar A, Sur VP, *et al.* Nanoparticle-drug conjugates treating bacterial infections[J]. *J Control Release*, 2019, 307: 166-185.
- [44] Madadi M, Khoei S. Magnetite-based Janus nanoparticles, their synthesis and biomedical applications[J]. *Wiley Interdiscipl Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2023, 15(6): e1908.
- [45] Qi X, Shen N, Al Othman A, *et al.* Metal-organic framework-based nanomedicines for the treatment of intra cellular bacterial infections [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(5): 1521.
- [46] Liu K, Meng X, Liu Z, *et al.* Tracing the origin of alveolar stem cells in lung repair and regeneration [J]. *Cell*, 2024, 187(10): 2428-2445.
- [47] Suberi A, Grun Mk, Mao T, *et al.* Polymer nanoparticles deliver mRNA to the lung for mucosal vaccination[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(709): eabq0603.
- [48] Graf J, Trautmann-Rodriguez M, Sabnis S, *et al.* On the path to predicting immune responses in the lung: modeling the pulmonary innate immune system at the air-liquid interface[J]. *Eur J Pharma Sci*, 2023, 191: 106596.
- [49] Liu S, Yu Q, Guo R, *et al.* A biodegradable, adhesive, and stretchable hydrogel and potential applications for allergic rhinitis and epistaxis [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2023, 12(29): 2302059.
- [50] Mei X, Li J, Wang Z, *et al.* An inhaled bioadhesive hydrogel to shield non-human primates from SARS-CoV-2 infection[J]. *Nat Mater*, 2023, 22(7): 903-912.
- [51] Ye T, Jiao Z, Li X, *et al.* Inhaled SARS-CoV-2 vaccine for single-dose dry powder aerosol immunization[J]. *Nature*, 2023, 624(7992): 630-638.
- [52] Wang H, Luo S, Xie M, *et al.* ACE2 receptor-targeted inhaled nanoemulsions inhibit SARS-CoV-2 and attenuate inflammatory responses[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(14): e2311537.
- [53] Tse JY, Koike A, Kadota K, *et al.* Porous particles and novel carrier particles with enhanced penetration for efficient pulmonary delivery of antitubercular drugs[J]. *Eur J Pharma Biopharm*, 2021, 167: 116-126.
- [54] Firoz A, Shad A, Tarun K, *et al.* Rifabutin loaded inhalable β -glucan microparticle based drug delivery system for pulmonary TB[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 16437.
- [55] Omar SM, Maziad NA, El-Tantawy NM. Pulmonary delivery of isoniazid in nanogel-loaded chitosan hybrid microparticles for inhalation[J]. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2019, 32(2): 78-87.
- [56] He S, Wu L, Sun H, *et al.* Antioxidant biodegradable covalent cyclodextrin frameworks as particulate carriers for inhalation therapy against acute lung injury[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14(34): 38421-38435.
- [57] Li H, Zhu J, Wang C, *et al.* Paeonol loaded cyclodextrin metal-organic framework particles for treatment of acute lung injury *via* inhalation[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119649.
- [58] Lee WT, Lee H, Kim J, *et al.* Alveolar macrophage phagocytosis-evading inhaled microgels incorporating nintedanib-PLGA nanoparticles and pirfenidone-liposomes for improved treatment of pulmonary fibrosis[J]. *Bioact Mater*, 2023, 33: 262-278.
- [59] Gou S, Wang G, Zou Y, *et al.* Non-pore dependent and MMP-9 responsive gelatin/ silk fibroin composite microparticles as universal delivery platform for inhaled treatment of lung cancer[J]. *Adv Mater*, 2023, 35(42): 2303718.
- [60] Balde A, Kim SK, Benjakul S, *et al.* Pulmonary drug delivery applications of natural polysaccharide polymer derived nano/micro-carrier systems: a review[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 220: 1464-1479.
- [61] Ciarleglio G, Russo T, Toto E, *et al.* Fabrication of alginate/ ozoilegel microspheres by electrospray process[J]. *Gels*, 2024, 10(1): 52.
- [62] Wang Y, Zhang J, Liu Y, *et al.* Realveolarization with inhalable mucus-penetrating lipid nanoparticles for the treatment of pulmonary fibrosis in mice[J]. *Sci Adv*, 2024, 10(24): 4791.
- [63] Wang B, Gao Y, Sun L, *et al.* Inhaled pulmonary surfactant biomimetic liposomes for reversing idiopathic pulmonary fibrosis through synergistic therapeutic strategy[J]. *Biomaterials*, 2023, 303: 122404.
- [64] Cojocar E, Petriș OR, Cojocar C. Nanoparticle-based drug delivery systems in inhaled therapy: improving respiratory medicine [J]. *Pharmaceutics (Basel)*, 2024, 17(8): 1059.
- [65] Gabriella C, Gemma C, Susy B, *et al.* State-of-the-art review on inhalable lipid and polymer nanocarriers: design and development perspectives[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(3): 347.
- [66] Sabine H, Laura JA, John NP. Smart dry powder inhalers and intelligent adherence management[J]. *Adv Drug Delivery Rev*, 2022, 19(1): 114580.
- [67] Ma J, Sun X, Liu B. A review of sensor-based interventions for supporting patient adherence to inhalation therapy[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2024, 3(18): 2397-2413.
- [68] Toby GD, Sanjay G, David SH, *et al.* Demystifying dry powder inhaler resistance with relevance to optimal patient care[J]. *Clin Drug Invest*, 2024, 44(2): 109-114.