

纳米药物递送系统的构建与其在靶向治疗中的应用研究

秦真强 黄文静

山东齐都药业有限公司 山东淄博 255400

摘要: 纳米药物递送系统在靶向治疗中重构药物体内分布路径与作用方式, 缓解传统给药疗效受限与毒副作用并存的问题。本文围绕构建逻辑与机制, 对纳米载体的功能定位、材料选择与界面调控进行梳理, 分析被动富集、主动识别及刺激响应等机制在靶向递送中的协同作用, 并结合肿瘤及其他疾病治疗, 归纳纳米递送在改善局部暴露、增强治疗选择性方面的应用表现。从递送效率、疗效结局与安全边界构建综合评价视角, 提示后续优化策略需兼顾长期安全性与临床转化可控性。

关键词: 纳米药物递送系统; 靶向治疗; 纳米载体构建

靶向治疗在恶性肿瘤和免疫相关疾病干预中逐步占据重要位置, 但传统制剂在体内分布失衡、暴露不均与毒性外溢等问题, 治疗窗口往往被大幅压缩。纳米药物递送系统依托可设计载体结构与界面特性, 引导药物在血液循环、组织渗透和细胞摄取环节形成新的时空分布格局, 在缓解毒副作用压力的同时为剂量优化、联合治疗和个体化用药提供更具操作性的路径基础。

一、纳米药物递送系统的构建逻辑与关键要素

1. 纳米载体的功能定位与构建目标

纳米药物递送系统在治疗中并非单一载药容器, 而是统筹药物保护、定向输送与节律释放, 使药物在复杂体内环境中保持可控轨迹, 功能定位的关键在于识别靶向治疗薄弱环节, 是循环稳定性不足, 还是病灶富集与细胞内递送受限, 由此界定构建侧重点。具体设计需结合药物理化性质、给药途径及靶组织微环境, 梳理体内分布、细胞摄取与亚细胞定位中需优先干预的节点, 围绕承载、屏蔽、识别和释放等任务统筹配置, 使载体在

结构与界面层面服务于药物暴露强度、作用时间与安全边界的平衡, 为靶向机制解析与应用评价奠定基础。

2. 载体材料与结构类型的选择依据

纳米药物递送载体材料与结构类型选择, 直接关系药物稳定性、分布与生物相容性, 是构建阶段的关键决策。有机载体以脂质体、聚合物胶束等为代表, 依托疏水核或多孔结构承载药物, 成分贴近生理环境但在结构稳定性和储存条件上存在局限, 无机与杂化载体借助金属或无机骨架提供结构强度与功能拓展, 适用于成像或协同治疗, 却伴随蓄积与毒性评估压力^[1]。仿生与细胞膜包裹载体模拟内源性界面, 强化黏附与免疫逃逸, 在靶向递送中具潜力, 同时受制于制备一致性与规模可控性, 各类型载体在材料组成与结构特征上的差异, 为类型选择提供依据(见表1), 抉择需在载药适配、结构稳定性与监管要求间寻求平衡。

3. 表面修饰与功能集成策略

在完成载体材料与结构类型的初步抉择后, 表面修

表1 不同类型纳米药物递送载体的材料特征与结构选择依据

载体类型	材料特征	结构优势	适配药物类型	构建关注要点
脂质体类载体	磷脂双分子层, 组成接近生物膜	囊泡结构稳定, 界面柔性较高	亲水/疏水小分子, 部分生物大分子	封装效率, 膜稳定性
聚合物纳米颗粒	可降解高分子骨架	结构稳定, 载药量可调	疏水性小分子, 缓释药物	降解行为, 批次一致性
聚合物胶束	两亲性高分子自组装	核壳结构清晰	疏水性药物	稀释稳定性, CMC
无机纳米载体	金属或无机骨架材料	尺寸形貌可控, 结构强度高	成像或协同功能体系	生物安全性, 清除路径
仿生纳米载体	细胞膜或生物来源组分	界面相容性好, 免疫识别低	免疫敏感或复合药物	膜源稳定性, 工艺可控性

饰成为纳米药物递送系统由“能装药”迈向“善递送”的关键环节，界面层微小改动往往会重塑颗粒在体液环境中的蛋白吸附、免疫识别与细胞相互作用轨迹。常见策略包括引入亲水高分子层以减弱非特异性蛋白冠形成，利用中性或弱负电性外壳压低非靶器官摄取概率，以及在外层耦联抗体、肽段、糖基或小分子配体以强化对特定细胞群体与微环境组分的识别能力。功能集成并非简单叠加，而是围绕靶向治疗既定路径对隐身、黏附、穿透与释放等模块进行排序与取舍，使载体在血液循环、组织渗透和细胞内递送各阶段保持相对协调的行为模式，在满足多重功能需求的同时将结构复杂度控制在有利于放大制备与质量表征的可控区间，为靶向机制阐释与应用成效评估提供更具可解释性的物理基础。

二、纳米药物递送系统实现靶向治疗的作用机制

1. 被动靶向机制与组织富集特征

被动靶向依托病灶与健康组织在血管通透性、间质压力和淋巴引流上的差异，使纳米药物递送系统在不额外引入配体条件下也能在区域内形成相对富集^[2]。肿瘤等病灶常伴随新生血管松散、基底膜不完整与间隙扩大，血浆成分与纳米颗粒更易外渗并滞留于间质，而淋巴回流受阻又减缓清除节奏，使粒径处于合适区间、表面电性适中的载体在循环逐步累积。被动靶向并非稳定精准的“自然导航”，组织异质性、病程阶段与血流动力学都会带来富集波动，构建与评价递送系统时需将粒径分布、形貌特征和亲水层厚度等参数与病灶结构特征对照加以权衡。

2. 主动靶向机制与细胞识别过程

主动靶向机制在被动富集基础上叠加识别环节，纳米药物递送系统借助载体表面配体指向特定细胞膜受体或糖脂组分，在血流剪切与血浆蛋白竞争吸附并存环境中仍维持稳定黏附与内吞概率^[3]。常见设计思路采用抗体、功能肽段、小分子配体或糖基修饰载体外层，针对肿瘤细胞高表达受体、炎症相关黏附分子或特定免疫细胞标志，放大细胞群体间摄取差异，在微观尺度上重塑药物暴露格局。主动靶向并不等同于配体密度越高越优，过度修饰易诱导异常蛋白吸附或触发免疫识别，叠加受体谱与微环境差异，识别过程呈现变异，构建与评价递送系统时将配体种类、空间构型与密度梯度协同纳入设计，使细胞识别在特异性、循环稳定性与免疫安全性之间维持可接受平衡。

3. 刺激响应与可控释放机制

刺激响应与可控释放机制围绕药物在何时、何地以及以何种速率从载体中脱离展开设计，纳米药物递送系

统在循环阶段保持相对稳定，在抵达靶向区域或进入特定细胞后再按预设节奏释放活性成分。内源刺激常借助肿瘤与炎症组织中普遍存在的酸性环境、还原性增强或特定酶高表达等差异，在载体结构中预置可裂解键、酸敏基团或酶敏壳层，使其在病灶区域更易发生结构重排或骨架断裂，从而增加药物外渗速率并强化局部暴露水平，外源刺激则依托光、热、磁场或超声信号对材料产生的局部能量输入，达成时序触发与空间聚焦相叠加，在治疗窗口内集中释放载荷。刺激响应策略在带来释放窗口收缩与靶向精细化的同时，也使递送体系对个体差异、能量输入剂量与组织穿透深度更加敏感，构建与评价过程中往往需要综合考察触发阈值、响应时间与结构可逆性等参数，使可控释放既具备足够灵敏度，又不至于在非靶区域或生理波动下发生过度激活。

三、纳米药物递送系统在靶向治疗中的应用与评价

1. 在肿瘤靶向治疗中的应用表现

纳米药物递送系统在肿瘤治疗中的应用，核心在于重构药物在体内的暴露格局，使细胞毒性药物、靶向小分子或核酸制剂不再在全身均匀弥散，而是在肿瘤组织周围形成更集中的分布梯度。依托被动富集与主动识别叠加的路径，纳米载体在肿瘤血管异常通透与间质结构紊乱的环境中获得更长的体内停留时间，表面配体与肿瘤相关受体的结合又放大局部摄取差异，使相同剂量的给药在肿瘤局部形成更高的药效学相关浓度，同时在一定程度上减弱骨髓、心肌和消化道黏膜等高敏感组织的暴露强度^[4]。围绕这一思路，研究与实践较多采用化疗药物负载脂质体、聚合物纳米颗粒或诊疗一体化载体，将化疗、光热、光动态或免疫调节策略嵌入同一递送平台，在肿瘤缩小幅度、复发间隔与耐药延缓等结局指标上呈现出更区别于传统给药方案的效应，使纳米递送在实体瘤与血液系统肿瘤个体化方案设计中逐步由“辅助工具”转变为治疗策略构型的重要支点。

2. 在其他疾病靶向治疗中的应用拓展

在肿瘤之外，纳米药物递送系统在炎症性疾病、自身免疫病与感染性疾病中的应用，更依托病灶微环境与特定细胞群体的差异特征，引导药物在局部聚集并调节失衡的免疫反应。炎症病灶中血管通透性改变、吞噬细胞富集与局部酸化，使抗炎药物或免疫调节分子借助纳米载体在病变区域获得更高的暴露水平，抗感染治疗中针对细菌生物膜或难以触及部位的递送需求，则依赖表面功能化颗粒突破黏附屏障与扩散限制。围绕遗传性疾

病和心脑血管疾病的核酸药物递送实践，逐步以脂质纳米颗粒或仿生载体承载核酸序列，在肝脏或神经系统构建更可重复的进入路径，使纳米递送由局部治疗向全身性疾病干预延展。

3. 疗效与安全性的综合评价体系

针对纳米药物递送系统在靶向治疗中的应用，疗效评价需要在“递送是否到位”与“治疗是否改观”两个层级上同步展开，以避免仅凭传统肿瘤缩小或症状缓解

判断系统价值^[5]。前一层级强调对体内分布、组织富集与细胞摄取的定量刻画，常结合影像示踪、组织药物浓度测定与功能读出指标构建递送评价框架，使载体在循环时间、病灶暴露与细胞内定位等方面具备可比性。后一层级则聚焦客观缓解率、无进展生存与复发时间等终点，将局部暴露改善与整体预后变迁联系起来，其主要评价维度与代表性指标（见表2），从而避免疗效判断停留在单一指标。

表2 纳米药物递送系统靶向治疗的主要评价维度

评价维度	指标类别	代表性指标	适用阶段
递送与分布	体内暴露、组织分布	血药浓度-时间曲线、病灶药物浓度、靶/非靶器官分布比	动物实验、早期临床
靶向与摄取	富集与细胞摄取	病灶富集倍数、细胞内药物含量、亚细胞定位结果	体外研究、动物实验
疗效结局	疾病相关终点	肿瘤体积变化、无进展生存期、复发间隔、功能量表	临床试验、真实世界研究
安全性与耐受性	毒性与免疫反应	血液学与器官功能、输注相关反应、补体与细胞因子变化	动物毒理、临床随访
转化与长期风险	长期安全与可控性	降解产物特征、蓄积趋势、人群药代差异、依从性	临床推广、长期队列

安全性评价围绕纳米载体在体内的短期毒性与长期蓄积风险展开，除常规的血液学、心肝肾功能与组织病理学观察外，还需关注补体激活、细胞因子波动与免疫细胞亚群变化等免疫相关信号，使隐匿的免疫应答与过敏反应风险尽早显形。在向临床转化推进的过程中，评价体系往往还会纳入材料降解产物的代谢路径、不同人群间药代差异以及真实世界用药场景下的依从性与合并用药情况，将纳米递送方案置于长期随访与多源证据的综合审视之中，形成兼顾递送优势、治疗获益与安全边界的整体判定框架。

总结

纳米药物递送系统把药物暴露格局、组织选择性与安全边界纳入统一设计视野，将载体构建、靶向机制与疾病情境之间的关系重新编织，使靶向治疗从单纯依赖药物本身的活性转向兼顾路径规划与界面调控的综合方案。纳米尺度下的材料调适与微环境响应特征，为整合诊疗功能、增强个体化干预和拓展联合治疗策略提供了技术支点，也促使疗效与安全性的评价范式向多维度、长周期与证据协同的方向延展，为后续递送平台迭代和

临床决策优化构建了更具前瞻性的基础框架。

参考文献

[1] 陆广林, 金园庭, 刘祥瑞, 等. 基于刺激响应型聚合物纳米载体的铂类药物递送系统[J]. 高分子通报, 2024, 37(10): 1317-1336. DOI: 10.14028/j.cnki.1003-3726.2024.24.124.

[2] 崔亚男. 主、被动靶向金纳米粒经U87细胞摄取与外排的差异及机制分析[D]. 沈阳药科大学, 2017. DOI: 10.27330/d.cnki.gsyu.2017.000064.

[3] 王心怡, 付淑军, 孟祥骏, 等. 纳米药物递送系统体内命运分析新方法与新研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(10): 747-760. DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.2024.10.004.

[4] 雷芳, 王帆. 聚合物纳米颗粒的制备及其在癌症诊治中的应用[J]. 江西化工, 2024, 40(06): 1-5. DOI: 10.14127/j.cnki.jiangxihuagong.2024.06.005.

[5] 苏志桂, 莫然, 张灿. 克服肿瘤生理病理屏障的纳米药物递送系统的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2015, 46(01): 28-39.