

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20210473

· 综述 ·

纳米药物在放射性肺损伤治疗中的研究进展

王 航, 杨彦勇, 高 福*

海军军医大学(第二军医大学)海军医学系舰船辐射医学防护教研室, 上海 200433

[摘要] 放射性肺损伤是胸部恶性肿瘤放射治疗的常见并发症, 目前仍缺乏有效治疗手段。近年来, 纳米技术的发展为这一问题的解决带来了希望。纳米药物是指药物晶体或载体粒径为 1~100 nm 的颗粒, 它可以利用本身物理特性或作为靶向载药系统改善药代动力学, 增加药物在靶器官的分布, 从而减轻放射性肺炎和肺纤维化症状, 为放射性肺损伤的临床治疗提供新思路和新途径。本文综述了近年来纳米药物在放射性肺损伤治疗中的相关研究进展。

[关键词] 纳米药物; 放射性肺损伤; 药物治疗; 肺纤维化; 靶向治疗

[中图分类号] R 818.8 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)04-0438-08

Nanomedicine in the treatment of radiation-induced lung injury: research progress

WANG Hang, YANG Yan-yong, GAO Fu*

Department of Marine Radiation Medicine, Faculty of Naval Medicine, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Radiation-induced lung injury (RILI) is a common complication of radiotherapy for thoracic malignant tumors, and effective treatments are urgently required. Development of nanotechnology in recent years brings hope to the resolution of this problem. Nanomedicine is a drug crystal or carrier with size in the range of 1-100 nm, and it can improve pharmacokinetics and increase the biodistribution of therapeutic agents in the target organs with its own physical characteristics or targeted drug delivery system, so as to reduce the symptoms of radiation pneumonia and pulmonary fibrosis. These advantages have provided new perspectives and ways for clinical treatment of RILI. This article reviews the relevant progress in nanomedicine treatment of RILI in recent years.

[Key words] nanomedicine; radiation-induced lung injury; drug treatment; pulmonary fibrosis; targeted therapy

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(4): 438-445]

放射治疗是目前肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等常见肿瘤临床物理治疗的主要手段之一, 其目标是在保留正常组织的同时辐照杀死局部肿瘤细胞, 减轻或消除患者肿瘤负担。据统计, 超过 50% 的胸腔恶性肿瘤患者曾接受过放射治疗^[1-2]。然而, 放射治疗是把双刃剑, 约 15%~40% 接受胸部放射治疗的患者在照射后出现了放射性肺损伤 (radiation-induced lung injury, RILI)^[3-5]。RILI 的发生会限制肿瘤组织放射剂量的提高, 减弱放射治疗的效果, 影响患者预后。因此, RILI 的防护和早期治疗是提高放射治疗效果的重要手段之一。但是, 目前尚缺乏早期预测 RILI 发生的有效手段, 对 RILI 的治疗效果也不理想。

近十几年, 纳米技术和材料研究取得了长

足的进步与发展, 为多种疾病的治疗提供了新策略。纳米药物是指药物晶体或载体粒径为 1~100 nm 的颗粒, 其在物理结构和生物特性上具有以下突出优点: 直径小、比表面积大、易被细胞吞噬等。此外, 纳米颗粒表面可进行特定修饰, 以增加药物分子的靶向性或改善药物代谢动力学, 进而提高治疗效果。近年来, 纳米药物在 RILI 防治中的作用受到关注, 本文主要就纳米药物在 RILI 治疗中的研究进展进行简要阐述。

1 RILI 概述

肺是对电离辐射中度敏感的器官之一^[6]。电离辐射引起的肺损伤以肺部间质改变为主, 包括肺泡上皮细胞脱落、内皮细胞受损、肺泡间隔增厚、

[收稿日期] 2021-05-06 [接受日期] 2021-10-26

[基金项目] 军事医学创新工程专项(18CXZ008)。Supported by Special Fund for Military Medical Innovation Project (18CXZ008)。

[作者简介] 王 航, 硕士生。E-mail: wangh8231@163.com

*通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81871101, E-mail: gaofusmmu@163.com

炎症细胞浸润及晚期肺纤维化等病变过程,称为RILI。RILI包括早期放射性肺炎和晚期放射性肺纤维化,它的发生是多细胞参与、多分子调控的复杂过程。由各种细胞因子引导的细胞相互作用贯穿RILI发展的全过程,导致成纤维细胞的大量积累和细胞外间质沉积,最终引起肺纤维化。

早期放射性肺炎为急性渗出性炎症,多发生在放射治疗后6个月内^[7]。肺组织受到电离辐射时,细胞会产生大量自由基,从而引起DNA、脂质和蛋白质等生物大分子的氧化损伤。细胞损伤引起单核细胞、淋巴细胞和粒细胞的一系列炎症反应和趋化作用,导致细胞因子、趋化因子和生长因子的分泌变化,如TGF- β 1、干扰素 γ (interferon γ , IFN- γ)、IL-4、IL-13、前列腺素E2 (prostaglandin E2, PGE2)等^[8-11]。在大量趋化因子的作用下,中性粒细胞与巨噬细胞募集至肺泡和肺间质,并诱发急性炎症反应,伴大量纤维蛋白渗出。

晚期RILI表现为放射性肺纤维化,多发生在放射治疗后1年以上^[12]。肺组织在异常修复过程中会分泌过多的细胞外间质(主要是胶原蛋白),导致结构改变和纤维化。巨噬细胞源性TGF- β 1和2型辅助性T细胞(type 2 helper T cell, Th2)源性IL-4、IL-13在成纤维细胞和肌成纤维细胞的积累中起关键作用^[13]。大量的活性TGF- β 1具有促纤维化作用^[14-15],引导肺泡上皮细胞发生上皮-间质转化^[16-17],致使肺结构重塑。在放射性肺纤维化早期,1型辅助性T细胞(type 1 helper T cell, Th1)分泌IFN- γ 增加,诱导巨噬细胞活化并产生TGF- β 1,进而刺激成纤维细胞产生PGE2^[11]。PGE2负反馈抑制细胞因子产生,具有降低成纤维细胞的增殖、胶原合成和肌成纤维细胞转化等作用,晚期上述分泌功能减弱。因此,在RILI晚期阶段,由于促纤维化因子TGF- β 1、IL-4、IL-13的增加和抗纤维化因子IFN- γ 、PGE2的减少,成纤维细胞持续增殖,细胞外间质逐渐沉积,纤维化加重,肺功能逐渐衰竭。

2 RILI的传统治疗手段

2.1 糖皮质激素 糖皮质激素具有很强的抗炎和免疫抑制作用,广泛应用于炎症和自身免疫性疾病的治疗。目前临床放射性肺炎的治疗以全身性糖皮质激素的应用为主^[18],依靠糖皮质激素抗炎效应

减轻肺组织渗出和水肿,但治疗时需要经静脉输注高剂量糖皮质激素,可能会引起机会感染、溃疡等不良后果^[19]。

2.2 自由基清除剂 目前效果较好的自由基清除剂是氨磷汀(amifostine),其活性硫醇代谢物WR-1065既能减少辐射诱导的细胞死亡,又能促进细胞修复,在放射治疗中可有效保护正常组织^[20]。但该药物在血清中的半衰期短,静脉内给药时患者耐受性较差,会引起严重的不良反应(低血压、恶心等)^[21]。其他自由基清除剂(如维生素E、胡萝卜素和褪黑激素)在防护致命剂量辐射引起的细胞损伤中也起作用,但效能较低^[8,22-25]。

需要注意的是,肺纤维化的机制与肺炎不同,发展过程不可逆,糖皮质激素和其他抗炎药治疗无效,目前尚无有效的治疗药物^[26-27]。

3 纳米药物在RILI治疗中的研究进展

20世纪60年代科学家们首次提出脂质体的概念,第1个纳米药物多柔比星脂质体Doxil于1995年由美国FDA批准上市。按照药物代谢动力学分类,纳米药物可分为两大类:一类是纳米晶体,通过高强度机械力将活性药物成分粉碎至纳米级别,该制备方法相对简单,药物负载量近100%;另一类是溶解、连接、包封药物活性成分的纳米载体,该制备过程复杂,药物负载量相对较低,但应用效果相对于纳米晶体更有优势^[28]。纳米载体又可细分为金属材料载体和生物材料载体,前者保留了载体特性,本身就有光热、催化产氧等特性;后者具有良好的生物相容性,可以有效减少炎症反应的发生,如纳米脂质体、纳米胶束、纳米凝胶、纳米囊泡等^[29]。

纳米药物在肺损伤治疗方面的应用主要体现在2个方面:(1)通过纳米技术将运载体、药物有效成分加工整合成纳米微粒,促进有效成分进入人体,增加组织分布,从而发挥抗炎、延缓纤维化的作用,减轻肺组织损伤。如透明质酸(hyaluronan, HA)可通过高分子量特性在炎症组织中聚集^[30];常用溶剂聚乙二醇能够转运DNA纳米颗粒^[31],增加黏液穿透能力;稀土材料氧化铈对大剂量辐射有显著防护效果^[32]。(2)纳米材料作为靶向载药系统,通过纳米药物与肺部组织特异性或非特异性结合,将药物(如糖皮质激素)靶向运输到炎症部位,

提高局部药物浓度和有效利用率。如多肽运载小干扰RNA (small interfering RNA, siRNA) 可抑制炎症相关基因表达; 抗体介导的纳米药物可在远端肺实质沉积, 获得良好的治疗效果^[33]; 修饰基因双光子荧光团等可协助肺部炎症的定位成像, 有助于观察肺部药物分布和疾病发生、发展进程^[34]。

3.1 治疗 RILI 的纳米材料

3.1.1 HA 类 HA 是一种糖胺聚糖, 其高分子量具有抗炎作用, 参与肺组织炎症和伤口的愈合, 抑制纤维化进程^[30]。HA 特异性受体 CD44 在胶原组织疾病相关的间质性肺纤维化的细胞中高表达, 利用 HA 与 CD44 特异性结合的靶向治疗为延缓放射性肺纤维化提供了新方法。Li 等^[35]研究发现, HA 通过与 CD44 结合可防止半月板和滑膜的新生血管和纤维化, 保持关节软骨的完整性。Pandolfi 等^[36]发现 HA 脂质体能够降低人单核细胞白血病细胞株 THP-1 细胞中促炎细胞因子 IL-1 β 、IL-12 和血管内皮生长因子的表达; 虽然 HA 脂质体能同时促进 TGF- β 转录, 但总体效应是延缓纤维化的发生。HA 的分子量也可能影响治疗效果, 分子量为 4 800 与 14 800 的 HA 脂质体相比, 后者细胞内吞作用约为前者的 2 倍, 并且细胞发生纤维化的程度更低。

透明质酸纳米颗粒 (hyaluronic acid nanoparticle, HANP) 可减缓辐射诱发的病理化进程, 从而减轻细胞外基质纤维化。Lierova 等^[37]将 HANP 应用于小鼠肺部, 然后以一定剂量照射引起 RILI, 结果显示 HANP 引起 RILI 相关的分子和细胞模式发生了变化: 与对照组相比, 经 123.6 nm 粒径 HANP 处理的小鼠肺部总蛋白水平降低、IL-6 水平降低 51%、基质金属蛋白酶前体 -9 的水平减少 20%。

多壁碳纳米管 (multi-walled carbon nanotube, MWCNT) 作为一种载药纳米材料具有较广阔的应用前景, 但其严重的肺毒性制约了应用范围。HA 可通过功能化改性作用提高 MWCNT 的稳定性和分散性, 并减轻其暴露后引起的肺部炎症、纤维化和黏液细胞化生, 使其能够用于纤维化肺疾病的药物输送^[38]。此外, Wang 等^[39]的早期研究发现低泡型表面活性剂 Pluronic F108 涂层可包裹 MWCNT, 以减轻其对溶酶体造成的破坏, 为在 RILI 中的应用提供了可能性。HA 类纳米材料通过结合 CD44 受体以及自身天然抗炎效应减轻肺部炎症, 在 RILI 治疗方面具有较大应用前景。但由于

HA 分子量的最佳应用范围和内吞作用发生情况尚未明确, 相关的调节机制仍需要深入探究。

3.1.2 多肽类 多肽由多个氨基酸通过肽键结合而成, 相比蛋白质活性更高, 易于进行化学修饰, 无需经过消化直接进入血液循环, 药效发挥更快。多肽在 siRNA 传递过程中发挥重要作用。细胞穿膜肽是一类能携带大分子物质进入细胞的短肽, 其穿膜能力不依赖经典的胞吞作用。可以通过将 TNF- α siRNA 有效传递到肺泡巨噬细胞中发挥抗炎作用^[40], 而正常情况下 siRNA 易于被体内的核酸酶水解并且不能穿过细胞膜, 难以发挥治疗作用。Ge 等^[40]开发了胍基化和氟化双功能螺旋多肽, 可阻止黏蛋白、糖蛋白吸附到多链体表面, 促进 siRNA 跨膜和跨黏液进入巨噬细胞, 发挥 TNF- α 基因的沉默效应, 减缓细胞纤维化进程; 同时, 在 200 μ g/kg siRNA 剂量时多肽性能发挥最好, 使 TNF- α 基因敲低约 96%, 对急性肺损伤有明显的消炎作用。多肽在药物递送方面展现出较大应用潜力, 可以根据临床需求开发多种体系。

3.1.3 胺类 胺类药物在 RILI 治疗方面主要起到自由基清除的作用, 从而延缓肺纤维化的发生。Zhao 等^[41]发现, 聚多巴胺 (polydopamine, PDA) 纳米颗粒显著改善了小鼠肺部炎症, 降低了中性粒细胞浸润和肺泡灌洗液蛋白浓度; 不仅使组织免受活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 损伤, 还改善了体内失调的中性粒细胞的聚集, 减轻急性炎症, 从而抑制早期肺损伤进展为肺纤维化。聚乙烯亚胺 (polyethyleneimine, PEI) 是一种阳离子聚合物, 主要以肺泡上皮细胞为靶标, 已被证实对体内基因传递有促进作用。Lin 等^[42]研究了基于 PEI 和 DNA 纳米颗粒的基因治疗在 10 mg/kg LPS 诱导的急性肺损伤小鼠模型中的作用, 结果发现 PEI/ β 2-肾上腺素能受体 (β 2-adrenergic receptor, β 2AR) 纳米颗粒为基础的治疗显著减轻了小鼠肺损伤, 小鼠 5 d 存活率从 28% 提高至 64%, 且无明显不良反应。胺类纳米药物具有较好的生物相容性, 是较为理想的纳米药物, 但是在药物清除和药效持续性方面仍需进一步研究。

3.1.4 聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) PEG 常用于纳米材料修饰, 主要源于它既可溶于水, 又可溶于大多有机溶剂, 且可通过肾脏排出的物理特性。Forier 等^[43]观察到荧光 PEG 纳米球在痰液及

细菌生物膜中的迁移率提高,提示其在放射性肺炎早期应用的可能性。PEG也可用作基因载体,Suk等^[31]将质粒DNA压缩成表面具有致密PEG层的小粒径且高度稳定的纳米粒。这些具有高密度PEG层的DNA纳米粒在体外能快速穿透小鼠气道黏液,在小鼠肺和气道中的分布密度增加、滞留时间延长、基因转移增强,对于RILI相关药效的发挥起重要作用。Osman等^[44]介绍了一种新的基于细胞穿透肽(cell penetrating peptide, CPP)的非病毒载体,利用黏多糖结合增强转导,完成了高效的基因转染。原理是通过静电作用使CPP与DNA偶联形成纳米粒,设计不同密度PEG修饰的CPP-DNA纳米粒,使其在体内高效递送,作用显著,有望预防急性放射性肺炎复发。虽然PEG毒性较小,但随着使用剂量的增加,其免疫原性可能会导致体内抗体积累、耐药性增加、抗纤维化效果减弱,因此需要严格控制使用时间和剂量。

3.1.5 氧化铈类 氧化铈(CeO_2)是一种重要的稀土纳米材料,具有表面活性和抗氧化性能,能有效清除自由基、减轻辐射损害并保护正常组织。二氧化硅可作为 CeO_2 的载体,Serebrovska等^[45]设计了一种氧化铈纳米颗粒(CeO_2 nanoparticle, CeO_2NP),将铈固定在二氧化硅纳米颗粒表面,这种材料很容易从生物体中去除。 CeO_2NP 治疗RILI大鼠时,在减少肺组织损伤、减少血液和肺组织中ROS的产生以及降低炎症前细胞因子(TNF- α , IL-6)表达方面发挥了显著作用。为进一步提高辐射防护作用,Colon等^[32]采用新型的微乳化工艺设计非团聚的 CeO_2NP ,直径3~5 nm,该纳米颗粒在正常的肺成纤维细胞CCL135和无运动能力的裸鼠中显示出对辐射诱导的细胞损伤的保护作用。在10 Gy辐射下,乳腺细胞几乎未受到射线影响。因为无胸腺裸鼠耐受 CeO_2NP 的剂量比有效治疗剂量(135 mg/kg)高340万倍,该研究不受体内毒性的限制。也有学者发现, CeO_2 在大剂量照射时保护效果较好,Xu等^[46]将CBA/J小鼠胸腔暴露于15 Gy辐射后,给予高剂量 CeO_2NP -18治疗,存活率高达90%,而仅接受放射的小鼠只有30%存活。除此以外,通过诱导细胞增殖、血管生成和降低氧化应激, CeO_2NP 能更快地促进伤口愈合,进而促进放射性肺炎的正常修复^[47-48]。 CeO_2NP 表面的 Ce^{3+} 被认为具有类似超氧化物歧化酶的特性,而

Ce^{4+} 则被认为具有类似过氧化氢酶的特性^[49],因此 CeO_2NP 具有独特的自我再生特性,但是其临床应用效果仍待进一步验证。

3.1.6 其他 Porsio等^[50]采用纳微化策略实现了由载有依伐卡托和甘露醇的荧光纳米颗粒组成、基于微粒的肺部药物输送系统,通过喷雾干燥保持药物的物理稳定性和荧光特性。吡非尼酮(pirfenidone, PFD)是具有抗炎、抗纤维化作用的丙胺家族成分之一,美国FDA批准其用于治疗特发性肺纤维化。药物通过皮肤渗透时通常伴随着皮肤屏障的限制,Abnoos等^[51]通过预凝胶化方法合成载有PFD的壳聚糖-海藻酸钠纳米颗粒,可透过皮肤有效递送药物。结果显示,与传统PFD溶液相比,纳米PFD的皮肤渗透率显著提高,药物加载能力为50%。

3.2 作为载药系统的纳米材料

3.2.1 非特异性靶向材料在递送RILI治疗药物中的应用 现有的抗炎药如糖皮质激素常表现出不良反应,并且在炎症组织中分布不佳。纳米药物在治疗的同时也可辅助定位。Ma等^[34]将双光子荧光团(two-photon fluorophore, TP)和泼尼松龙(prednisolone, Pred)通过ROS敏感键连接起来,设计合成了诊断治疗化合物TPP(two-photon fluorophore prednisolone),将其包装到聚合物胶束聚2-甲基丙烯酸酯氧乙基磷酸胆碱/聚2-甲硫基乙醇甲基丙烯酸(poly-2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine/poly-2-methylthioethanol methacrylate, PMM)中,形成TPP@PMM。TPP@PMM的粒径为57.5 nm,可以通过水肿组织的物理特性实现在炎症部位的蓄积,局部过表达的ROS可触发聚2-甲硫基乙醇甲基丙烯酸(poly-2-methylthioethanol methacrylate, PMEMA)疏水-亲水转化中断,使胶束分解为TPP。TPP中的ROS敏感键被破坏,导致Pred的释放,从而达到精确递送和治疗炎症的目的。此外,由于活性荧光体TP的存在,TPP@PMM可以在体内通过独特的双光子成像进行追踪。因此,TPP@PMM可作为急性和慢性炎症治疗的潜在策略。

3.2.2 抗体介导的特异性靶向技术在递送RILI治疗药物中的应用 糖皮质激素气溶胶在气道中非特异性沉积,几乎难以到达肺泡,导致其对肺实质和组织间质疾病的应用具有较低的生物利用度^[52],限制了气雾剂对远端肺实质和间质性肺疾病的治疗。为突破这一限制,Li等^[33]将甲泼尼龙

(methylprednisolone, MPS) 装载到功能化的纳米空间稳定的单层脂质体 (nano-sterically stabilized unilamellar liposome, NSSL) 中, 再结合表面活性剂蛋白 A 纳米抗体 (surfactant protein A nanobody, SPANb) 形成 MPS-NSSL-SPANb, 即药物-载体-靶向抗体, 以实现靶向功能。MPS-NSSL-SPANb 包封率在 90% 以上, 并且可以在 4 °C 下稳定保存至少 12 周。表面活性剂蛋白 A 在 II 型肺泡上皮细胞中表达丰富, 而在肺外组织或器官中却很少表达^[53], 使用 SPANb 作为肺靶向剂可以克服表面活性剂蛋白 A 抗体的缺陷 (如高分子量、高肝脾吞噬作用和强大的免疫原性)。实验组小鼠 (2 mg/kg MPS-NSSL-SPANb 处理) 肺组织中 MPS 的浓度是标准对照组 (2 mg/kg MPS 处理) 的 4.58 倍, 至 12 h 时肺部 MPS 浓度-时间曲线 AUC 是对照组的 17.78 倍。MPS-NSSL-SPANb 显著降低了大鼠肺泡灌洗液中 TNF- α 、IL-8 和 TGF- β 1 的水平^[33]。相对于传统抗体系统, 该系统的靶向性和稳定性更强, 治疗效果更佳。

4 纳米药物的应用风险及局限性

4.1 健康风险 尽管纳米药物在 RILI 治疗方面具有巨大潜力, 但同时需注意其中存在的风险。第一, 纳米药物具有潜在免疫原性。纳米颗粒修饰物可能会激活宿主防御系统, 或与体内的天然蛋白质结合, 干扰血液和细胞中蛋白质的功能。第二, 纳米药物排泄通道未知, 可能会长期沉积体内。Cova 等^[54]发现啮齿动物长期吸入纳米颗粒后, 颗粒有向其肺泡巨噬细胞中蓄积的趋势。第三, 纳米药物对神经系统的潜在毒性。尺寸的减小可能使纳米药物可以透过血脑屏障, 干扰神经冲动传递, 尤其是金属载体纳米药物, 且短期内无法评估^[55]。

4.2 药物标准制定 目前国内对于纳米药物质量控制评价标准只针对聚合物纳米胶束, 未对安全评估做系统要求。为保证产品质量和批间一致性, 美国 FDA 推荐纳米药物的安全评估应包括危害识别、剂量反应评估、暴露评估和风险表征等。质量控制方面, 欧洲药品管理局现有法规及指导原则规定, 需要对纳米材料的化学组成、粒子尺寸、形态学、质量浓度、比表面积、表面化学、表面电荷、粘度等理化性质进行表征^[56]。

4.3 局限性 尽管纳米颗粒在动物实验研究中表

现出显著疗效, 但大多机制仍不清楚, 目前尚需要进行临床试验验证。如何在临床上利用纳米药物治疗疾病, 仍有许多问题需要深入研究。第一, 肺纤维化疗效的有限性。纳米药物的应用主要是在放射治疗前和放射性肺炎阶段, 对肺纤维化患者起效缓慢。第二, 疗效不稳定。由于化学工艺参差不齐、颗粒装载难度高、结构复杂等因素, 不同实验室产出的纳米颗粒的质量不易把控, 实验可重复性差, 导致结果也可能不同, 难以为进一步科研提供相对准确的结论。

5 小结与展望

纳米药物的出现为 RILI 的治疗提供了新思路, 随着研究的深入, 我们的认识也会逐渐加深。但纳米药物给患者康复带来新希望的同时, 仍有许多方面可以优化。第一, RILI 新药物的研发。在理想情况下, 为 RILI 开发的放射防护剂应在发挥药物疗效的同时具有最小的不良反应。防护剂在放射治疗前的一段时间内应易于使用, 因此雾化、口服、皮下递送的研发可能成为今后的主力方向。Kim 等^[57]发现口服壳聚糖可减轻博来霉素诱导的大鼠肺纤维化, 降低肺泡灌洗液中的 TGF- β 1 和 IFN- γ 水平; 组织病理学检查证实壳聚糖可减轻肺部炎症和纤维化程度。天然药物结构多样, 且大多为无毒或低毒, 可考虑在纳米制剂方向的应用。传统中药有着悠久的临床应用历史, 其中酚类、生物碱、萜类等成分在肺损伤纳米药物治疗方面也有可观的应用前景, 可以考虑结合纳米载体后进一步增强药效。针对肺损伤的干细胞治疗是一种有前景的方法, Zaroni 等^[58]研究发现, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC) 可以有效减轻 RILI。有学者开发基于性能、危害和经济考虑的可持续纳米材料选择和设计框架^[59], 包括功能、性能及环境和人类健康方面的考虑, 将有限的资源集中在最有应用前途的纳米药物上。后续工作也可参考肿瘤化学治疗, 将多种纳米药物联合使用或装载到同一载体中。第二, 纳米包装和改构。不同实验室的制药原料和工艺有差别, 需要对实验条件进行优化统一, 以提高纳米药物生产的稳定性和可重复性, 同时考虑到不同药物的化学特性不同, 需主要针对在 RILI 方面效果最好的药物进行摸索。第三, 纳米载药新靶标。目前抗体介导的特异性靶向药

物较少,主要原因是肺部高特异性抗体较少,后续研究发力点仍是以早期治疗为主,同时完善放射性肺炎早期高灵敏诊断指标,着力探究特异性更高的靶点。

总的来说,纳米药物作为RILI的新兴治疗策略具有巨大潜力,但潜力与风险并存,纳米药物的长期不良反应尚未显现出来,从基础研究到临床应用还需要研究者们长期的努力。

[参考文献]

- [1] MADAN R, BENSON R, SHARMA D N, JULKA P K, RATH G K. Radiation induced heart disease: pathogenesis, management and review literature[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2015, 27: 187-193.
- [2] PALMA D A, OLSON R, HARROW S, GAEDE S, LOUIE A V, HAASBEEK C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of oligometastatic cancers: long-term results of the SABR-COMET phase II randomized trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38: 2830-2838.
- [3] MARKS L B, BENTZEN S M, DEASY J O, KONG F M S, BRADLEY J D, VOGELIUS I S, et al. Radiation dose-volume effects in the lung[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76: S70-S76.
- [4] EBERT N, BAUMANN M, TROOST E G C. Radiation-induced lung damage—clinical risk profiles and predictive imaging on their way to risk-adapted individualized treatment planning?[J]. Radiother Oncol, 2015, 117: 1-3.
- [5] PINNIX C C, SMITH G L, MILGROM S, OSBORNE E M, REDDY J P, AKHTARI M, et al. Predictors of radiation pneumonitis in patients receiving intensity modulated radiation therapy for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92: 175-182.
- [6] MILANO M T, CONSTINE L S, OKUNIEFF P. Normal tissue tolerance dose metrics for radiation therapy of major organs[J]. Semin Radiat Oncol, 2007, 17: 131-140.
- [7] ALBANO D, BENENATI M, BRUNO A, BRUNO F, CALANDRI M, CARUSO D, et al. Imaging side effects and complications of chemotherapy and radiation therapy: a pictorial review from head to toe[J/OL]. Insights Imaging, 2021, 12: 76. DOI: 101186/s13244-021-01017-2.
- [8] MAXWELL A J. Mechanisms of dysfunction of the nitric oxide pathway in vascular diseases[J]. Nitric Oxide, 2002, 6: 101-124.
- [9] GIURANNO L, IENT J, DE RUYSSCHER D, VOOIJS M A. Radiation-induced lung injury (RILI)[J/OL]. Front Oncol, 2019, 9: 877. DOI: 10.3389/fonc.2019.00877.
- [10] ALONSO-GONZÁLEZ C, GONZÁLEZ A, MENÉNDEZ-MENÉNDEZ J, MARTÍNEZ-CAMPA C, COS S. Melatonin as a radio-sensitizer in cancer[J/OL]. Biomedicines, 2020, 8: 247. DOI: 10.3390/biomedicines8080247.
- [11] WYNN T A. Fibrotic disease and the T_H1/T_H2 paradigm[J]. Nat Rev Immunol, 2004, 4: 583-594.
- [12] WANG B, WEI J L, MENG L B, WANG H H, QU C, CHEN X, et al. Advances in pathogenic mechanisms and management of radiation-induced fibrosis[J/OL]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109560. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109560.
- [13] ARAYA J, NISHIMURA S L. Fibrogenic reactions in lung disease[J]. Annu Rev Pathol, 2010, 5: 77-98.
- [14] CHO N, RAZIPOUR S E, MCCAIN M L. Featured article: TGF-β1 dominates extracellular matrix rigidity for inducing differentiation of human cardiac fibroblasts to myofibroblasts[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2018, 243: 601-612.
- [15] SHI X K, YOUNG C D, ZHOU H M, WANG X J. Transforming growth factor-β signaling in fibrotic diseases and cancer-associated fibroblasts[J/OL]. Biomolecules, 2020, 10: 1666. DOI: 10.3390/biom10121666.
- [16] BALLI D, USTIYAN V, ZHANG Y F, WANG I C, MASINO A J, REN X M, et al. Foxm1 transcription factor is required for lung fibrosis and epithelial-to-mesenchymal transition[J]. EMBO J, 2013, 32: 231-244.
- [17] ROY S, SALERNO K E, CITRIN D E. Biology of radiation-induced lung injury[J]. Semin Radiat Oncol, 2021, 31: 155-161.
- [18] GIRIDHAR P, MALLICK S, RATH G K, JULKA P K. Radiation induced lung injury: prediction, assessment and management[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16: 2613-2617.
- [19] CAPLAN A, FETT N, ROSENBAACH M, WERTH V P, MICHELETTI R G. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: a comprehensive review: infectious complications and vaccination recommendations[J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76: 191-198.
- [20] VAN GISBERGEN M W, ZWILLING E, DUBOIS L J. Metabolic rewiring in radiation oncology toward improving the therapeutic ratio[J/OL]. Front Oncol, 2021, 11: 653621. DOI: 10.3389/fonc.2021.653621.
- [21] MABRO M, FAIVRE S, RAYMOND E. A risk-benefit assessment of amifostine in cytoprotection[J]. Drug Saf, 1999, 21: 367-387.
- [22] BECKMAN K B, AMES B N. The free radical theory of aging matures[J]. Physiol Rev, 1998, 78: 547-581.

- [23] KAUL N, DEVARAJ S, JIALAL I. Alpha-tocopherol and atherosclerosis[J]. *Exp Biol Med* (Maywood), 2001, 226: 5-12.
- [24] MELDRUM B S. Implications for neuroprotective treatments[J]. *Prog Brain Res*, 2002, 135: 487-495.
- [25] FERREIRA C A, NI D L, ROSENKRANS Z T, CAI W B. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials[J]. *Nano Res*, 2018, 11: 4955-4984.
- [26] WILLIAMS J P, JOHNSTON C J, FINKELSTEIN J N. Treatment for radiation-induced pulmonary late effects: spoiled for choice or looking in the wrong direction? [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11: 1386-1394.
- [27] ARROYO-HERNÁNDEZ M, MALDONADO F, LOZANO-RUIZ F, MUÑOZ-MONTAÑO W, NUÑEZ-BAEZ M, ARRIETA O. Radiation-induced lung injury: current evidence[J/OL]. *BMC Pulm Med*, 2021, 21: 9. DOI: 10.1186/s12890-020-01376-4.
- [28] WANG L L, DU J, ZHOU Y Q, WANG Y C. Safety of nanosuspensions in drug delivery[J]. *Nanomedicine*, 2017, 13: 455-469.
- [29] 戴欣悦,李振华. 创新纳米药物在生物医学领域的现状与展望[J]. *中国科学:生命科学*, 2021, 51: 836-849.
- [30] XIA H, HERRERA J, SMITH K, YANG L B, GILBERTSEN A, BENYUMOV A, et al. Hyaluronan/CD44 axis regulates S100A4-mediated mesenchymal progenitor cell fibrogenicity in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2021, 320: L926-L941.
- [31] SUK J S, KIM A J, TREHAN K, SCHNEIDER C S, CEBOTARU L, WOODWARD O M, et al. Lung gene therapy with highly compacted DNA nanoparticles that overcome the mucus barrier[J]. *J Control Release*, 2014, 178: 8-17.
- [32] COLON J, HERRERA L, SMITH J, PATIL S, KOMANSKI C, KUPELIAN P, et al. Protection from radiation-induced pneumonitis using cerium oxide nanoparticles[J]. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2009, 5: 225-231.
- [33] LI N, WENG D, WANG S M, ZHANG Y, CHEN S S, YIN Z F, et al. Surfactant protein-A nanobody-conjugated liposomes loaded with methylprednisolone increase lung-targeting specificity and therapeutic effect for acute lung injury[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24: 1770-1781.
- [34] MA B X, XU H, ZHUANG W H, WANG Y N, LI G C, WANG Y B. Reactive oxygen species responsive theranostic nanoplatfor for two-photon aggregation-induced emission imaging and therapy of acute and chronic inflammation[J]. *ACS Nano*, 2020, 14: 5862-5873.
- [35] LI J, GORSKI D J, ANEMAET W, VELASCO J, TAKEUCHI J, SANDY J D, et al. Hyaluronan injection in murine osteoarthritis prevents TGFbeta 1-induced synovial neovascularization and fibrosis and maintains articular cartilage integrity by a CD44-dependent mechanism[J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14: R151.
- [36] PANDOLFI L, FRANGIPANE V, BOCCA C, MARENCO A, TARRO GENTA E, BOZZINI S, et al. Hyaluronic acid-decorated liposomes as innovative targeted delivery system for lung fibrotic cells[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24: 3291. DOI: 10.3390/molecules24183291.
- [37] LIEROVA A, KASPAROVA J, PEJCHAL J, KUBELKOVA K, JELICOVA M, PALARCIK J, et al. Attenuation of radiation-induced lung injury by hyaluronic acid nanoparticles[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1199. DOI: 10.3389/fphar.2020.01199.
- [38] HUSSAIN S, JI Z X, TAYLOR A J, DEGRAFF L M, GEORGE M, TUCKER C J, et al. Multiwalled carbon nanotube functionalization with high molecular weight hyaluronan significantly reduces pulmonary injury[J]. *ACS Nano*, 2016, 10: 7675-7688.
- [39] WANG X, XIA T, DUCH M C, JI Z X, ZHANG H Y, LI R B, et al. Pluronic F108 coating decreases the lung fibrosis potential of multiwall carbon nanotubes by reducing lysosomal injury[J]. *Nano Lett*, 2012, 12: 3050-3061.
- [40] GE C L, YANG J D, DUAN S Z, LIU Y, MENG F H, YIN L C. Fluorinated α -helical polypeptides synchronize mucus permeation and cell penetration toward highly efficient pulmonary siRNA delivery against acute lung injury[J]. *Nano Lett*, 2020, 20: 1738-1746.
- [41] ZHAO H, ZENG Z D, LIU L, CHEN J W, ZHOU H T, HUANG L L, et al. Polydopamine nanoparticles for the treatment of acute inflammation-induced injury[J]. *Nanoscale*, 2018, 10: 6981-6991.
- [42] LIN E H, CHANG H Y, YEH S D, YANG K Y, HU H S, WU C W. Polyethyleneimine and DNA nanoparticles-based gene therapy for acute lung injury[J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2013, 9: 1293-1303.
- [43] FORIER K, MESSIAEN A S, RAEMDONCK K, DESCHOUT H, REJMAN J, DE BAETS F, et al. Transport of nanoparticles in cystic fibrosis sputum and bacterial biofilms by single-particle tracking microscopy[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2013, 8: 935-949.
- [44] OSMAN G, RODRIGUEZ J, CHAN S Y, CHISHOLM J, DUNCAN G, KIM N, et al. PEGylated enhanced cell penetrating peptide nanoparticles for lung gene therapy[J]. *J Control Release*, 2018, 285: 35-45.
- [45] SEREBROVSKA Z, SWANSON R J, PORTNICHENKO V, SHYSH A, PAVLOVICH S, TUMANOVSKA L, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 69-77.

- [46] XU P T, MAIDMENT B W 3rd, ANTONIC V, JACKSON I L, DAS S, ZODDA A, et al. Cerium oxide nanoparticles: a potential medical countermeasure to mitigate radiation-induced lung injury in CBA/J mice[J]. *Radiat Res*, 2016, 185: 516-526.
- [47] NOSRATI H, ARAMIDEH KHOUY R, NOSRATI A, KHODAEI M, BANITALEBI-DEHKORDI M, ASHRAFI-DEHKORDI K, et al. Nanocomposite scaffolds for accelerating chronic wound healing by enhancing angiogenesis[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19: 1. DOI: 10.1186/s12951-020-00755-7.
- [48] SADIDI H, HOOSHMAND S, AHMADABADI A, JAVAD HOSSEINI S, BAINO F, VATANPOUR M, et al. Cerium oxide nanoparticles (nanoceria): hopes in soft tissue engineering[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25: 4559. DOI: 10.3390/molecules25194559.
- [49] CHIGURUPATI S, MUGHAL M R, OKUN E, DAS S, KUMAR A, MCCAFFERY M, et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on the growth of keratinocytes, fibroblasts and vascular endothelial cells in cutaneous wound healing[J]. *Biomaterials*, 2013, 34: 2194-2201.
- [50] PORSIO B, CRAPARO E F, MAURO N, GIAMMONA G, CAVALLARO G. Mucus and cell-penetrating nanoparticles embedded in nano-into-micro formulations for pulmonary delivery of ivacaftor in patients with cystic fibrosis[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 165-181.
- [51] ABNOOS M, MOHSENI M, MOUSAVI S A J, ASHTARI K, ILKA R, MEHRAVI B. Chitosan-alginate nano-carrier for transdermal delivery of pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 1319-1325.
- [52] ZHAI J L, SCOBLE J A, LI N, LOVRECZ G, WADDINGTON L J, TRAN N, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted lipid nanoparticles retain self-assembled nanostructures and provide high specificity[J]. *Nanoscale*, 2015, 7: 2905-2913.
- [53] SCHMIEDL A, OCHS M, MÜHLFELD C, JOHNEN G, BRASCH F. Distribution of surfactant proteins in type II pneumocytes of newborn, 14-day old, and adult rats: an immunoelectron microscopic and stereological study[J]. *Histochem Cell Biol*, 2005, 124: 465-476.
- [54] COVA E, INGHILLERI S, PANDOLFI L, MOROSINI M, MAGNI S, COLOMBO M, et al. Bioengineered gold nanoparticles targeted to mesenchymal cells from patients with bronchiolitis obliterans syndrome does not rise the inflammatory response and can be safely inhaled by rodents[J]. *Nanotoxicology*, 2017, 11: 534-545.
- [55] 何伍, 杨建红, 王海学, 李学明. FDA与EMA对纳米药物开发的技术要求与相关指导原则[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23: 925-931.
- [56] 刘君, 许银银, 李萌, 钱海. 纳米药物的研究进展[J]. *药学与临床研究*, 2020, 28: 51-55.
- [57] KIM Y S, LI Q, YOUN H Y, KIM D Y. Oral administration of chitosan attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats[J]. *In Vivo*, 2019, 33: 1455-1461.
- [58] ZANONI M, CORTESE M, ZAMAGNI A, TESEI A. The role of mesenchymal stem cells in radiation-induced lung fibrosis[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3876. DOI: 10.3390/ijms20163876.
- [59] FALINSKI M M, PLATA D L, CHOPRA S S, THEIS T L, GILBERTSON L M, ZIMMERMAN J B. A framework for sustainable nanomaterial selection and design based on performance, hazard, and economic considerations[J]. *Nat Nanotechnol*, 2018, 13: 708-714.

[本文编辑] 魏莎莎, 孙岩