

吸入递送 RNA 对肺部免疫因子表达的调节作用

赵梅 赵凯燕 牛亚蒙 刘芳茹 赵彩利

石药集团中奇制药技术(石家庄)有限公司, 河北石家庄, 050000;

摘要: RNA 药物能够在转录后水平上实现对靶基因的精准调控, 在免疫调节和疾病治疗中具有重要应用潜力。肺部作为重要的免疫器官, 富含多种免疫细胞和炎症介质, 是 RNA 局部递送与免疫调控的理想靶点。吸入给药的方式可以把 RNA 直接递送到肺组织中, 提高局部药物浓度, 降低全身副作用的危害。研究表明不同的 RNA 可通过基因沉默、转录后调控和免疫信号通路调节等方式来改变肺部炎症因子、免疫因子的表达水平, 在哮喘、慢性阻塞性肺疾病、急性肺损伤、感染性疾病的治疗方面有较好的应用前景。但 RNA 在吸入给药过程中仍然存在稳定性不足、生物屏障阻碍、载体免疫原性等难题。本文就吸入递送 RNA 的种类以及肺部递送的特点, 系统综述其对肺部免疫因子表达的调节作用、疾病应用进展, 讨论了相关的问题和优化策略。

关键词: 吸入递送 RNA; 肺部免疫因子; 调节作用

DOI: 10.69979/3029-2808.26.02.094

肺部长期处在外界环境中, 是病原体入侵和炎症反应发生的区域。肺部免疫因子异常表达在多种呼吸系统疾病发生发展中起着关键作用, 因此, 靶向调控肺部免疫反应成了当前的研究热点。RNA 药物(包括小干扰 RNA、微小 RNA、信使 RNA 等)因可实现高特异性基因调控而受到人们的广泛关注。但 RNA 分子稳定性差、体内递送效率低, 严重制约了其在临床方面的应用。吸入给药作为一种非侵入性的给药方式, RNA 可以绕过系统循环的障碍直接作用于肺部靶组织, 从而达到对炎症因子和免疫信号通路进行精准干预的目的。近些年来, 由于递送载体以及雾化技术的迅猛发展, 吸入递送 RNA 在肺部免疫调节方面的研究日趋深入, 有必要对其作用机理及应用进展展开系统的总结。

1 吸入递送 RNA 的类型及其肺部递送特点

用于吸入递送的 RNA 主要有小干扰 RNA、微小 RNA、信使 RNA 等, 其在肺部免疫调节中起不同的生物学作用。小干扰 RNA 利用 RNA 干扰的方式特异性地降解靶 mRNA, 可以有效地抑制炎症相关的因子以及免疫调节分子的表达, 对降低局部的炎症反应有较好的靶向性、高效率^[1]。微小 RNA 是内源性非编码 RNA 的一种, 能够同时调节许多靶基因, 它在维持肺部的免疫稳态以及调节炎症反应强度上起重要的作用。信使 RNA 会促使某种蛋白暂时增多, 从而给免疫因子或者功能蛋白的补充提供直接途径, 在疫苗研发以及免疫加强治疗方面有着特别之处。由于不同的 RNA 的分子结构、作用机制和免疫调节模式

不同, 因此吸入递送体系的设计侧重点也有所不同。

2 RNA 吸入递送后对肺部免疫因子表达的调控机制

2.1 RNA 介导的基因沉默与转录后调控对肺部炎症因子表达的影响

RNA 吸入给药之后, 可通过 RNA 干扰以及转录后调控这两种途径来直接影响肺部炎症因子的表达水平。小干扰 RNA 在细胞质里同 RNA 诱导沉默复合体结合, 致使靶 mRNA 被特异性降解, 从而抑制促炎细胞因子以及炎症相关酶类的表达。肿瘤坏死因子、白细胞介素、环氧合酶等靶点的 RNA 干预在不同的肺部炎症模型中已经显示出较好的抗炎作用^[2]。微小 RNA 通过非完全互补的方式和靶 mRNA 发生结合, 进而调节 mRNA 的翻译效率以及稳定性, 对于炎症反应的精细调节起着重要的作用。吸入式给药途径可使得 RNA 在肺部局部富集, 进而达到高效率基因调控的目的。

肺部细胞的 RNA 介导的转录后调控, 可以明显改变上皮细胞和免疫细胞的炎症因子分泌谱。肺泡上皮细胞里, 与炎症有关的基因被抑制后, 局部的组织受损得以减轻, 巨噬细胞和树突状细胞的 RNA 调控作用会影响炎症放大的效应和抗原呈递过程。

2.2 RNA 吸入递送对肺部免疫信号通路及免疫微环境重塑的作用

RNA 吸入给药不仅可以作用于单个基因, 还可以通

过调节重要的免疫信号通路来对肺部免疫反应进行整体调节。多项研究已经证实, RNA 可通过调控 NF- κ B、JAK/STAT、MAPK 等炎症相关信号通路中的关键分子, 有效抑制促炎信号的激活。RNA 递送可通过降低信号转导强度或者阻断下游效应分子的表达, 减轻炎症级联反应, 进而防止肺部免疫反应的过度放大。吸入给药方式让 RNA 可以作用于肺部细胞上信号通路活跃的部分, 利于维持局部的免疫平衡。

RNA 吸入递送可以重新塑造肺部固有免疫和适应性免疫之间相互作用。通过调节趋化因子和共刺激分子的表达来影响免疫细胞的募集、分化以及功能状态, 进而改变肺部免疫细胞组成。改善炎症微环境有利于组织修复, 也能减少免疫所造成的组织损伤。另外, RNA 介导的免疫信号调控可以加强抗感染或者抗肿瘤的免疫应答, 在多种肺部疾病的治疗中表现出综合调节的优势。

3 吸入递送 RNA 在肺部疾病免疫调节中的研究进展

吸入给药 RNA 对于炎症性肺部疾病免疫调节的作用受到广泛关注。在哮喘、慢性阻塞性肺疾病的研究中, 以促炎细胞因子和上游调控分子的 RNA 干预有较好的抗炎效果。通过抑制与 Th2 型免疫反应有关的炎症因子的表达来降低气道高反应性, 缓解黏液分泌异常^[3]。急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征模型中, RNA 递送被用来调节炎症因子风暴和氧化应激反应, 明显改善肺组织病理损伤和气体交换功能。从这些研究中可以看出, RNA 吸入递送对抑制过度炎症反应、恢复肺部免疫稳态有很好的前景。

4 吸入递送 RNA 面临的挑战与优化策略

4.1 吸入递送过程中 RNA 稳定性与肺部生物屏障的限制

RNA 分子在吸入递送过程中会遇到很多稳定性上的问题, 其理化性质决定了其对外界环境非常敏感。雾化制剂在形成气溶胶时会受到剪切力、界面应力的影响, 造成 RNA 结构被破坏或者功能降低。另外, RNA 极易受到环境湿度、温度、氧化条件变化的影响, 在制剂的储存和给药过程中容易降解。RNA 进入呼吸道之后, 会处在含有多种核酸酶的肺部微环境中, 稳定性会因此而下降^[4]。上述因素一起限制了 RNA 在吸入递送过程中有效剂量的保持和生物活性的维持, 对其免疫调节效果产生

不利影响。

肺部复杂的生物屏障结构给 RNA 递送效率造成了较大的限制。气道表面的黏液层依靠静电作用、物理阻隔来减慢 RNA 颗粒向气道上皮细胞的扩散速度。肺泡巨噬细胞有很强的吞噬作用, 可以清除 RNA 发挥作用之前它所处的环境, 从而影响其在靶细胞中的积累^[5]。即使 RNA 能够成功地进入细胞内, 也要克服在溶酶体中降解的障碍, 使它释放到胞质里^[6]。

4.2 递送载体免疫原性与非特异性炎症反应的风险

RNA 吸入递送一般需要载体系统来提高稳定性以及细胞摄取效率, 但是部分递送载体本身就会引起免疫反应, 增加肺部炎症的风险。常用的脂质纳米颗粒、阳离子高分子材料具有较强的核酸结合能力, 但是其表面电荷和化学组成可能会激活固有免疫受体, 引起炎症因子的释放^[7]。肺部的免疫系统对外源颗粒非常敏感, 载体被肺泡巨噬细胞或者树突状细胞识别之后, 会引发炎症级联反应, 对肺组织稳态造成影响。非特异性免疫激活会降低 RNA 治疗的安全性, 还会干扰目标免疫因子精确调节。

载体在肺部长久或者重复给药条件下生物相容性的问题也不能忽视。部分材料在肺组织中滞留会造成慢性炎症或者纤维化, 限制了它的临床应用前景。不同的个体在免疫反应强度以及肺部清除能力上存在着差异, 因此载体相关不良反应具有个体异质性^[8]。降低载体免疫原性、减少非特异性炎症反应成了吸入递送 RNA 体系设计中重要的考虑因素。通过优化材料组成、调节表面修饰以及递送剂量, 在一定程度上可以改善它的安全性, 为 RNA 肺部递送的长期使用提供保障。

4.3 新型递送系统与给药策略在提高肺部 RNA 递送效率中的应用

为提高 RNA 在肺部递送过程中稳定性和靶向性, 近几年来, 许多新的递送系统被引入到吸入给药的研究当中。可降解高分子载体通过调节分子量以及化学结构, 使 RNA 可以被包载, 同时降低材料残留的风险^[9]。仿生递送系统利用细胞膜包裹或者外泌体样结构, 模仿内源性物质的生物学特性, 可以减少免疫识别, 提高细胞摄取效率。刺激响应型材料在一定的生理环境中发生构象改变来释放 RNA, 从而提高其在细胞质中的利用率。上

述递送系统在一定程度上克服了传统载体在肺部递送时稳定性、安全性所受的限制,为RNA肺部靶向递送提供了一条新的技术途径^[10]。

递送系统与吸入装置相互配合对于提高RNA肺部递送效率起到了非常重要的作用。通过精确控制气溶胶粒径、喷雾动力学参数来改善RNA在呼吸道、肺泡区域的沉积分布,提高靶细胞暴露水平^[11]。根据肺部疾病种类及病变部位的不同,个体化的给药方案可以达到更好的治疗效果。联合给药策略也被用来改善肺部递送环境,调节黏液性质或者抑制非特异性清除过程,从而提高RNA在肺部的有效停留时间。随着材料科学、工程技术、药物递送策略的不断融合,新型递送系统和给药方案综合使用,可以大大推动吸入递送RNA在肺部免疫调节的临床转化。

5 结论

吸入递送RNA,为肺部免疫因子的精准调控表达提供了关键技术支撑,在炎症性、感染性和肿瘤相关肺病治疗的研究方面也显示出广阔的发展前景。现有的研究证明,不同的RNA通过基因沉默、转录后调控以及免疫信号通路干预来改变肺部免疫微环境,发挥抗炎和免疫调节作用。但是RNA的稳定性差、肺部生物屏障限制、递送载体有潜在免疫原性等问题仍然制约着肺部靶向RNA药物的临床转化。新型递送材料、仿生系统、精准吸入技术的发展,可提高RNA肺部递送效率和安全性。

参考文献

- [1] 宋金岭,赵辉,张志国,等. 益气温阳散结汤治疗肺部磨玻璃结节阳虚质患者的疗效及对血清炎症因子、免疫功能的影响[J]. 广州中医药大学学报,2025,42(05):1091-1096.
- [2] 李洪梅,赖敏,刘华,等. 紫草素调控TLRs信号通路对结核分枝杆菌感染小鼠肺部炎症、免疫功能及炎症因子的作用[J]. 传染病信息,2024,37(04):335-341.
- [3] 王秀庆,牛媛媛,赵燕. 利奈唑胺联合美罗培南治疗缺血性脑卒中介入术后肺部感染患者的疗效及其对免疫应激指标、炎症因子水平的影响[J]. 航空航天医学杂志,2024,35(08):938-940.
- [4] 江山,王乐朋,谢寒丹,等. 支气管肺泡灌洗术联合罗红霉素治疗支气管扩张并发肺部感染的临床疗效及对患者免疫功能与相关因子的影响探讨[J]. 中国现代药物应用,2022,16(19):22-25.
- [5] 李杰,王兰. 不同性质的肺部磨玻璃结节患者炎症和免疫因子水平的比较研究[J]. 河北医科大学学报,2022,43(03):265-268+301.
- [6] Martini N, DeBloch L, Sych T, et al. Understanding excipient interactions unlocks untapped potential of RNA-lipid nanoparticles in dry powder formulations for local pulmonary delivery. [J]. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 2025, 390:114539.
- [7] 彭希溪,程文涛,涂超. 血清微RNA-140和微RNA-146a联合检测在肺结核合并肺部细菌感染早期诊断中的临床价值[J]. 安徽医药,2025,29(11):2304-2307.
- [8] Wang Z, Tang R, Zhu J. 273 Pulmonary delivery of circular RNA for cystic fibrosis therapy[J]. Journal of Cystic Fibrosis, 2025, 24(S2):S156a-S156. DOI: 10.1016/S1569-1993(25)01892-2.
- [9] Zhang Y, Xu Y, Tang W, et al. Pulmonary delivery of small circular RNA vaccines for influenza prevention. [J]. Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society, 2025, 387:114198.
- [10] 马强,谌登珍. 微小RNA-451、Toll样受体4在肺癌合并肺部感染患者外周血中的表达及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志,2025,29(14):13-17.
- [11] 查锦宏,匡琪,吴承僖,等. 基于RNA-seq筛选高耐药且高毒力金黄色葡萄球菌肺部感染过程中的自噬相关基因[J]. 安徽医科大学学报,2025,60(09):1689-1696.

作者简介: 赵梅, 1992.10.01, 性别: 女, 民族: 汉, 籍贯(省、县级名): 河北省保定市博野县, 学历: 硕士研究生, 职称: 食品药品工程中级工程师, 从事的研究方向或工作领域: RNA药物递送, 新载体开发, 吸入制剂等。