

· 药咖论坛 ·

INSIDERS FORUM



· 评述 ·

靶向递药新技术与新策略

黄永焯^{1,2}

(1. 中国科学院上海药物研究所, 上海 201203; 2. 中科中山药物创新研究院, 广东 中山 528437)

“（科学）研究的进展如此之迅速，每一个学科的曲折变化如此令人惊奇，以至于我们无法提前10年预测任何学科日后的科技革新。这种革新至少会在21世纪的大部分时间里持续下去，并在这期间使人类社会发生与今天迥异的变化。传统的研究学科将会演变成以现在的标准几乎无法辨认的形式。”——[美]爱德华·威尔逊

在过去30年里药剂学与不同学科发生交叉与融合，药剂学研究的疆域不断拓展，尤其是以靶向递药新技术和新方法为代表的基础药剂研究领域，随着分子生物学、纳米医学、药用材料、先进制造等科学与技术领域的发展，靶向递药的研究内容及模式均发生了显著的改变，研究焦点从原来的递药系统设计及合成，拓展至递药系统的体内行为、与机体的互动、递药机制等。以3D打印及微流控为代表的先进制造技术在新型制剂研发上也取得了巨大的成功。近期重大进展之一是基于微流控及阳离子脂质纳米递药平台技术。同时，先进递药技术与化学生物学、药化、分子药理学、生物物理学、人工智能（AI）等领域交叉融合，将会进一步拓展领域。例如，采用AI技术预测药物分子与辅料的相互作用及药物从载体的释放行为等。

尽管药剂学各分支均获得了显著的进步，但从

基础研究领域来看，各个方向的发展并不均衡，以国家自然科学基金（NSFC）药剂学学科近20年获批项目为例，2000—2019年共有418项药剂学面上项目获得资助，据概略统计，在大多数年份里，纳米相关项目占总项目数的比例均超过50%，并主要集中于肿瘤治疗领域（见图1）。新型载体材料的应用极大地促进了靶向递药技术的发展，为针对不同目的的靶向设计提供了实施的可能性。但也出现了“重设计、轻机制”的趋势，简单地将递药系统的多功能化和复杂化与创新性挂钩。在很多情况下，递药系统设计的繁复性与临床可转化性是背道而驰的。近几年来，NSFC申请指南内针对药剂学的申请，提出了指导性的建议，例如：“药剂学项目中多功能递释系统研究应关注组合设计的合理性和成药性研究。”（2018、2019年）“纳米递药系统的设计要注重其成药性，并应拓展其在不同疾病领域及给药途径的探索。”（2021、2022年）

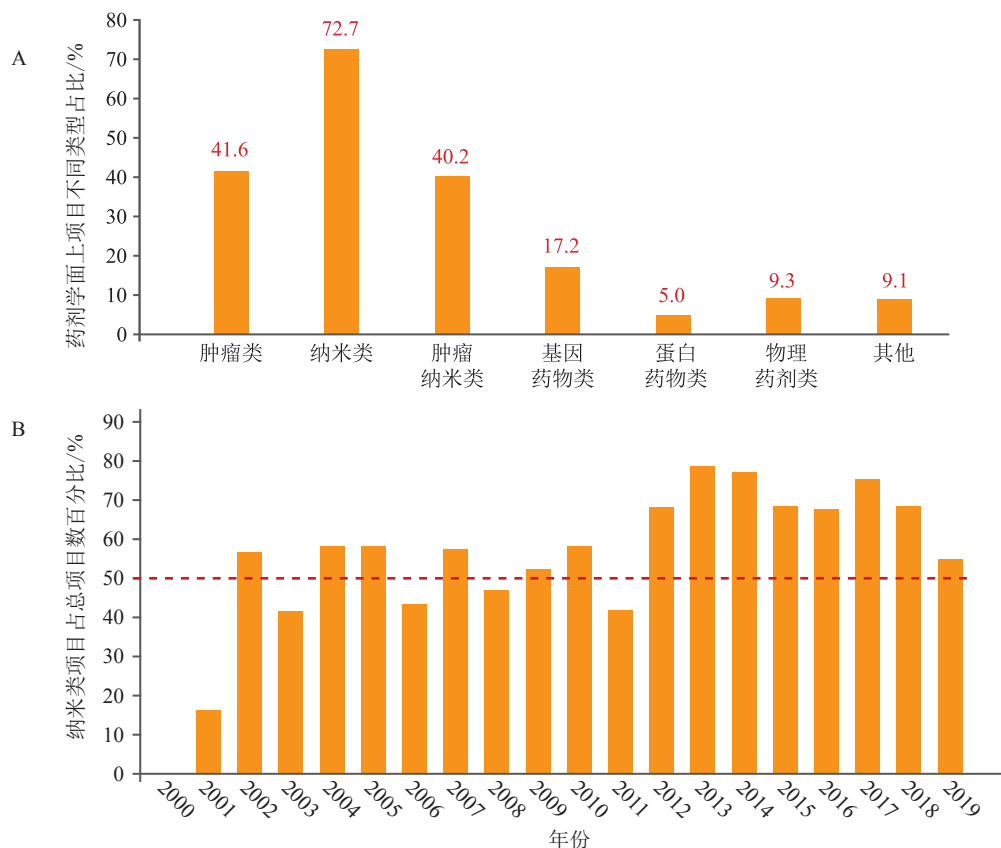
相信在未来较长的一段时间内，纳米药物研究热点仍将会持续。近年来对纳米递药系统在组织及细胞水平的行为特征及递药机制的理解日益深入。纳米药物在病理组织内的动力学过程一般被简化为：扩散-入胞-释药-与靶点作用。但实际过程远较此复杂，纳米药物还存在着“入胞-出胞”的细胞间再分



【本期栏目主编】黄永焯：中国科学院上海药物研究所 / 中科中山药物创新研究院研究员，研究方向为药物新剂型与递药新技术。现任 *International Journal of Pharmaceutics* 亚洲区编辑，*Nano Letters*、*Journal of Controlled Release*、*Acta Pharmaceutica Sinica B*、*Cancer Biology & Medicine*、*Medicine in Drug Discovery* 编委，并担任《药学进展》《药学学报》《中国现代应用药学》《中药新药与临床药理》等中文期刊编委。担任中国药学会药剂学专委会委员、中国药学会纳米药理学专委会委员、中国抗癌协会纳米肿瘤学专委会常务委员等国内多个学会委员。入选中科院百人计划、科技部中青年创新领军人才、上海浦江人才计划。获得国家优秀青年基金和杰出青年基金、中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖。

布；通过调控药物在细胞内的释放动力学或改变游离药物在细胞器的分布动力学均可对药效产生显著的影响：如细胞内快速释药及细胞核靶向输送可克服肿瘤细胞耐药。纳米药物基础研究正在向更加多样化的方向发展，例如基于药剂学方法提高成药性的基础理论研究、递药过程的亚细胞或分子机制、

生物药/疫苗新剂型与新技术、基于递药技术探索新的生理机制或治疗策略、应用递药技术探索罕见病的治疗方案等。相关基础研究的进步推动了纳米药物的研发，2021年国家药品监督管理局药审中心发布了纳米药物3个技术指导原则（试行），为纳米药物研究与评价提供了可参考的技术规范。



资料来源：<https://fund.sciencenet.cn/>；<https://www.nsf.gov.cn/>

图 1 2000—2019 年国家自然科学基金药剂学面上项目类型的概略分析

Figure 1 Analysis of National Natural Science Foundation of China projects for pharmaceuticals(2000—2019)

本期专题惠蒙多位专家赐稿，内容既包括了目前热议度较高的研究话题（如 mRNA 疫苗、细胞外囊泡），也有在转化领域广受关注的技术（如微针及纳米晶），还有临床药学专家针对妇科肿瘤这一特定领域的新型递药系统综述，研究各具特色：

复旦大学陆伟教授团队综述了 mRNA 疫苗的非病毒载体递送研究进展。与传统疫苗相比，mRNA 疫苗生产为纯化学合成，无需生物基质，具有快捷、简单、低成本的优势，例如在奥密克戎新冠病毒变异株出现后仅 2 个月余，莫德纳和辉瑞就已启动针对奥密克戎疫苗的临床试验。mRNA 疫苗的这些独

特优势令其成为了未来疫苗发展的重要方向。非病毒载体在 mRNA 疫苗的成功应用，提示了基于非病毒载体的基因治疗具有广阔的临床应用前景。

中科院上海药物所邱宏教授团队对细胞外囊泡的肿瘤治疗作用及递药应用进行了综述。细胞外囊泡是细胞间信息通讯及物质交流的“信使”，参与了机体生理和病理过程的调控。细胞外泌体本身具有显著的生理活性功能，并可作为治疗物质发挥药物作用。该文对不同种属来源的囊泡（包括哺乳动物细胞外囊泡、细菌囊泡和植物囊泡）的治疗功能进行了概述，并对细胞外囊泡作为药物载体的应用进行了介绍。值

得一提的是，基因工程技术的应用极大地拓展了细胞外囊泡的功能，通过工程化改造可赋予其新的活性作用与治疗功能。

药物晶体是影响药物成药性及疗效的重要因素，药物纳米晶是传统晶体工程与纳米技术的交叉研究领域。中国药科大学蔡挺教授团队对药物纳米晶的制备工艺及纳米晶在肿瘤诊疗方面的应用进行了综述，还介绍了药物纳米晶体内过程研究的现状。改善结晶技术、晶体稳定性及生产工艺效率是提高纳米晶成药性的几个要素；而对于注射剂型纳米晶，研究其体内命运，阐明纳米晶与肿瘤组织/细胞的相互作用，解析从纳米晶向游离药物转化的时空过程，是揭示纳米晶药物有效性和安全性机制的关键。

微针技术是一种极微创型皮内递药系统，通过采用微米级微针阵列将药物递送到表皮层，具有可自我用药、便捷、高效、安全等特点，并可适用于不同种类的药物（如小分子、核酸或蛋白药物）。中山大学徐月红教授团队综述了微针的不同制备方

法，并介绍了不同种类微针载药及应用特性；皮肤癌是一种浅表性恶性肿瘤，基于微针的化疗、光热/光动力疗法、基因治疗和免疫治疗在皮肤癌治疗中具有较好的应用潜力，该文重点介绍了其近5年的研究进展及临床转化的前景。

妇科恶性肿瘤具有年轻化的趋势，严重威胁妇女的生殖健康甚至生命安全。纳米技术的发展显著地改善了妇科肿瘤的治疗，例如阿霉素脂质体 Doxil[®] 与白蛋白结合型紫杉醇 Abraxane[®] 在乳腺癌治疗中的成功应用。浙江大学医学院附属妇产科医院郑彩虹主任药师团队对基于纳米递药系统的妇科恶性肿瘤治疗策略进行了综述，系统地介绍了纳米技术在化疗、免疫治疗、铁死亡协同治疗、基因治疗、外部能量协同治疗（声动力治疗、光疗、放疗）和“诊-疗”一体化等方面的应用。概述了妇科恶性肿瘤的纳米诊疗进展，并分析了现阶段纳米药物在临床转化过程中面临的问题。

致谢：

感谢中国科学院上海药物研究所赵鹏飞博士和何阳博士协助收集与统计 NSFC 项目数据！

《药学进展》杂志2022年征订启事

《药学进展》杂志是国家教育部主管、中国药科大学和中国药学会共同主办的药学类科技期刊，1959年创刊，2014年全新改版，国内外公开发刊，是专注于医药科技前沿与产业动态的专业信息媒体。本刊以科学前沿与国家战略需求为宗旨，以综述、评述、行业发展报告为特色，以药学学科进展、技术进展、新药研发各环节技术信息为重点，主要报道药学学科链、研发技术链、医药产业链的国内外研究前沿与进展；围绕新药研发产业链，聚焦药学学科进展、全球研发前沿、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、技术政策动态；希冀以期刊与论坛为平台，整合行业资源，发挥协同作用，推动新药研发与产业发展。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编，编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构200余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》设有“药咖论坛”“前沿与进展”“医药行业报告”“热点透视”“知识产权”“业界关注”“文献计量”“临床药学”等栏目。改版至今，组稿策划了“肿瘤药理学研究进展”“聚焦心脑血管疾病药物”“糖尿病药物研发策略”“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”“化学探针在药学领域中的应用”“聚焦抗体药物研发”“新型麻醉药和麻醉相关药的研发”“聚焦肿瘤心脏病学”“神经药理学研究与新药研发的新进展”等60余个专题，刊载了数十篇报道行业领域进展且极具学术价值的综述类文章，多位院士评述，充分发挥了《药学进展》作为专业媒体引领学术发展、服务科技的作用；与科睿唯安（原汤森路透）信息机构合作，独家分享全球新药研发报告，因内容全面、资料权威、视角新颖、观点独到、数据翔实、时效性强广受好评。目前刊物已在药学学科进展、科研思路方法、靶点机制探讨、新药研发报告、临床用药分析、国际医药前沿等方面形成特色。

《药学进展》杂志为月刊，每期80页，铜版纸全彩印刷，国内外公开发刊，每期定价40元，全年定价480元。CN 32-1109/R，ISSN 1001-5094，国内邮发代号：28-112，欢迎广大读者向本刊编辑部或当地邮局订阅。

编辑部地址：南京市童家巷24号中国药科大学《药学进展》编辑部； 邮编：210009
电话/传真：025-83271227； E-mail: yxjz@163.com