

纳米药物在儿童肺部疾病治疗中的研究进展

邹亚茹^{1,2},梅冬^{1*},张晓燕¹,王晓玲¹,赵立波¹,杨长青^{2**}

(¹国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院临床研究中心,北京 100045;

²中国药科大学基础医学与临床药学学院,南京 211198)

摘要 纳米药物是因具有高的比表面积、结构和功能的多样性以及表面带电荷的特性,对纳米载体表面进行功能化修饰或加入刺激响应单元,可使其具有特定的靶向治疗特性,越来越受到人们的重视。由于纳米药物可以在肺中实现有效的蓄积,基于纳米技术的药物递送系统在儿童肺部疾病的诊断、预防和治疗中具有广阔的前景。本文综述了使用纳米技术治疗儿童肺部疾病的研究进展,重点阐述纳米药物在呼吸道合胞病毒感染和囊性纤维化引起的肺部疾病治疗中的研究进展。

关键词 纳米药物;儿童用药;肺部疾病;呼吸道合胞病毒;囊性纤维化

中图分类号 R944 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2020)02-0130-08

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20200202

引用本文 邹亚茹,梅冬,张晓燕,等. 纳米药物在儿童肺部疾病治疗中的研究进展[J]. 中国药科大学学报,2020,51(2):130-137.

Cite this article as: ZOU Yaru, MEI Dong, ZHANG Xiaoyan, et al. Research progress of nanomedicine in pediatric lung diseases [J]. J China Pharm Univ, 2020, 51(2):130-137.

Research progress of nanomedicine in pediatric lung diseases

ZOU Yaru^{1,2}, MEI Dong^{1*}, ZHANG Xiaoyan¹, WANG Xiaoling¹, ZHAO Libo¹, YANG Changqing^{2**}

¹Clinical Research Center, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045; ²School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Nanomedicine is characterized with a high specific surface area, diversified structure and function, and charged surface. It can realize the targeted therapy by functional modification of surface or introducing the stimulus-responsive unit. Therefore, nanomedicine is increasingly being concerned. Because nanomedicine can accumulate efficiently in the lungs, drug delivery systems based on nanotechnology have broad prospects in the field of the diagnosis, prevention, and treatment in pediatric lung diseases. Herein, we reviewed the research progress of nanomedicine in pediatric lung diseases, especially in respiratory syncytial virus infection and cystic fibrosis.

Key words nanomedicine; pediatric medicine; lung diseases; respiratory syncytial virus; cystic fibrosis

The study was supported by the National Science and Technological Major Project (No. 2018ZX09721003) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81903545)

儿童肺部疾病是影响儿童健康的主要疾病之一,空气污染、肥胖是影响儿童肺功能的主要因素^[1]。最常见的儿童肺部疾病是哮喘和肺炎。全世界约有3亿人患有哮喘,在儿童中的发病率也逐年增加。每年5岁以下的儿童约有140万死于肺炎,常由细菌和病毒感染引起,此外,呼吸机相关性

肺炎在住院儿童中也比较常见^[2-3]。囊性纤维化(cystic fibrosis, CF)是另一种常见的儿童肺部疾病,全球有7万多人患有该病,大多数在2岁左右时确诊^[4]。目前,一些简单的吸入装置、含有各种药物的气雾剂以及抗菌药物等已被用于治疗肺部疾病,但大多数药物或器械主要针对成人患者,儿

童专用的较少, 儿童肺部疾病仍未得到有效控制^[3]。由于儿童的体重、年龄或体表面积与个体代谢酶的发育和成熟之间缺乏比例关系, 因此不能简单地根据体重/体表面积调整剂量或根据成人剂量推算儿童剂量^[5]。

在这种情况下, 儿童肺部疾病的治疗面临着巨大挑战, 需要开发可有效治疗儿童肺部疾病的药物, 以实现药物在儿童肺部递送的同时保证疗效和安全性。纳米药物可以在肺中实现有效的蓄积, 基于纳米技术的药物递送系统在儿童肺部疾病的诊断、预防和治疗中具有广阔前景^[3]。纳米药物通常由聚合物、脂类或金属等载体包载一种或多种治疗药物组成^[6]。将治疗药物纳米化, 可增加难溶性药物的溶解度, 提高生物利用度。纳米药物的高比表面积也增加了与组织的接触面积, 从而提高药效, 并能减少药量及减少不良反应^[7]。另外, 对纳米药物进行表面修饰或者通过微环境刺激响应, 能增强药物的靶向性, 增加其在作用部位的蓄积, 并通过减少游离/活性药物的全身暴露来减少不良反应^[8-9]。目前纳米药物在儿童肺部疾病治疗的研究主要集中在呼吸道合胞病毒和囊性纤维化的治疗。

1 呼吸道合胞病毒感染

1.1 基于纳米递送系统的 RSV 疫苗

呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 是儿童下呼吸道感染 (lower respiratory tract infection, LRTI) 的主要原因, 细支气管炎和肺炎是 RSV 最严重的临床表现^[10]。世界卫生组织报道, RSV 在儿童急性 LRTI 中占比超过 60%^[11], 每年 5 岁以下儿童 RSV 相关急性 LRTI 患者超过 3 000 万, 其中超过 300 万例需住院治疗^[12]。大多数患儿都给予支持治疗或使用抗病毒药物, 然而疫苗接种是控制和预防病毒致病性感染的最有效和经济的方法。RSV 表面糖蛋白 F 和 G 对诱导保护性免疫反应最为重要, 其抗原变异性很小^[13]。因此, RSV 感染是疫苗开发领域高度关注的疾病, 但目前尚未开发出已获得许可的安全有效的疫苗^[14-15]。RSV 也是影响老年人和免疫功能低下人群的急性下呼吸道感染的主要病原体, 但是目前成年 RSV 感染患者对抗病毒治疗和疫苗的需求很少。现在研究预防 RSV 疫苗的人群主要集中在婴

幼儿和儿童身上。

传统的疫苗制剂由减毒病毒、灭活的病原体或亚单位蛋白抗原组成, 但这些抗原会引起特定的免疫反应^[16]。与儿童 RSV 相关的第 1 个候选疫苗是福尔马林灭活的 RSV 疫苗 (formalin-inactivated RSV vaccine, FIRSV), 其在 1960 年发生了相关的严重不良事件, 导致 2 名儿童死亡, 80% 接种者住院, 并在一定程度上阻碍了其他疫苗的开发^[17]。纳米粒可以保护抗原的天然结构不受蛋白水解而降解, 或改善抗原递送至抗原呈递细胞 (antigen-presenting cells, APCs) 的效率; 此外, 融合了抗原的纳米粒可发挥局部储库的作用, 延长抗原呈递给免疫细胞的时间, 有些纳米粒还有内在的免疫调节活性^[18-20]。因此, 利用纳米技术替代传统疫苗具有很大的开发潜力。

1.1.1 病毒样纳米粒疫苗 研究发现, 基于病毒载体的 RSV 疫苗可以模拟宿主的自然感染, 诱导先天和适应性免疫反应^[21]。病毒样纳米粒 (virus-like nanoparticles, VLP) 是一种聚肽, 聚肽自组装成纳米粒, 其上有多个抗原亚基按一定的顺序排列, 并且具有确定的方向性 (朝内朝外), 因此可模拟天然宿主-病毒相互作用中的重复序列 (病毒表面肽)、结构、形状、粒径等^[22]。Ko 等^[23]发现病毒结构蛋白的表达可产生自组装的 VLP。将编码 F 蛋白的病毒 DNA 与含有 RSV F 和 G 糖蛋白的 VLP 混合组装成 FdFG VLP, 使小鼠产生免疫能力, 用 RSV 刺激, 检测免疫亚型。FIRSV, FdFG VLP 免疫可诱导支气管肺泡细胞数降低, 使 CD11c⁺ 细胞与 CD11b⁺ 细胞比率、CD8⁺ T 细胞与分泌干扰素-γ (IFN-γ) 的 CD4⁺ T 细胞比率升高, 无嗜酸性粒细胞增多迹象。此外, FdFG VLP 在抵抗和预防 RSV 疾病方面与活 RSV 病毒相当。因此, 基于 VLP 与 F DNA 的联合疫苗, 可作为一种安全和有效的 RSV 疫苗, 具有更好的保护性免疫效果。

1.1.2 抗帕利珠单抗耐药的纳米疫苗 目前, 单克隆抗体帕利珠单抗 (Synagis[®]) 是唯一获批用于 RSV 免疫预防的药物, 其与 RSV 融合糖蛋白 (fusion protein, F) 抗原位点 II 的中和表位 (称为 FsII) 结合, 可减轻细支气管炎症, 但不能预防感染^[24]。美国儿科学会指南建议在 RSV 高发季节, 使用帕利珠单抗预防婴幼儿 RSV 感染。由于 RSV 的 F 糖蛋白抗原变异快, 儿童有可能再次感染 RSV, 并

对帕利珠单抗产生耐药,设计纳米化疫苗可以抵抗对帕利珠单抗的耐药。有研究者将 RSV 核蛋白 (nucleoprotein, N) 形成的纳米环制成 RSV 疫苗。该纳米环可诱导抗原特异性 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞免疫应答,且没有观察到接种疫苗的动物出现肺部疾病恶化。与 F 相比,核蛋白 (N) 是 CD8⁺ T 细胞反应的主要靶点,是具有高度结构限制的最保守的 RSV 蛋白。因此,N 蛋白和 F 中和表位的疫苗制剂的联合可诱导对不同 RSV 株的广谱和交叉免疫保护,并可限制逃逸突变体的出现^[25-27]。Herve 等^[28]将帕利珠单抗的靶向表位 FsII 嵌合到 N 上,生成 N-FsII 纳米环,在体外可诱导小鼠产生非中和的抗 F 抗体。与 N-纳米环免疫的小鼠相比,用 N-FsII 免疫的小鼠在经 RSV 刺激后抵抗病毒复制的能力更强。

由于临床使用的单克隆抗体靶向性较窄,可产生对中和抗体完全耐受的逃逸突变株。Gilbert 等^[29]采用近全长促融合的 F 三聚体形成稳定的蛋白质-表面活性剂纳米粒,得到 RSV F 纳米疫苗。用 RSV F 纳米疫苗免疫的裸鼠体内可产生中和的多克隆抗体,对抗原位点 II 有很高的亲和力,能使其实免受野生型 RSV 感染,又能抵抗对帕利珠单抗耐药的突变病毒的感染。RSV F 纳米疫苗对防止单克隆抗体因 RSV 基因突变产生的耐药性具有重要的临床意义。

1.1.3 联合佐剂的纳米疫苗 亚单位疫苗的免疫原性往往低于完整或减毒的病原体,RSV F 三聚体免疫原虽然在结构上已经稳定,但仍需加入疫苗佐剂才能诱导高滴度的中和抗体。金属铝的盐形式及其乳剂是已被批准的可用于增强对蛋白质亚单位疫苗的抗体反应的佐剂^[30]。Gilbert 等^[29]将磷酸铝佐剂与 RSV F 纳米疫苗联合使用,发现抗体与抗原位点 II 的亲和力提高了 100~1 000 倍。目前,该疫苗正处于 III 期临床研究阶段 (NCT02624947)。最近,Toll 样受体激动剂也被用作疫苗佐剂,研究显示其比铝盐佐剂具有更强的抗体反应。Francica 等^[30]研究发现热响应聚合物纳米粒 (nanoparticle-forming thermoresponsive polymers, TRP) 可同时递送 RSV 融合糖蛋白 F 三聚体与 Toll 样受体 7 和 8 的激动剂 (Toll-like receptor 7 and 8 agonists, TLR-7/8a),从而增加抗原呈递细胞的摄取。虽然 TLR-7/8a 与 F 三聚体的偶联严重干

扰了中和表位的识别,但 F 三聚体因位点选择性地与 TRP 纳米粒偶联,保留了适当的抗原性,并在接种疫苗后可诱导高滴度的 Th1 亚型的抗 RSV F 抗体。因此,聚合物纳米粒作为一个重要的药物递送系统,可实现免疫原与 TLR 激动剂的共传递,增强了机体的免疫应答。

1.2 金属纳米粒

此外,Bawage 等^[31]探讨了金属纳米粒抗呼吸道病毒的治疗潜力。研究发现金纳米棒 (gold nanorods, GNRs) 对 HEp-2 细胞和 BALB/c 小鼠的 RSV 抑制率分别为 82% 和 56%。肺透射电镜显示胞内小泡中有 GNRs,组织学分析显示 RSV 的清除与嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞浸润有关。此外,肺部产生了细胞因子和趋化因子,表明免疫细胞的募集对 RSV 的复制有抵抗作用。

总之,基于纳米递送系统的新一代疫苗可以克服传统疫苗和亚单位疫苗的大部分局限性^[32],对 RSV 感染显示出极大的应用潜力。目前纳米药物的研究很多采用的是在体外和动物模型中验证纳米药物的效果,同时有一些纳米疫苗已经在儿童群体中进入 I 期、II 期和 III 期临床试验^[15,33]。

2 囊性纤维化

囊性纤维化 (cystic fibrosis, CF) 是一种以慢性气道炎症为特征的常染色体隐性遗传病,是参与氯离子 (Cl⁻) 转运的囊性纤维化跨膜传导调节 (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR) 基因发生突变所致^[34]。本病主要发生在儿童,病死率高,中位生存期短。CF 患者通常会发展为阻塞性肺病、反复呼吸道感染和其他多个器官受到影响,死亡的主要原因是肺的病理变化^[4]。基因治疗、药物治疗及营养支持可改善 CF 的症状和预防并发症^[35]。但由于肺中痰清除率降低导致气道严重阻塞和细菌感染,引发大量炎症反应,形成扩散屏障,限制了药物和基因载体在 CF 患者气道中的疗效^[36]。而且治疗大多针对年龄较大的儿童,目前尚无有效的治疗方法。早期诊断早期治疗可以改善预后。因为高质量-表面比的纳米药物能够穿透黏液屏障,避免黏液黏附导致的阻止纤毛的清除,还可以实现肺部靶向和改善抗菌药的抗感染能力,所以有助于治疗肺部特异性疾病^[37]。目前纳米粒在 CF 中的研究旨在改善传统药物在肺中的

递送,并提供新的治疗方法。

2.1 改善药物在 CF 黏液中迁移扩散

目前,研究者们利用纳米粒载药系统快速穿透黏液凝胶层或实现跨黏液蛋白转运,尤其是在囊性纤维化疾病中。Forier 等^[38]在新鲜的 CF 痰液、伯克霍尔德菌及铜绿假单胞菌生物膜中,观察到荧光聚乙二醇(PEG)修饰的纳米球在痰液及细菌生物膜中的迁移率提高。因此,在纳米载体设计中,将纳米粒用聚乙二醇修饰,与靶向部分相结合,可以确保在黏液中具有良好的流动性,并使纳米粒在生物膜中有更好的蓄积。Porsio 等^[39]制备了 CFTR 蛋白调节剂依伐卡托(ivacaftor)的黏液穿透纳米粒。依伐卡托能够稳定 CFTR 的打开状态,从而延长氯离子通道的打开时间。用两种合成共聚物即 PEG 和 Tat 修饰的荧光纳米粒(fluorescent nanoparticles, FNPs)和人支气管上皮细胞有较高的细胞相容性。使纳米药物能通过黏液屏障快速扩散,增强气道上皮细胞对药物的递送,同时促进依伐卡托在肺细胞中的摄取。Nafee 等^[40]研究了黏液穿透固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)治疗 CF 的潜力,给 SLN 包裹不同的亲水鞘层(泊洛沙姆、吐温 80 或聚乙烯醇),SLN 的扩散速度呈现如下规律:泊洛沙姆 > 吐温 > 聚乙烯醇。可见,不同表面性质的 SLN 在穿越肺黏液屏障中能发挥重大作用。

2.2 基于纳米载体的 CF 基因疗法

基因治疗在单基因突变引起的疾病如囊性纤维化中尤其有效,纳米技术可以保护治疗性 DNA 或 RNA 免受酶降解,并促进其跨过黏液屏障进入细胞,可以有效地提高基因治疗^[41]。基因治疗包括将核酸注入细胞,以取代、增强或抑制有缺陷的基因或生物功能。CF 表型与 miRNA 表达改变有关,在此,McKiernan 等^[42]使用 miR-126 作为 miRNA 类似物(premiRs),将其包载于可递送到 CF 气道上皮细胞的聚合物纳米粒中。miR-126 是首个被证明与 CF 相关的 miRNA,在体内 CF 气道上皮细胞中被下调。采用聚乙烯亚胺(polyethylenimine, PEI)和壳聚糖两种聚合物分别制备载 miRNA 的纳米粒,用高通量分析方法筛选纳米粒在 CFBE41o 细胞(CFTR 支气管上皮细胞)中的递送效率和细胞毒性并评估 miR-126 和 TOM1 (miR-126 的有效靶点,在体内 CF 支气管刷取物中被上调)表达。

结果表明 PEI 纳米粒能更有效地促进 miRNA 进入 CFBE41o 细胞,可导致 CFBE41o 细胞中 TOM1 显著下调。而基于壳聚糖的 miR-126 纳米药物未能显著下调 TOM1,两种纳米粒都相对无毒。因此,聚合物纳米粒可有效地向 CFTR 支气管上皮细胞中递送 premiRs,以调节基因的表达,为 CF 提供了一种新的治疗方式。

Suk 等^[43]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。与传统的基因载体相比,这些具有高密度 PEG 层的 DNA 纳米粒在体外能快速穿透 CF 黏液和小鼠气道黏液,同时使纳米粒在小鼠肺和气道中的分布增加、滞留时间延长和基因转移增强。纳米粒成功地递送了编码 CFTR 的全长质粒 DNA,而不会引发急性炎症或毒性。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(glycosaminoglycan, GAG)结合增强转导(GAG-binding enhanced transduction, GET)进行高效的基因转染。通过静电作用使 CPP 与 DNA 直接偶联形成纳米粒。通过设计不同密度 PEG 修饰的 CPP-DNA 纳米粒,使其在体内高效递送。利用多粒子示踪(multiple particle tracking, MPT)技术,证明 PEG-GET 复合物能够在患者体外的 CF 痰液标本中迅速扩散。在小鼠体内的 CF 模型中,与非 PEG 化复合物相比,PEG 修饰的纳米粒具有更好的生物分布、安全性和更有效的基因转移。此外,与已在临床前广泛研究的非病毒基因载体聚乙烯亚胺(PEI)相比,PEG 修饰的纳米粒的基因表达也显著增强,这对基因治疗 CF 重大意义。

2.3 铜绿假单胞菌感染的抗菌治疗

CF 患者呼吸道黏性缺氧介质中可形成生物膜样黏液层,有利于细菌定植和形成耐药,铜绿假单胞菌是 CF 患者肺部感染的主要病原体,但由于该菌的耐药性范围较广,其感染的治疗往往较为困难,纳米药物有望克服铜绿假单胞菌感染中抗生素穿透力差和耐药性的问题。Pastor 等^[45]开发了包载大肠埃希菌核酸的脂质纳米粒,即 SLN 和纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC),作为增强 CF 患者铜绿假单胞菌抗菌治疗的策略。该纳米粒粒径为 200~400 nm,具有较高的药物包封率(79%~94%),并能持续释放药物。SLN 和 NLC 对临床分离出的铜绿假单胞菌均有抗菌活

性,其完整性不受雾化器雾化作用的影响。此外,脂质纳米粒在细胞培养中的毒性比游离大肠埃希菌酸钠低。体内分布实验表明,纳米粒在肺内均匀分布,没有向肝、脾、肾等器官迁移。

吸入妥布霉素是目前 CF 铜绿假单胞菌引起的慢性肺部感染治疗的一部分。CF 患者常规使用该抗生素易形成耐药,同时黏液的堵塞和细菌生物膜的形成导致抗菌药的肺部穿透性差。抗生素的纳米化是一种很有前景的策略,可以克服黏液屏障,延长药物在肺中的滞留时间。Deacon 等^[46]设计了一种新型聚合物纳米粒作为妥布霉素的载体。研究发现妥布霉素能与海藻酸钠聚合物结合,可提高妥布霉素-海藻酸钠/壳聚糖纳米粒(NPs)的产率。利用重组人脱氧核糖核酸酶 I (deoxyribonuclease I, DNaseI) 对妥布霉素 NPs 进行功能化修饰,结果显示 DNA 酶通过降解 DNA 可降低黏液的弹性,改善了纳米化抗生素在 CF 痰中纳米化抗生素的渗透能力,提高抗菌活性。与 CF 痰培养后,不论是否进行 DNase 修饰,妥布霉素 NPs 均表现出抗铜绿假单胞菌作用。Moreno-Sastre 等^[47]制备了包载妥布霉素的纳米结构脂质载体(tobramycin-loaded nanostructured lipid carriers, Tb-NLCs)。Tb-NLCs 平均粒径约为 250 nm, 药物包封率高达 93%,缓释性能好,对临床分离出的铜绿假单胞菌具有一定的抑制作用。此外,Tb-NLCs 并没有降低细胞活力,在有黏液溶解剂存在的情况下能克服人工黏液屏障。Craparo 等^[48]利用“nano-into-micro”方法,将甘露醇微粒(mannitol microparticles, MPs)装入含妥布霉素的聚合物纳米粒复合物中,并研究其在 CF 人工黏液中的特征。结果表明 MPs 能够改变 CF 人工黏液的流变特性,增强妥布霉素在黏液中的渗透,延长药物释放时间。与游离妥布霉素相比,MPs 纳米复合物对铜绿假单胞菌感染更有效,其剂量、给药频率、不良反应及耐药问题也较低。

纳米药物在 CF 中的研究主要是在体外和动物模型中验证其疗效,同时纳米药物对于囊性纤维化疾病进展后的成人治疗也有帮助。针对囊性纤维化的基因治疗已经在儿童中开展临床试验^[49],囊性纤维化患者的铜绿假单胞菌感染,也有纳米化的抗菌药物在儿童群体中开展临床试验^[50-51]。

3 其他疾病

纳米技术在其他肺部疾病治疗中的研究还包括呼吸机相关肺炎、儿童哮喘。呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是一种严重的机械通气并发症,与儿童重症监护病房的病死率和医疗成本增加有关^[2]。VAP 的发生是由于长期机械通气时细菌在气管内导管(endotracheal tube, ETT)的定植。目前相关的研究主要是利用纳米技术在 ETT 上进行纳米修饰的涂层,可以有效地防止生物膜在 ETT 上的形成和定植^[52-53]。哮喘是一种常见的儿童和成人慢性气道炎症性疾病,以气流阻塞为特征^[54]。由于哮喘发病机制复杂,目前尚无特异性的治疗方法,长期规范化治疗可有效缓解症状,减少发作和改善预后。目前仅有少量关于纳米药物和纳米技术在成人哮喘治疗中的研究^[55],尚未见到其在儿童哮喘方面的应用报道。

4 总结与展望

纳米技术已成为克服药物自身缺陷并使其被动或主动靶向特定细胞或组织的重要工具,其在改善疾病诊断和治疗方面的潜力已被广泛报道。目前已有一些治疗肺部疾病的纳米药物进入市场^[56-57],但这些药物的适应证都局限于成人,目前还没有获批的儿童用纳米药物。传统儿科治疗通常依赖于成人的先前的治疗经验,研究表明,儿童的药代动力学和药效学与成人有很大的不同^[58-60]。因此,在儿科中利用纳米药物等创新技术变得极具挑战性。

一方面,在成人和儿童的多种疾病中,需要调整成人的纳米药物配方以适应儿科用途,并进行临床前研究,然后在儿童中开展临床试验。在儿童特异性或发病率显著较高的疾病中,还需要专门开发纳米药物^[61]。但在儿童中进行临床试验具有一定的难度,阻碍了儿科纳米给药系统的研究。另一方面,纳米粒在儿童中的毒理学研究没有被彻底评估,特别是对于经吸入给药的纳米药物,因为儿童相对于成人,肺部颗粒沉积明显增加^[62],这在一定程度上也阻碍了纳米药物在儿科的应用。目前虽然有几种脂质体制剂的生物相容性已得到广泛认可,一些纳米给药系统也已经进入成人的临床试验阶段^[63-64],但其在儿童治疗中的安全性信息非常

有限,增加了纳米药物在儿科应用的转化难度。

目前,已经陆续有一些开创性的儿科学纳米项目和纳米医学中心成立,这些项目或机构尝试将纳米技术用于儿科疾病的治疗中,尤其是儿童肺部疾病和肿瘤。然而,市场上的纳米制剂产品数量相对较少,其临床转化是一个漫长而复杂的过程,儿科纳米药物的研究主要靠政府倡议来推动,且儿科纳米医学的命运与成人实施这些创新疗法的进展密切相关。纳米医学缺乏稳固的监管框架,加上伦理的因素,儿科纳米技术的实施只能在经过非常广泛和细致的研究之后才能实现。

参 考 文 献

- [1] Siracusa CM, Brewington JJ, Brockbank JC, et al. Update in pediatric lung disease 2014 [J]. *Am J Resp Crit Care*, 2015, **192**(8): 918–923.
- [2] Machado MC, Cheng D, Tarquinio KM, et al. Nanotechnology: pediatric applications [J]. *Pediatr Res*, 2010, **67**(5): 500–504.
- [3] Tian Y, Chen J, Zahtabi F, et al. Nanomedicine as an innovative therapeutic strategy for pediatric lung diseases [J]. *Pediatr Pulm*, 2013, **48**(11): 1098–1111.
- [4] Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis [J]. *Pediatrics*, 2016, **137**(4): e20151784.
- [5] Leeder JS, Kearns GL, Spielberg SP, et al. Understanding the relative roles of pharmacogenetics and ontogeny in pediatric drug development and regulatory science [J]. *J Clin Pharmacol*, 2010, **50**(12): 1377–1387.
- [6] McClements DJ. Encapsulation, protection, and delivery of bioactive proteins and peptides using nanoparticle and microparticle systems: a review [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2018, **253**: 1–22.
- [7] Ravindran S, Suthar JK, Rokade R, et al. Pharmacokinetics, metabolism, distribution and permeability of nanomedicine [J]. *Curr Drug Metab*, 2018, **19**(4): 327–334.
- [8] Belfiore L, Saunders DN, Ranson M, et al. Towards clinical translation of ligand-functionalized liposomes in targeted cancer therapy: challenges and opportunities [J]. *J Control Release*, 2018, **277**: 1–13.
- [9] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nat Mater*, 2013, **12**(11): 991–1003.
- [10] Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children [J]. *N Engl J Med*, 2009, **360**(6): 588–598.
- [11] Mazur NI, Martinon-Torres F, Baraldi E, et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, **3** (11): 888–900.
- [12] Anderson LJ. Respiratory syncytial virus vaccine development [J]. *Semin Immunol*, 2013, **25**(2): 160–171.
- [13] Meng J, Stobart CC, Hotard AL, et al. An overview of respiratory syncytial virus [J]. *PLoS Pathog*, 2014, **10**(4): e1004016.
- [14] Anderson LJ, Dormitzer PR, Nokes DJ, et al. Strategic priorities for respiratory syncytial virus (RSV) vaccine development [J]. *Vaccine*, 2013, **31**(Suppl 2): B209–B215.
- [15] Esposito S, Pietro GD. Respiratory syncytial virus vaccines: an update on those in the immediate pipeline [J]. *Future Microbiol*, 2016, **11**: 1479–1490.
- [16] Hajj HI, Chams N, Chams S, et al. Vaccines through centuries: major cornerstones of global health [J]. *Front Public Health*, 2015, **3**: 269.
- [17] Neuzil KM. Progress toward a respiratory syncytial virus vaccine [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2016, **23**(3): 186–188.
- [18] Pachioni-Vasconcelos JA, Lopes AM, Apolinario AC, et al. Nanostructures for protein drug delivery [J]. *Biomater Sci*, 2016, **4**(2): 205–218.
- [19] Fredriksen BN, Grip J. PLGA/PLA micro- and nanoparticle formulations serve as antigen depots and induce elevated humoral responses after immunization of atlantic salmon (salmo salar L.) [J]. *Vaccine*, 2012, **30**(3): 656–667.
- [20] Mamo T, Poland GA. Nanovaccinology: the next generation of vaccines meets 21st century materials science and engineering [J]. *Vaccine*, 2012, **30**(47): 6609–6611.
- [21] Rivera CA, Gomez RS, Diaz RA, et al. Novel therapies and vaccines against the human respiratory syncytial virus [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015, **24**(12): 1613–1630.
- [22] Lopez-Sagastet J, Malito E, Rappuoli R, et al. Self-assembling protein nanoparticles in the design of vaccines [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2016, **14**: 58–68.
- [23] Ko EJ, Kwon YM, Lee JS, et al. Virus-like nanoparticle and DNA vaccination confers protection against respiratory syncytial virus by modulating innate and adaptive immune cells [J]. *Nanomedicine-UK*, 2015, **11**(1): 99–108.
- [24] Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection [J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2017, **13**(9): 2138–2149.
- [25] Roux X, Dubuquoy C, Durand G, et al. Sub-nucleocapsid nanoparticles: a nasal vaccine against respiratory syncytial virus [J]. *PLoS One*, 2008, **3**(3): e1766.
- [26] Riffault S, Meyer G, Deplanche M, et al. A new subunit vaccine based on nucleoprotein nanoparticles confers partial clinical and virological protection in calves against bovine respiratory syncytial virus [J]. *Vaccine*, 2010, **28**(21): 3722–3734.
- [27] Blodorn K, Haggard S, Fix J, et al. Vaccine safety and efficacy evaluation of a recombinant bovine respiratory syncytial virus (BRSV) with deletion of the SH gene and subunit vaccines based on recombinant human RSV proteins: N-nanorings, P and

- M2-1, in calves with maternal antibodies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100392.
- [28] Herve PL, Deloizy C, Descamps D, et al. RSV N-nanorings fused to palivizumab-targeted neutralizing epitope as a nanoparticle RSV vaccine [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 13(2): 411-420.
- [29] Gilbert BE, Patel N, Lu H, et al. Respiratory syncytial virus fusion nanoparticle vaccine immune responses target multiple neutralizing epitopes that contribute to protection against wild-type and palivizumab-resistant mutant virus challenge [J]. *Vaccine*, 2018, 36(52): 8069-8078.
- [30] Francica JR, Lynn GM, Laga R, et al. Thermoresponsive polymer nanoparticles co-deliver RSV F trimers with a TLR-7/8 adjuvant [J]. *Bioconjug Chem*, 2016, 27(10): 2372-2385.
- [31] Bawage SS, Tiwari PM, Singh A, et al. Gold nanorods inhibit respiratory syncytial virus by stimulating the innate immune response [J]. *Nanomedicine-UK*, 2016, 12(8): 2299-2310.
- [32] Al-Halifa S, Gauthier L, Arpin D, et al. Nanoparticle-based vaccines against respiratory viruses [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 22.
- [33] Mazur NI, Higgins D, Nunes MC, et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(10): e295-e311.
- [34] Liu F, Zhang Z, Levit A, et al. Structural identification of a hot-spot on CFTR for potentiation [J]. *Science*, 2019, 364(6446): 1184-1188.
- [35] Rafeeq MM, Murad H. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches [J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 84.
- [36] Boucher RC. Evidence for airway surface dehydration as the initiating event in CF airway disease [J]. *J Intern Med*, 2007, 261(1): 5-16.
- [37] Ong V, Mei V, Cao L, et al. Nanomedicine for cystic fibrosis [J]. *Slas Technol*, 2019, 24(2): 169-180.
- [38] Forier K, Messiaen AS, Raemdonck K, et al. Transport of nanoparticles in cystic fibrosis sputum and bacterial biofilms by single-particle tracking microscopy [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2013, 8(6): 935-949.
- [39] Porsio B, Craparo EF, Mauro N, et al. 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(1): 165-181.
- [40] Nafee N, Forier K, Braeckmans K, et al. Mucus-penetrating solid lipid nanoparticles for the treatment of cystic fibrosis: proof of concept, challenges and pitfalls [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2018, 124: 125-137.
- [41] Burney TJ, Davies JC. Gene therapy for the treatment of cystic fibrosis [J]. *Appl Clin Genet*, 2012, 5: 29-36.
- [42] McKiernan PJ, Cunningham O, Greene CM, et al. Targeting miRNA-based medicines to cystic fibrosis airway epithelial cells using nanotechnology [J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8: 3907-3915.
- [43] Suk JS, Kim AJ, Trehan K, et al. Lung gene therapy with highly compacted DNA nanoparticles that overcome the mucus barrier [J]. *J Control Release*, 2014, 178: 8-17.
- [44] Osman G, Rodriguez J, Chan SY, et al. PEGylated enhanced cell penetrating peptide nanoparticles for lung gene therapy [J]. *J Control Release*, 2018, 285: 35-45.
- [45] Pastor M, Moreno-Sastre M, Esquibel A, et al. Sodium colistimethate loaded lipid nanocarriers for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis [J]. *Int J Pharm*, 2014, 477(1/2): 485-494.
- [46] Deacon J, Abdelghany SM, Quinn DJ, et al. Antimicrobial efficacy of tobramycin polymeric nanoparticles for *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis: formulation, characterisation and functionalisation with dornase alfa (DNase) [J]. *J Control Release*, 2015, 198: 55-61.
- [47] Moreno-Sastre M, Pastor M, Esquibel A, et al. Pulmonary delivery of tobramycin-loaded nanostructured lipid carriers for *Pseudomonas aeruginosa* infections associated with cystic fibrosis [J]. *Int J Pharm*, 2016, 498(1/2): 263-273.
- [48] Craparo EF, Porsio B, Schillaci D, et al. Polyanion-tobramycin nanocomplexes into functional microparticles for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2017, 12(1): 25-42.
- [49] Alton E, Armstrong DK, Ashby D, et al. Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3(9): 684-691.
- [50] Clancy JP, Dupont L, Konstan MW, et al. Phase II studies of nebulised arikace in CF patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection [J]. *Thorax*, 2013, 68(9): 818-825.
- [51] Doroudian M, MacLoughlin R, Poynton F, et al. Nanotechnology based therapeutics for lung disease [J]. *Thorax*, 2019, 74(10): 965-976.
- [52] Tarquinio KM, Kothurkar NK, Goswami DY, et al. Bactericidal effects of silver plus titanium dioxide-coated endotracheal tubes on *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2010, 5: 177-183.
- [53] Machado MC, Webster TJ. Decreased *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on nanomodified endotracheal tubes: a dynamic lung model [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 3825-3831.
- [54] Seguin RM, Ferrari N. Emerging oligonucleotide therapies for asthma and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(10): 1505-1517.
- [55] Wang L, Feng M, Li Q, et al. Advances in nanotechnology and asthma [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(8): 180.
- [56] Chowdhury N. Regulation of nanomedicines in the EU: distilling lessons from the pediatric and the advanced therapy medicinal products approaches [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, 5(1): 135-142.

- [57] Etheridge ML, Campbell SA, Erdman AG, et al. The big picture on nanomedicine: the state of investigational and approved nanomedicine products [J]. *Nanomedicine-UK*, 2013, **9**(1): 1–14.
- [58] Sosnik A, Seremeta KP, Imperiale JC, et al. Novel formulation and drug delivery strategies for the treatment of pediatric poverty-related diseases [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, **9**(3): 303–323.
- [59] Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, et al. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children [J]. *N Engl J Med*, 2003, **349**(12): 1157–1167.
- [60] Bowles A, Keane J, Ernest T, et al. Specific aspects of gastrointestinal transit in children for drug delivery design [J]. *Int J Pharm*, 2010, **395**(1/2): 37–43.
- [61] Pui CH, Gajjar AJ, Kane JR, et al. Challenging issues in pediatric oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, **8**(9): 540–549.
- [62] Sly PD, Schuepp K. Nanoparticles and children's lungs: is there a need for caution [J]? *Paediatr Respir Rev*, 2012, **13**(2): 71–72.
- [63] Verschraegen CF, Gilbert BE, Loyer E, et al. Clinical evaluation of the delivery and safety of aerosolized liposomal 9-nitro-20(S)-camptothecin in patients with advanced pulmonary malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, **10**(7): 2319–2326.
- [64] Okusanya OO, Bhavnani SM, Hammel J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of liposomal amikacin for inhalation in cystic fibrosis patients with chronic pseudomonas infection [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, **53**(9): 3847–3854.

· 校园信息 ·

中国药科大学高质量完成药用辅料标准相关研究课题

近日,在2020年版《中华人民共和国药典》即将颁布之际,中国药科大学收到国家药典委员会寄送的表扬信,对学校在承担2020年版《中华人民共和国药典》药用辅料标准提高相关课题研究中取得的成绩给予了充分肯定。

国家药典委员会在表扬信中指出,中国药科大学多年来一直积极参与并承担国家药典委员会的药用辅料标准提高项目,承担多项药用辅料相关通用技术指南研究和数十项药用辅料质量标准的制修订工作,在时间紧、任务重、人手少的情况下,积极配备人力物力,保质保量完成各项任务,部分已定稿并拟收载于2020年版《中华人民共和国药典》。同时,国家药典委员会希望中国药科大学凭借技术优势,继续积极申请、参与并主动承担国家药典委员会药用辅料标准提高课题,共同为提升药用辅料标准科学性及严谨性,保障公众用药安全有效而努力。

据不完全统计,在过去5年的《中华人民共和国药典》修订周期中,中国药科大学累计主持完成药用辅料相关通用技术指南研究6项,制修订药用辅料质量标准30余项,均由学校药用辅料及仿创药物研发评价中心涂家生教授课题组承担。在课题研究过程中,课题组始终秉持“精业济群”的校训精神,积极履行服务人民健康事业的使命职责,在时间任务紧、参考资料少、课题难度大等不利情况下,课题组师生全员参与,沉着应对、攻坚克难,统筹规划、稳步推进课题进展。在此次新冠肺炎疫情期间,课题组老师仍通过多渠道与国家药典委员会保持沟通交流,对所涉及稿件进行反复、认真审核确认,严把课题质量关,最终高效率的完成了各项课题任务,为《中华人民共和国药典》药用辅料标准体系建设作出了重要贡献。

(撰写人:孙春萌、王雅恬)