·综述·

治疗肺部疾病的中药活性成分可吸入纳米给药系统研究进展Δ

程方瑞*，孙　爽，张　欢，李永吉，吕邵娃#（黑龙江中医药大学药学院/教育部北药基础与应用研究重点实验室，哈尔滨　150040）

中图分类号　R944　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2024）23-2954-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.23.19

摘　要　肺部给药能直接将药物运送至肺部，是肺部疾病的优选给药方式。中药活性成分如槲皮素、紫杉醇等对肺部疾病具有良好的治疗效果，但其存在水溶性差和肺清除率高等问题。将中药活性成分负载在纳米给药系统中，可提高药物的水溶性、稳定性及其在肺部的渗透性和滞留性。基于此，本研究综述了治疗肺部疾病的中药活性成分可吸入纳米给药系统的研究进展，发现有基于壳聚糖、脂质（包括脂质体、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体）、靶向配体（包括靶向叶酸受体、靶向转铁蛋白受体、外泌体）的中药活性成分可吸入纳米给药系统，这些纳米给药系统综合考虑了粒径、表面电荷和疏水性等关键因素，可避免药物被黏液、纤毛和巨噬细胞清除，具有较好的应用潜力。

关键词　可吸入纳米给药系统；中药活性成分；肺部疾病

Research progress on inhalation nano-drug delivery systems of active ingredients of traditional Chinese medicine for pulmonary diseases

CHENG Fangrui, SUN Shuang, ZHANG Huan, LI Yongji, LYU Shaowa (College of Pharmacy/Key Lab for Basis and Application Research of Northern Medicine of Ministry of Education, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

ABSTRACT　Pulmonary administration can directly deliver drugs to the lungs, making it the preferred mode of administration for pulmonary disease. Active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM), such as quercetin and paclitaxel have demonstrated promising therapeutic effects on lung diseases. However, they face challenges such as poor water solubility and high lung clearance rates. Loading the active ingredients of TCM onto nano-drug delivery systems can enhance their water solubility, stability, permeability and retention in the lungs. Based on this, this study reviewed the research progress on inhalation nano-drug delivery systems for the active ingredients of TCM in the treatment of lung diseases. It was found that there are nano-drug delivery systems for TCM active ingredients based on chitosan, lipids (including liposomes, solid lipid nanoparticles, and nanostructured lipid carriers), and targeting ligands (including targeting folate receptor, targeting transferrin receptor, and exosomes). These inhalation nano-drug delivery systems comprehensively consider key factors such as particle size, surface charge, and hydrophobicity, which can prevent the drugs from being cleared by mucus, cilium and macrophages, thus exhibiting great potential for application.

KEYWORDS　inhalation nano-drug delivery systems; active ingredients of traditional Chinese medicine; pulmonary diseases

近年来，肺部疾病的发病率呈上升趋势，严重降低了民众生活幸福感。肺部给药作为一种无创给药方式，能直接将药物运送至肺部，以较低的给药剂量获得较高的局部药物浓度，成为治疗肺部疾病的优选。相较于传统给药途径，肺部给药可以避免肝脏的首过效应，减少药物的分解代谢，提高药物的生物利用度[1]。尽管槲皮素（quercetin，Qu）、紫杉醇（paclitaxel，PTX）等中药活性成分被证实对肺部疾病具有良好的治疗效果，但因其存在水溶性差和肺清除率高等问题，吸入给药的生物利用度较低[2-3]。纳米载体的使用可有效增加药物水溶性和稳定性，提高药物在肺部的渗透性和滞留性，为中药活性成分在肺部给药的有效应用提供了一个良好的递送载体[4]。基于此，本文综述了肺部疾病应用纳米给药系统的机遇和挑战，概述了治疗肺部疾病的中药活性成分可吸入纳米给药系统的研究进展，以期为肺部疾病的治疗提供参考。

Δ **基金项目**　黑龙江省“头雁”计划（No.〔2019〕5号）；黑龙江省博士后科研启动金项目（No.LBH-Q21189）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：新药研究与开发。E-mail：2108170706@qq.com

通信作者　教授，硕士生导师。研究方向：新药研究与开发。电话：0451-87266916。E-mail：lswa5599@hotmail.com

1　肺部疾病应用纳米给药系统的挑战与机遇

肺拥有3亿多个肺泡，肺泡被2层上皮细胞膜分隔，上皮细胞膜间密布大量毛细血管，形成了一个覆盖面积约为100 m^2的庞大网络，使得药物能够迅速被吸收，从而实现高浓度的肺部给药[5]。此外，下呼吸道有一层薄薄的结缔组织，其中包含了纤维细胞、神经细胞、巨噬细胞和淋巴管等多种细胞和组织结构，使得肺和淋巴系统成为肺部给药的理想靶点[6]。

然而，经肺吸入的制剂在肺部递送过程中需克服由肺屏障导致的快速清除挑战（图1）。具体而言，肺上部和中央的上皮由单层柱状上皮或假复层纤毛柱状上皮覆盖，黏膜纤毛上覆盖着一层黏液，其主要活性成分为黏蛋白及脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸等，并附着有碳水化合物，这些成分通过半胱氨酸桥在水介质中结合，形成黏蛋白纤维网状结构。当药物不能穿过该网状结构时，将被黏液包裹，并被摆动的纤毛于15 min～2 h内推向咽部，此为黏液、纤毛清除机制[7]。如果药物没有被黏液、纤毛清除，沉积的药物可能受到肺蛋白酶和表面活性物质的影响，如肽及蛋白质类物质可被中性内肽酶和组织蛋白酶H水解而失活，药物则可能因表面活性物质的阻碍而无法黏附到肺表面，从而发生聚集，最终被黏膜纤毛清除或被巨噬细胞吞噬[8]。因此，如何设计合理的纳米给药系统以克服这些挑战，实现肺部高效、精准给药，是当前肺部疾病治疗中亟待解决的问题。

面对这些挑战，研究者们正在不断探索新的纳米技术和材料，以优化肺部给药系统。通过合理的纳米给药系统设计和表面修饰，可以增强药物的稳定性和生物相容性，延长药物的肺部滞留时间和提高肺部对药物的吸收效率，从而为实现肺部疾病的精准治疗提供新的机遇（图2）。采用壳聚糖（chitosan，CS）类黏附性材料构建肺部纳米给药系统，可在纳米载体高比表面积的优势下，增加药物在肺表面的黏附性，延长药物在肺部的滞留时间，提高药物吸入转运效率[6]。针对蛋白、多肽类物质在肺部难以有效吸收利用的问题，基于脂质的纳米粒（nanoparticles，NPs）可促进上述物质在肺部的渗透与吸收，增加其稳定性和生物相容性[9]。为实现肺部精准给药，减少给药量及给药频率，降低毒副作用，可在纳米载体表面加载叶酸、转铁蛋白受体等靶向性配体，构建肺部靶向性纳米给药系统，增强载药纳米系统对病变部位的亲和力，实现精准递药[10]。CS、脂质、靶向配体等纳米给药系统，可避免药物被黏液、纤毛和巨噬细胞清除，在将中药活性成分制成肺部给药系统方面具有较好的应用潜力[11]。

2　主要中药活性成分可吸入纳米给药系统

2.1　基于CS的中药活性成分可吸入纳米给药系统

基于CS的纳米给药系统结合了高分子NPs与黏附性材料两方面优势。NPs的小粒径和高比表面积，可以使药物吸收至肺上皮，避免肺清除，增加细胞对药物的摄取率。同时，壳聚糖纳米粒（chitosan nanoparticles，CSNPs）黏附性强，兼具抗炎、抗菌活性，吸入后可增强

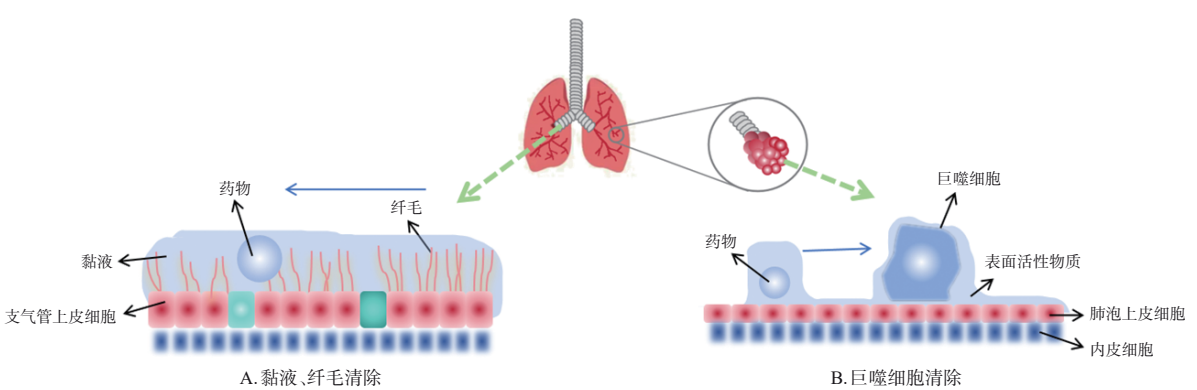


图1　药物在肺部的清除过程示意图

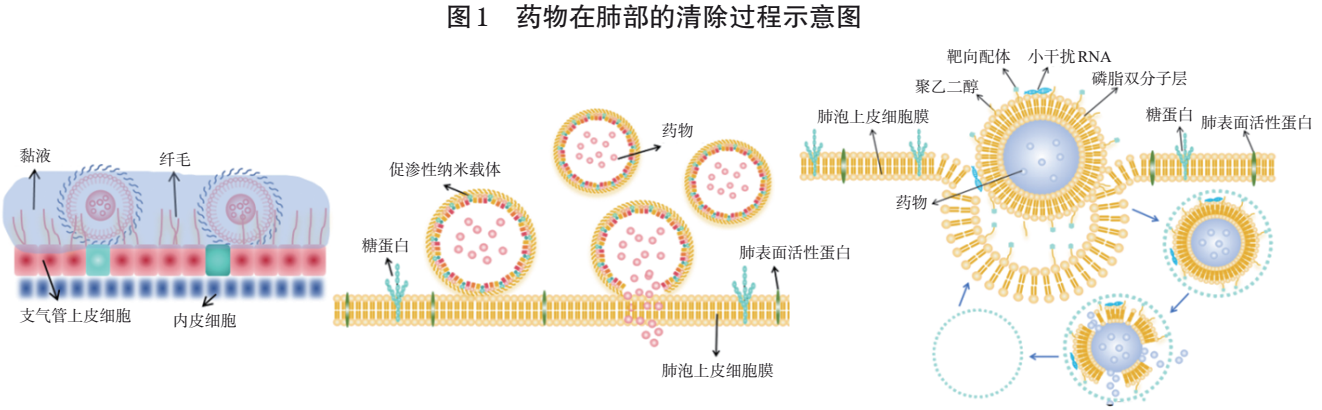


图2　纳米给药系统治疗肺部疾病常见问题的解决方案示意图

药物在肺泡上皮细胞的黏附性，延长药物肺部滞留时间，促进药物通过黏膜层，增强药物的抗炎活性，并在巨噬细胞或恶性肿瘤细胞中产生更显著的内化作用，在肺部疾病的治疗中具有极大的应用潜力[12]。Yao等[2]通过离子相互作用制备了CS包被Qu的NPs（Qu/CS-NPs），用于肺部给药治疗肺纤维化。体外表征结果显示，Qu/CS-NPs的Zeta电位大于30 mV，具有良好的稳定性和黏附性；同时，相较于吸入游离Qu，吸入Qu/CS-NPs后增加了Qu的肺部沉积率，从而增强了Qu的抗氧化活性和抗炎活性，有效缓解了肺纤维化所带来的氧化应激损伤。

2.2 基于脂质的中药活性成分可吸入纳米给药系统

脂质纳米粒（lipid nanoparticles，LNPs）作为由脂质构成的小型人工球形组装体，因其低毒性而在纳米载体中备受青睐[13]。因此，LNPs的相关制剂在静脉、口服和吸入给药研究中一直占据核心地位，特别是在吸入给药方面，LNPs能显著提升药物的黏膜渗透性，从而更好地靶向作用于肺深部组织[14]。

2.2.1 脂质体

脂质体是最早出现的LNPs，由磷脂、胆固醇和表面活性剂制备而成，具有与肺表面活性物质相似的特性，吸入后可在体内获得较好的非免疫原性、可生物降解性和生物相容性[15]。Zhang等[16]采用薄膜水化法制备了姜黄素可吸入脂质体，用于肺癌的治疗。体外实验结果显示，相较于游离姜黄素，肿瘤细胞对姜黄素可吸入脂质体的摄取量增加，姜黄素的促凋亡作用得以显著提升；与吸入游离姜黄素和吉西他滨相比，姜黄素可吸入脂质体在荷瘤大鼠肺肿瘤部位发挥了更好的抗氧化、抗炎和抗增殖作用。

2.2.2 固体脂质纳米粒

固体脂质纳米粒（solid lipid nanoparticles，SLNs）是含有磷脂和表面活性剂的脂质体和乳质体的混合物，相对于其他LNPs，SLNs能够在长时间储存后保持稳定，能提高药物在肺部的溶解度和渗透性，且不会刺激气道产生明显的炎症反应[17]。此外，一些SLNs制剂能在肺部保持完整形态，延长药物在肺部的滞留时间[18]。Yang等[19]将阿法替尼负载于SLNs中，然后将这些NPs和PTX共同负载于多孔微球中，所得制剂经吸入给药用于治疗非小细胞肺癌。体外细胞实验结果显示，该制剂对非小细胞肺癌细胞增殖具有较好的抑制作用；体内组织分布实验结果显示，荷瘤大鼠吸入该制剂后，PTX在肺部表现出较高的浓度，且PTX在其他器官没有分布。由此可知，经过该纳米给药系统的有效递送，提高了肿瘤对PTX的敏感性，大大增强了PTX的肿瘤抑制作用。

2.2.3 纳米结构脂质载体

纳米结构脂质载体（nanostructured lipid carriers，NLCs）作为第二代SLNs，通过引入如油酸、蓖麻油等液体脂质到固体基质中，有效解决了SLNs因坚固结晶结构而导致的载药能力受限问题。与传统的药物载体相比，亚微米级的NLCs具有良好的雾化性能，吸入后使中药活性成分在肺深部沉积，并延长其在肺黏膜上的黏附时间[20—22]。在肺癌治疗中，NLCs能够针对多药耐药相关蛋白1和B细胞淋巴瘤2蛋白过表达所导致的P-糖蛋白（P-glycoprotein，P-gp）外排和耐药问题[18]。Kaur等[3]采用乳化超声法制备了负载PTX的NLCs。表征结果显示，在表面活性剂的作用下，负载PTX的NLCs具有良好的多分散性指数。细胞摄取实验结果显示，与PTX溶液相比，负载PTX的NLCs的表面疏水性可使细胞对药物的摄取率增加；此外，大鼠吸入负载PTX的NLCs后，PTX在肺部的含量最高，这可能是由于负载PTX的NLCs可在肺部滞留以及PTX是从NLCs中缓慢释放的。尽管NLCs作为药物递送载体展现出了巨大的潜力，但目前其在临床前和临床研究方面的数据仍然相对匮乏。因此，在严格遵守伦理准则的前提下，开展进一步的临床试验对于全面评估NLCs的安全性和有效性具有重要意义。

2.3 基于靶向配体的中药活性成分可吸入纳米给药系统

现已开发的靶向配体包括受体、肽、蛋白质和外泌体等，因其可与癌细胞表面过表达的受体相结合，增强所载药物的抗肿瘤活性，而被广泛应用于纳米技术中[23—24]。

2.3.1 靶向叶酸受体

叶酸受体（folate receptor，FR）是一种具有高亲和力的叶酸结合蛋白，其特点是在肿瘤细胞中过表达，而在正常细胞中几乎不表达。其中，FR-α是一种膜相关形式的FR，可与叶酸衍生物结合，从而实现细胞内化作用[23]，这为肿瘤的靶向治疗开辟了新途径。Rosière等[24]通过在CS衍生物的多糖骨架上引入叶酸，制备了包载PTX的可吸入SLNs。体外细胞实验结果显示，将CS衍生物的多糖骨架与SLNs表面偶联，可有效解决药物难以穿透肺表面黏液的问题；同时，FR的引入显著提高了包载PTX的SLNs的组织渗透能力和肺癌细胞对药物的摄取率；此外，包载PTX的SLNs在正常组织中的分布较少，显示出其具有较高的生物安全性。Zhu等[25]采用超声分散技术制备了叶酸偶联多烯紫杉醇的脂质体，并用于肺癌的吸入治疗。结果显示，在脂质载体的作用下，肿瘤细胞通过胞饮作用增加了药物的摄取量，从而促进肿瘤细胞的凋亡；与单纯多烯紫杉醇吸入给药比较，FR的加载使多烯紫杉醇吸入后的肺靶向性增强。

2.3.2 靶向转铁蛋白受体

乳铁蛋白（lactoferrin，LF）属于转铁蛋白（transferrin，TF）家族，是一种跨膜蛋白，在大多数正常细胞中表达较低，而在多种肿瘤细胞中过表达。其可通过受体介

导的内吞作用来调节铁的摄取，从而满足肿瘤细胞的代谢需求[5,26]。Abdelaziz等[27]采用静电组装法，制备了可吸入的由LF和硫酸软骨素包被培美曲塞和白藜芦醇的液晶纳米复合制剂。该复合制剂结合了纳米载体和微粒的优点，增加了药物的肺深部沉积率；同时，LF和硫酸软骨素的修饰，可使载药纳米复合制剂主动并有效地内化到肺癌细胞中，促进肿瘤细胞凋亡；相较于吸入药物干粉，吸入复合制剂后显著减少了荷瘤小鼠肺腺瘤的数量，延长了小鼠寿命。

转铁蛋白受体靶向肽T7是一种对转铁蛋白受体（transferrin receptor，TFR）具有特异性结合亲和力的细胞靶向肽，该肽可通过生物筛选过程被富集，靶向结合于TFR表面的小空腔，借助TF通过内吞作用被转运到细胞内[28]。Riaz等[29]采用薄膜水化法制备了转铁蛋白受体靶向肽T7修饰的Qu脂质体。与未修饰脂质体相比，该修饰后的脂质体表面的转铁蛋白受体靶向肽T7密度增加，增强了肿瘤细胞对药物的摄取效率和内化作用，促进了肿瘤细胞的凋亡；相较于吸入Qu溶液和未修饰的脂质体，吸入转铁蛋白受体靶向肽T7修饰的Qu脂质体后其可靶向作用于荷瘤小鼠肺部肿瘤过表达的TFR，并在脂质体表面活性剂的影响下延长循环时间，实现药物在肺部的高浓度积累，从而提高了Qu在原位荷瘤小鼠体内的抗肿瘤活性。

2.3.3　外泌体

外泌体是一种由多种细胞分泌且具有脂质双层膜结构的囊性小泡。由嵌合抗原受体（chimeric antigen receptor，CAR）修饰的T细胞（CAR-T细胞）分泌的外泌体不仅携带CAR蛋白，而且具备靶向能力，有助于改变肿瘤微环境，并促进肿瘤细胞的凋亡[30]。Zheng等[31]将PTX包裹在CAR-T细胞分泌的外泌体内，并通过吸入给药的方式给予原位荷瘤小鼠。实验结果显示，与静脉注射相比，吸入给药实现了药物的肺部靶向递送，并在肺部肿瘤区域内有效蓄积；其通过靶向作用于免疫抑制因子，成功地改变了肿瘤微环境，促进了肺部肿瘤细胞的凋亡，并显著延长了小鼠的生存期。

3　结语

面对肺部疾病发病率的持续升高，吸入给药策略因能在肺部达成高药物浓度并削减全身副作用，已成为研究焦点。传统游离药物吸入后易遭肺组织清除且缺乏靶向性，限制了疗效。纳米给药系统的引入，为提升吸入治疗效率开辟了新途径。基于CS的纳米给药系统凭借其可增强肺表面黏附性、延长中药活性成分在肺部的滞留时间及自带的抗炎、抗氧化特性，强化了治疗效果。同时，LNPs通过其表面活性剂属性，促进了NPs的黏膜渗透作用，降低了肺部清除率，提升了中药活性成分生物利用度；NLCs则通过调控相关蛋白，有效解决了P-gp外排与耐药问题，为耐药型肺癌治疗带来了希望。为增强纳米系统的靶向能力，靶向纳米给药系统将纳米载体与靶向配体结合，使中药活性成分能精准作用于病变组织，减少对健康组织的伤害，实现高效靶向递送。然而，若要充分发挥纳米给药系统在吸入治疗中的潜力，还需不断精进制备技术，提高药物包封效率，调整药物释放速率，并深入探究可吸入中药活性成分纳米给药系统的安全性，加速其从动物实验迈向临床应用的步伐。然而，可吸入纳米给药系统在开发过程中仍面临一些挑战：纳米制剂粒径过大，易被黏液、纤毛清除；生物利用度较低，致使给药频繁[32]。此外，表面电荷也是影响药物递送效果的重要因素，带负电荷的黏液可使带正电荷的NPs通过静电作用增强黏附力，延长其肺部滞留时间[33]。值得注意的是，不溶性纳米给药系统在肺内的积累可能诱发炎症，这是限制其进一步开发的又一障碍[34]。因此，为实现中药活性成分在肺部靶向高效递送，需要综合考虑粒径、表面电荷和疏水性等关键因素，不断对可吸入纳米给药系统进行优化设计，从而为肺部疾病的治疗提供更加安全、有效、便捷的解决方案。

参考文献

[1] GUO X P，ZUO X，ZHOU Z J，et al. PLGA-based micro/nanoparticles：an overview of their applications in respiratory diseases[J]. Int J Mol Sci，2023，24(5)：4333.

[2] YAO J J，LI Y X，MENG F，et al. Enhancement of suppression oxidative stress and inflammation of quercetin by nano-decoration for ameliorating silica-induced pulmonary fibrosis[J]. Environ Toxicol，2023，38(7)：1494-1508.

[3] KAUR P，GARG T，RATH G，et al. Development，optimization and evaluation of surfactant-based pulmonary nanolipid carrier system of paclitaxel for the management of drug resistance lung cancer using Box-Behnken design[J]. Drug Deliv，2016，23(6)：1912-1925.

[4] MIN S H，LEI W，JUN C J，et al. Design strategy and research progress of multifunctional nanoparticles in lung cancer therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs，2023，32(8)：723-739.

[5] SHEN A M，MINKO T. Pharmacokinetics of inhaled nanotherapeutics for pulmonary delivery[J]. J Control Release，2020，326：222-244.

[6] YUE P F，ZHOU W C，HUANG G T，et al. Nanocrystals based pulmonary inhalation delivery system：advance and challenge[J]. Drug Deliv，2022，29(1)：637-651.

[7] YONG J Y，SHU H L，ZHANG X，et al. Natural products-based inhaled formulations for treating pulmonary diseases[J]. Int J Nanomedicine，2024，19：1723-1748.

[8] GUAGLIARDO R，PÉREZ-GIL J，DE SMEDT S，et al. Pulmonary surfactant and drug delivery：focusing on the role of surfactant proteins[J]. J Control Release，2018，291：116-126.

[9] GARCÍA-FERNÁNDEZ A，SANCENÓN F，MARTÍNEZ-

MÁÑEZ R. Mesoporous silica nanoparticles for pulmonary drug delivery[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2021, 177: 113953.

[10] FENG X J, SHI Y, ZHANG Y, et al. Opportunities and challenges for inhalable nanomedicine formulations in respiratory diseases: a review[J]. Int J Nanomedicine, 2024, 19: 1509-1538.

[11] DENG Y D, ZHANG X D, SHEN H B, et al. Application of the nano-drug delivery system in treatment of cardiovascular diseases[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2019, 7: 489.

[12] MIKUŠOVÁ V, MIKUŠ P. Advances in chitosan-based nanoparticles for drug delivery[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9652.

[13] LEONG E W X, GE R W. Lipid nanoparticles as delivery vehicles for inhaled therapeutics[J]. Biomedicines, 2022, 10(9): 2179.

[14] ANDERSON S, ATKINS P, BÄCKMAN P, et al. Inhaled medicines: past, present, and future[J]. Pharmacol Rev, 2022, 74(1): 48-118.

[15] NSAIRAT H, KHATER D, SAYED U, et al. Liposomes: structure, composition, types, and clinical applications[J]. Heliyon, 2022, 8(5): e09394.

[16] ZHANG T T, CHEN Y M, GE Y Y, et al. Inhalation treatment of primary lung cancer using liposomal curcumin dry powder inhalers[J]. Acta Pharm Sin B, 2018, 8(3): 440-448.

[17] PALIWAL R, PALIWAL S R, KENWAT R, et al. Solid lipid nanoparticles: a review on recent perspectives and patents[J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30(3): 179-194.

[18] ABDULBAQI I M, ASSI R A, YAGHMUR A, et al. Pulmonary delivery of anticancer drugs via lipid-based nanocarriers for the treatment of lung cancer: an update[J]. Pharmaceuticals, 2021, 14(8): 725.

[19] YANG Y, HUANG Z W, LI J Y, et al. PLGA porous microspheres dry powders for codelivery of afatinib-loaded solid lipid nanoparticles and paclitaxel: novel therapy for EGFR tyrosine kinase inhibitors resistant nonsmall cell lung cancer[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(23): e1900965.

[20] VIEIRA I R S, CONTE-JUNIOR C A. Nano-delivery systems for food bioactive compounds in cancer: prevention, therapy, and clinical applications[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2024, 64(2): 381-406.

[21] GADAG S, NARAYAN R, NAYAK A S, et al. Development and preclinical evaluation of microneedle-assisted resveratrol loaded nanostructured lipid carriers for localized delivery to breast cancer therapy[J]. Int J Pharm, 2021, 606: 120877.

[22] RIZWANULLAH M, AHMAD M Z, GARG A, et al. Advancement in design of nanostructured lipid carriers for cancer targeting and theranostic application[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2021, 1865(9): 129936.

[23] GONZALEZ T, MUMINOVIC M, NANO O, et al. Folate receptor alpha: a novel approach to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1046.

[24] ROSIÈRE R, VAN WOENSEL M, GELBCKE M, et al. New folate-grafted chitosan derivative to improve delivery of paclitaxel-loaded solid lipid nanoparticles for lung tumor therapy by inhalation[J]. Mol Pharm, 2018, 15(3): 899-910.

[25] ZHU X J, KONG Y, LIU Q, et al. Inhalable dry powder prepared from folic acid-conjugated docetaxel liposomes alters pharmacodynamic and pharmacokinetic properties relevant to lung cancer chemotherapy[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2019, 55: 50-61.

[26] HAN L, HUANG R Q, LIU S H, et al. Peptide-conjugated PAMAM for targeted doxorubicin delivery to transferrin receptor overexpressed tumors[J]. Mol Pharm, 2010, 7(6): 2156-2165.

[27] ABDELAZIZ H M, ELZOGHBY A O, HELMY M W, et al. Inhalable lactoferrin/chondroitin-functionalized monoolein nanocomposites for localized lung cancer targeting [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(2): 1030-1042.

[28] ZHANG X W, SHAN M R, LI S Y, et al. Investigating the trans-membrane transport of HAIYPRH peptide-decorated nano-drugs[J]. Phys Chem Chem Phys, 2023, 25(14): 9766-9771.

[29] RIAZ M K, ZHANG X, WONG K H, et al. Pulmonary delivery of transferrin receptors targeting peptide surface-functionalized liposomes augments the chemotherapeutic effect of quercetin in lung cancer therapy[J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 2879-2902.

[30] ROSHANCHESHM S, ASADI A, KHOSHNAZAR S M, et al. Application of natural and modified exosomes a drug delivery system[J]. Nanomed J, 2022, 9(3): 192-204.

[31] ZHENG W, ZHU T C, TANG L T, et al. Inhalable CAR-T cell-derived exosomes as paclitaxel carriers for treating lung cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 383.

[32] BARJAKTAREVIC I Z, MILSTONE A P. Nebulized therapies in COPD: past, present, and the future[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2020, 15: 1665-1677.

[33] YAMAMOTO H, KUNO Y, SUGIMOTO S, et al. Surface-modified PLGA nanosphere with chitosan improved pulmonary delivery of calcitonin by mucoadhesion and opening of the intercellular tight junctions[J]. J Control Release, 2005, 102(2): 373-381.

[34] MILLER M R, RAFTIS J B, LANGRISH J P, et al. Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease [J]. ACS Nano, 2017, 11(5): 4542-4552.

（收稿日期：2024-06-16　修回日期：2024-10-09）

（编辑：唐晓莲）