

• 综述 •

纳米药物递送系统在结核病治疗中的研究进展

田娜 褚洪迁 孙照刚

【摘要】 目前,结核病防治形势仍十分严峻。然而,传统抗结核药物治疗方案存在疗程长、药物不良反应多以及患者依从性差等问题,常导致治疗失败,故亟需可以控制结核病的新药或新剂型。装载抗结核药物的纳米药物递送系统可以将抗结核药物主动或被动靶向到被感染的细胞或病灶部位内,杀菌的同时,还具有缓释给药、减少给药频率、减少剂量依赖性不良反应等优势。本文综述了纳米递药系统在结核病治疗方面的应用情况及前景。

【关键词】 结核; 纳米技术; 治疗应用; 综述

【中图分类号】 R52; G353.11

Recent progress of Nano-drug delivery system for tuberculosis treatment TIAN Na, CHU Hong-qian, SUN Zhao-gang. Translational Medicine Center, Beijing Chest Hospital, Capital Medical University/Beijing Key Laboratory in Drug Resistant Tuberculosis Research/Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China

Corresponding author: SUN Zhao-gang, Email: sunzg75@163.com

【Abstract】 At present, the prevention and control of tuberculosis are still severe. However, the conventional anti-tuberculosis drug regimens have several limitations such as a long course of treatment, high incidence of adverse reactions, and poor patient compliance, which often lead to treatment failures. Therefore, there is an urgent need for new drugs or new dosage forms that can control tuberculosis. The nano-drug delivery system loaded with anti-tuberculosis drugs can actively or passively deliver drugs into infected macrophages or focal sites for sterilization, and it also have advantages of sustained-release administration, reducing dosing frequency and dose-dependent adverse reactions, etc. This article reviews the application and prospect of nano-drug delivery systems in the treatment of tuberculosis.

【Key words】 Tuberculosis; Nanotechnology; Therapeutic uses; Review

【Fund program】 Key Project Jointly Funded by Beijing Municipal Natural Science Foundation of China and Beijing Municipal Education Commission (KZ202110025034); National Natural Science Foundation of China (82001946); Beijing Natural Science Foundation (7214300)

2021 年世界卫生组织(WHO)全球结核病报告显示,中国 2020 年的结核病患者例数占全球总数的 8.5%,位居全球第二,表明结核病防治形势仍然十分严峻^[1]。然而,传统的抗结核药物治疗时间长、药代动力学差以及药物不良反应较多导致患者依从性差,加速了耐药菌的出现,导致耐多药

结核病(multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB)和广泛耐药结核病(extensively drug-resistant tuberculosis, XDR-TB)患者发生^[2-3]。再加上至今仍缺乏全新的抗结核药物以及对成人有效的结核病疫苗,结核病的治疗重新激发了人们的兴趣^[4]。近年来,随着科技的进步,尤其是纳米科学的发展,纳米材料的应用为医学科学领域提供了一个新视角^[5],很多研究报道了多种基于纳米材料的疾病治疗手段和策略^[4, 6]。作为已知抗结核药物的载体,纳米材料可以减少用药剂量和药物相关的不良反应,并经患者方便的途径给药,如肺部直接给药或口服给药^[7-8],拥有广阔的应用前景^[9-10]。本文将对近年来通过纳米药物递送系统治疗结核病的研究进展作一综述。

纳米药物递送系统及其在结核病治疗中的应用

随着纳米技术的快速发展,以纳米材料为载体的新的药物递送策略不断涌现。纳米技术是一门多学科交叉的新型技术,涵盖了生物学、化学和物理学等学科,具体划分为纳米



开放科学(资源服务)标识码(OSID)的开放科学计划以二维码为入口,提供丰富的线上扩展功能,包括作者对论文背景的语音介绍、该研究的附加说明、与读者的交互问答、拓展学术圈等。读者“扫一扫”此二维码即可获得上述增值服务。

doi:10.19982/j.issn.1000-6621.20220036

基金项目:北京市自然科学基金委-北京市教委联合资助重点项目(KZ202110025034);国家自然科学基金(82001946);北京市自然科学基金(7214300)

作者单位:首都医科大学附属北京胸科医院转化医学研究室/北京市结核病胸部肿瘤研究所耐药结核病研究北京市重点实验室,北京 101149

通信作者:孙照刚,Email: sunzg75@163.com

材料学、纳米医学以及纳米化学等。其中,纳米医学在呼吸系统疾病中的应用已经成为医学界的研究热点^[11-13]。纳米粒子是一类由天然或合成的高分子材料制成的纳米级固态胶体颗粒,又叫做毫微粒^[14]。纳米粒子主要具备以下 3 种基本特性:(1)尺寸效应:纳米粒子的超微小体积使其可以穿过人体最小的毛细血管和血-脑屏障,进而在细胞以及亚细胞水平释放负载的药物^[15-17];(2)表面效应:使纳米粒子表面的原子处于高能状态并具有很强的催化活性,从而提高材料的利用率^[18];(3)隔绝作用:纳米粒子可以减缓甚至消除体液中的酸、碱、盐等介质对被包裹于载体内抗原的影响,从而有效避免丧失抗原活性,利于抗原的储存和运输^[19-20]。鉴于上述特性,将纳米材料作为药物载体具有许多优势,如载药量高、可缓释给药以延长药物的作用时间^[21-22]、可以建立新的给药途径^[23-24]等。纳米材料的高载药量及可缓释给药,降低了抗结核药物的给药频率;靶向给药可显著提高病变组织的药物浓度^[25],从而实现减少药物不良反应、增加生物利用度及提高患者依从性等目标。目前,各种纳米系统包括生物可降解的聚合物纳米颗粒、纳米乳胶、纳米碳、固体脂质纳米颗粒(solid lipid nanoparticles, SLN)、树状大分子、金属纳米颗粒、量子点、纳米颗粒混悬剂、纳米树脂材料、纳米乳剂、纳米囊泡等已被用于递药载体,其中部分纳米材料已被证明临床有效^[26-37]。利用这些纳米材料可以直接将抗结核药物递送到受感染的细胞,具有高稳定性、高载药量、可同时加入亲疏水药物、可改变给药途径、延长药物从基质释放时间等优点。从而增强药物的溶解度、提高药物的包封率及生物利用度、提高靶向性、减少给药频率及给药剂量^[38],并可能解决患者依从性差的问题^[39-40]。

一、纳米乳剂

纳米乳剂是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂以适当比例形成的一种低黏度、热力学稳定、透明或半透明的均相分散体系^[41]。根据分散相和连续相的组成及相对分布,可以将纳米乳分为两相(O/W 或 W/O)或多相(W/O/W)纳米乳^[42]。有研究表明,纳米乳能够提高难溶性药物的溶解度及生物利用度,因而可用作药物载体实现缓释及靶向给药^[43-44]。Shobo 等^[45]合成了普托马尼(pretomanid, PA-824)水包油纳米乳剂,以改善药物在中枢神经系统的递送。研究结果表明经鼻腔给药后,大鼠脑组织中的 PA-824 水平明显高于规定的治疗水平,质谱仪成像(MSI)也清楚地显示了其脑组织中 PA-824 的均匀分布,从而证实该纳米乳剂实现了靶向到脑组织,在治疗颅内结核方面有广阔的应用前景。Choudhary 等^[46]则制备了负载利奈唑胺的 W/O 纳米乳剂。Wistar 大鼠的体内研究结果表明,该纳米乳剂经口服给药后可以经淋巴转运至淋巴结,具有靶向淋巴的理想特性。此外,抗菌研究结果证实了所开发的纳米乳剂对耻垢分枝杆菌的抑菌活性,可以作为一种可行的淋巴结核治疗方案。而 Bazán Henostroza 等^[47]开发了用于治疗眼结核的利福平(rifampicin, RFP)阳离子纳米乳剂,并利用壳聚糖和多黏菌素 B 进行表面修饰。研究表明该制剂可以延长药物在眼球表面的作用时间,提高其生物利用度。同样,Halicki 等^[48]也

设计了一种含 RFP 的纳米乳剂(RFP-NE),该乳剂在体外显示了与游离 RFP 相似的抗结核分枝杆菌活性,可以被认为是口服安全的,并且用纳米乳剂包裹 RFP 还可以防止其降解,是一种很有前途的 RFP 替代药物。在另一项研究中, Hussain 等^[49]将阳离子纳米乳剂与 RFP 制成凝胶,通过经皮给药治疗全身和皮肤结核病。这种方法增强了药物在皮肤中的渗透性,提高了治疗效果的同时,减少了与剂量相关的不良反应。此外,皮肤刺激性研究表明,该制剂有较好的生物相容性和安全性,有望作为一种治疗全身和皮肤结核的替代方案。而 Burger 等^[50]也制备了由天然油脂和氯法齐明(Cfx)、青蒿素(ATM)和去奎宁(DQ)组成的纳米乳剂。体外研究表明该纳米乳剂能有效地在角质层-表皮和表皮-真皮内传递药物,对人永生角质形成细胞(HaCaT)没有起明显的细胞毒性,而且体外对结核分枝杆菌有抑制作用,表明该乳剂可作为皮肤结核的辅助局部治疗。然而纳米乳剂作为药物载体仍存在以下不足:(1)纳米乳剂生产成本较高;(2)生产配方需要无毒溶剂,以确保用药安全。可见,关于纳米乳剂的表面功能化及安全利用还需要进一步的研究。

二、脂质体纳米载体

脂质体是由磷脂双分子层构成的内部为水相的脂质微囊,具有易于在生物体内降解、无免疫原性和无毒性等特点,还可以提高药物靶向性、延长药物半衰期以增加其生物利用度、降低药物毒性等,被广泛用作亲水性药物的载体^[51]。目前脂质体纳米载体主要分为固体脂质纳米颗粒和纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carriers, NLC)两类。SLN 系粒径为 50~1000 nm 的固体胶粒给药系统,具有保护敏感药物不被降解、控制药物释放和物理稳定性高等优点,但存在载药能力有限、药物会在贮存过程中泄漏等不足^[52-54]。而 NLC 作为克服 SLN 缺点的一种新型胶体载体系统,由固态脂质和液态脂质混合组成,具有特殊的纳米结构,从而提高了载药量,提供了更好的包封率^[6]。Khatak 等^[55]利用微乳技术制备了负载抗结核药物 RFP、异烟肼(isoniazid, INH)和吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA)的 SLN。与标准抗结核药物相比,包埋后的抗结核药物体外抗菌效果提高约一倍。Nemati 等^[56]用 SLN 负载乙胺丁醇(Ethambutol, EMB),通过干粉吸入器(DPD)进行肺部直接给药。结果表明该 SLNs 适合吸入给药,而且通过四甲基偶氮唑盐比色法(MTT 法)实验证实了该 SLNs 具有良好的生物相容性和安全性。同样, Maretti 等^[57]制备了一种表面修饰新型甘露糖衍生物的负载 RFP 的固体脂质纳米颗粒组件(SLNas)。研究证明与游离 RFP 相比,SLNas 更能有效进入巨噬细胞,而且具有良好的透气性,适合吸入给药。在另一项研究中, Ma 等^[58]也设计了一种吸入性 SLN (MAN-IC-SLN),分别负载具有甘露糖修饰作用的 6-十八烷基氨基-1,2,3,4,5-戊醇(MAN-SA)和 pH 敏感的异烟肼前药异烟酸辛叉二肼(INH-CHO),实现了靶向巨噬细胞并在细胞内的快速释放。另外,用耻垢分枝杆菌代替结核分枝杆菌,MAN-IC-SLNs 的体内外抗菌实验效果显著,表明该 SLN 可用于结核病特别是结核分枝杆菌潜伏感染的治疗。Singh 等^[59]制备了负载硫酸链霉素

(streptomycin sulphate, STRS) 的 STRS-SLN。与游离 STRS 相比, STRS-SLN 的细胞内摄取增加了 20~60 倍, 对 H37Rv 标准株显示出更好的杀菌活性, 体内外安全性也经研究得到了证实。此外, 体内研究证明该制剂经口服吸收显著, 还可提高 STRS 的生物利用度, 有助于提高患者依从性并降低治疗成本, 在结核病治疗中有广阔的应用前景。此外, Altamimi 等^[60]的研究表明, 所制备的脂质体经溶血实验验证溶血 < 14%, 与阴性对照相当, 证明该制剂具有良好的血液相容性和安全性。因此, 用脂质体纳米载体装载抗结核药物, 可明显减少用药频率, 提高治疗效果, 且具有良好的安全性。此外, 脂质体也可以作为一种有效的疫苗递送系统。Tian 等^[61]以 DMT(一种可强力诱导免疫小鼠产生 Th1 型免疫应答的脂质体佐剂)为佐剂制备了一种脂质体复合物 pCMFO/DMT(pCMFO, 可分泌表达融合蛋白 CMFO, 包括 4 种结核分枝杆菌抗原 Rv2875, Rv3044, Rv2073c 和 Rv0577 的真核表达质粒)。结果表明, pCMFO/DMT 疫苗对 MTB 感染可达到与 BCG 相当的免疫保护效果, 且具有更好的安全性, 可以替代活的 BCG 作为预防疫苗在免疫缺陷人群中应用, 是一种非常有前景的结核病候选疫苗。Diogo 等^[62]则用磷脂酰丝氨酸包裹两种主要结核抗原——结核分枝杆菌抗原 85B(Ag85B)和早期分泌抗原靶 6(ESAT-6), 制备了一种新的基于脂质体的结核病亚单位疫苗 Lipo-AE。研究发现在低剂量结核分枝杆菌雾化感染的小鼠模型中, 与单独接种卡介苗的小鼠相比, 再接种 Lipo-AE 的小鼠肺和脾中的细菌负荷显著减少, 证明 Lipo-AE 可以增强卡介苗对结核病小鼠的免疫和保护作用, 表明脂质体是一种有吸引力的疫苗递送系统。

由于脂质体对肠道脂肪酶敏感, 而且具有良好的生物降解性和生物相容性, 因此, 通过静脉内途径给药是安全的, 并且更有利于实现脂质体的靶向治疗目的。此外, 还可以通过脂质体的表面进行修饰, 使其具有长循环和主动靶向的能力, 从而增加药物被靶细胞摄取的可能性, 并有效降低药物的不良反应^[63]。

三、聚合物纳米载体

聚合物纳米载体是由天然大分子材料或合成的聚合物材料通过简单工艺制备而成。作为使用最广泛的药物载体, 聚合物纳米载体具有药物包封率高、稳定性好、可控制药物释放、保护药物不被体液和酶破坏等优点^[64]。Poh 等^[65]将 Q203、贝达喹啉(bedaquiline, Bdq)和磁性靶向成分超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxides, SPIOs)一起包裹在可吸入的聚(D,L-丙交酯-co-乙交酯)(PDLG)载体中。体外研究结果证明该载体可以靶向至肺部, 具有良好的安全性并对卡介苗有强大的杀菌效果。加上该方法操作简便, 有望成为一种新的结核病治疗方案。Churilov 等^[66]则将新型抗结核药物 perchlorzone 包裹在聚乳酸微粒和纳米粒中并用单链骆驼免疫球蛋白 IgG 进行修饰。结果表明无论静脉还是腹腔注射, 该制剂都可以有效输送到肺部, 提高结核病小鼠的存活率并降低感染小鼠的肺损伤程度。除了递送抗结核药物之外, 聚合物纳米载体也可用于递送疫苗。Du 等^[67]将聚

乳酸羟基乙酸(PLGA)和聚乙二醇(PEG)缩合后装载结核融合蛋白 M4(ESAT6-Rv2626c 和 Mtb10. 4-HspX 合并简称为 M4), 并在其表面修饰聚肌胞苷酸 poly(I:C)免疫刺激分子, 构成了一种聚合物纳米颗粒疫苗(简称 NP/M4)。结果表明, NP/M4 滴鼻免疫小鼠后能有效诱导小鼠细胞和体液免疫应答, 有望成为结核亚单位疫苗候选纳米佐剂。此外, Thomas 等^[68]用绿色方法合成了负载 RFP 的海藻酸盐纳米颗粒(RFP-ALG NPs)。对 L929 小鼠成纤维细胞的体外细胞毒性研究和 Wistar 大鼠的体内急性经口毒性实验结果均表明该纳米颗粒有良好的生物相容性。因此, 基于聚合物纳米载体的抗结核化疗有助于减少给药频率和药物剂量。从而可以降低药物的不良反应, 增加患者依从性, 且具有良好的安全性。

四、明胶纳米载体

明胶是一种天然的、可生物降解的多功能聚合物, 通过酸或碱水解动物胶原蛋白获得。明胶作为药物载体被广泛用于包封生物活性分子, 具有控制药物释放、提高药物疗效、增加药物稳定性等优势。Hikmawati 等^[69]合成了添加链霉素的纳米羟基磷灰石-明胶可注射骨替代物(injectable bone substitute, IBS), 研究结果表明 IBS 样品在代表骨髓的羟基磷灰石支架上的注入性最高, 而且对鼠肾成纤维细胞(BHK-21)和人肝细胞没有明显毒性, 适合作为脊柱结核的候选治疗方案。同样, 张贺龙等^[70]制备了负载 INH 的壳聚糖-明胶/聚乳酸-羟基乙酸联合载药水凝胶。结果表明, 与载药微球相比, 该凝胶可以提高抑菌率, 生物相容性良好且释药缓慢, 可以达到长期释放抗结核药物的目的, 从而维持病灶区的有效浓度, 有治疗骨关节结核的潜力。但其作为药物递送纳米载体在体内的过程比如组织分布以及降解等方面还需要进一步研究。

五、无机纳米载体

无机纳米载体主要是指无机材料(如碳、介孔硅、钙、金、铁等)构建的纳米载体, 具有制备简便、易于表面修饰、载药率高、粒径小、尺寸可调、比表面积大、生物相容性好等优点。其中, 上转换纳米颗粒(upconversion nanoparticles, UCNPs)具有多种独特的性质, 如优良的光学稳定性、近红外光激发(较高的组织穿透能力)和生物毒性低等优点, 在分子成像、疾病检测和治疗等方面都有巨大的应用潜能。近年来, UCNPs 已经被用作递药载体以及光动力治疗剂。Li 等^[71]构建了新型无毒的 UCNPs@pyrolipid 纳米颗粒, 评估其抗结核活性。研究中用海洋分枝杆菌(Mycobacterium marinum, M. m)代替结核分枝杆菌感染 RAW264. 7 巨噬细胞, 将 UCNPs@pyrolipid 与被感染细胞共孵育 2 h。在无光照条件下, UCNPs@pyrolipid 对巨噬细胞内的 M. m 有内在抗菌作用。而在 980 nm 激光照射下, UCNPs@pyrolipid 诱导的抗菌光动力治疗(photodynamic therapy, PDT)效应增强了其对 M. m 的抗菌活性, 表明 UCNPs@pyrolipid 联合光照能有效抑制巨噬细胞内 M. m 的生长, 在结核病治疗方面具有巨大潜力。而金属纳米载体由于其小尺寸、对细菌的选择性以及一些额外的抗菌性能, 也有望成为一种用于结核病治疗的

新型载体^[72]。Ellis 等^[73]设计了一种含有银(Ag)和氧化锌(ZnO)纳米颗粒的可生物降解的多金属微粒(multi-metallic microparticles, MMP),用于递送 RFP 至肺部。体外研究结果证实了 MTB 感染的 THP-1 细胞可以有效摄取 MMP,同时提高 RFP 的抗结核效果,表明 MMP 是一种可行的药物递送系统。此外,金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)是由金属离子或离子簇和有机配体通过配位作用自组装形成的具有高度规整的无限网络结构的聚合物。因其具有组成多样、易于表面功能化、结构可调、高孔隙率、比表面积(表面积/体积的比例)大及生物相容性好等特点,在药物控释、气体存储、生物传感和生物成像等方面具有广阔的应用前景。Wyszogrodzka-Gawel 等^[74]构建了负载 INH 的 MOF Fe-MIL-101-NH₂ 纳米颗粒,并在小鼠巨噬细胞 RAW246.9 上进行了细胞活力和摄取研究。结果表明该材料具有良好的空气动力学性能,可实现 INH 的控制释放,且与原始的 INH-MOF 相比更容易被巨噬细胞吸收。另外,与其他体内外研究一致,该 MOF 也具有较好的安全性^[75],表明其在个性化肺结核治疗中具有一定的应用潜力。此外,还有一些无机纳米材料可作为药物递送载体。Tenland 等^[76]制备了一种含有可以抑制结核分枝杆菌的新型抗菌肽 NZX 的介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica particles, MSP)。结果表明,NZX-MSP 能被细胞特别是原代巨噬细胞摄取。另外,在感染 H37Rv 的原代巨噬细胞和小鼠结核病模型中,与游离 NZX 相比,NZX-MSP 显著促进了 MTB 的清除。并且在治疗浓度范围内,该 MSP 未对哺乳动物细胞显示毒性,表明其生物相容性良好。Miranda 等^[77]则设计了一种具有磁性响应的多功能微粒系统(MPs),用于抗结核候选药物 P3 的肺部递送。研究结果表明 P3-MPs 有利于肺泡沉积和肺泡巨噬细胞吞噬,而且具有 pH 敏感的药物释放特性,可以根据治疗要求在预定的时间以需要的频率释放预定数量的药物,有利于提高结核病的治疗效率和患者的依从性。

总结与展望

目前,已有多种纳米载体用于结核病的治疗,如纳米乳剂、脂质体纳米载体、聚合物纳米载体、明胶纳米载体等。这些纳米药物递送系统作为药物载体具有独特优势,如保护药物生物活性和稳定性,提高运载能力,可有口服或吸入剂型,可缓释给药,延长药物作用时间,可通过提高药物生物利用度从而提高疗效,减少治疗的剂量、频率和不良反应的发生,从而更好地改善患者对结核病治疗的依从性等。

然而尽管最近在基于纳米技术治疗结核病方面的研究取得了良好进展,商业化纳米制剂的研发仍处于初级阶段。一方面需要进行更多的临床前研究和临床研究,需要严格的质量控制及参数评估,如药物的稳定性、体内的组织分布及载体的细胞毒性等,才能实现商业化应用。另一方面,转向临床应用时,纳米递药载体在大规模制造、生物相容性、安全性、总体成本效益、可重复性等方面仍存在局限性。纳米技术为开发新的药物递送系统打开了一扇大门,为结核病的治疗提供了新的途径。为了早日实现将实验室研究转化为临

床实践,需要更多有效的临床前研究和财政支持,才能实现这一目标。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献 田娜:数据收集及整理、论文撰写;褚洪迁:论文修改;孙照刚:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis report 2021. Geneva: World Health Organization, 2021.
- [2] Alzahabi KH, Usmani O, Georgiou TK, et al. Approaches to treating tuberculosis by encapsulating metal ions and antimycobacterial drugs utilizing nano- and microparticle technologies. *Emerg Top Life Sci*, 2020, 4(6):581-600. doi:10.1042/etls20190154.
- [3] Prasad R, Singh A, Gupta N. Adverse drug reactions in tuberculosis and management. *Indian J Tuberc*, 2019, 66(4):520-532. doi:10.1016/j.ijtb.2019.11.005.
- [4] Bekale RB, Du Plessis SM, Hsu NJ, et al. *Mycobacterium Tuberculosis* and Interactions with the Host Immune System: Opportunities for Nanoparticle Based Immunotherapeutics and Vaccines. *Pharm Res*, 2018, 36(1):8. doi:10.1007/s11095-018-2528-9.
- [5] Kerry RG, Gouda S, Sil B, et al. Cure of tuberculosis using nanotechnology: An overview. *J Microbiol*, 2018, 56(5):287-299. doi:10.1007/s12275-018-7414-y.
- [6] Hädrich G, Vaz GR, Boschero R, et al. Development of Lipid Nanocarriers for Tuberculosis Treatment: Evaluation of Suitable Excipients and Nanocarriers. *Curr Drug Deliv*, 2021, 18(6):770-778. doi:10.2174/1567201818666210212092112.
- [7] Kalombo L, Lemmer Y, Semete-Makokotlela B, et al. Spray-Dried, Nanoencapsulated, Multi-Drug Anti-Tuberculosis Therapy Aimed at Once Weekly Administration for the Duration of Treatment. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(8):1167. doi:10.3390/nano9081167.
- [8] McDaniel DK, Ringel-Scaia VM, Coutermarsh-Ott SL, et al. Utilizing the Lung as a Model to Study Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems. *Methods in Mol Biol*, 2018, 1831:179-190. doi:10.1007/978-1-4939-8661-3_13.
- [9] Shen AM, Minko T. Pharmacokinetics of inhaled nanotherapeutics for pulmonary delivery. *J Control Release*, 2020, 326:222-244. doi:10.1016/j.jconrel.2020.07.011.
- [10] Grotz E, Tateosian N, Amiano N, et al. Nanotechnology in Tuberculosis: State of the Art and the Challenges Ahead. *Pharm Res*, 2018, 35(11):213. doi:10.1007/s11095-018-2497-z.
- [11] Doroudian M, O' Neill A, Mac Loughlin R, et al. Nanotechnology in pulmonary medicine. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 56:85-92. doi:10.1016/j.coph.2020.11.002.
- [12] Luo J, Li X, Dong S, et al. Layer-by-layer coated hybrid nanoparticles with pH-sensitivity for drug delivery to treat acute lung infection. *Drug Deliv*, 2021, 28(1):2460-2468. doi:10.1080/10717544.2021.2000676.
- [13] Deng Z, Kalin GT, Shi D, et al. Nanoparticle Delivery Systems with Cell-Specific Targeting for Pulmonary Diseases. *Am J Respir Cell Mol Bio*, 2021, 64(3):292-307. doi:10.1165/rcmb.2020-0306TR.
- [14] Ravindran S, Suthar JK, Rokade R, et al. Pharmacokinetics, Metabolism, Distribution and Permeability of Nanomedicine. *Current Drug Metabolism*, 2018, 19(4):327-334. doi:10.2174/1389200219666180305154119.
- [15] Ahmed T, Liu FF, He C, et al. Optimizing the Design of Blood-Brain Barrier-Penetrating Polymer-Lipid-Hybrid Nanop-

- articles for Delivering Anticancer Drugs to Glioblastoma. *Pharm Res*, 2021, 38(11):1897-1914. doi:10.1007/s11095-021-03122-9.
- [16] Mahmoud NN, Albasha A, Hikmat S, et al. Nanoparticle size and chemical modification play a crucial role in the interaction of nano gold with the brain: extent of accumulation and toxicity. *Biomater Sci*, 2020, 8(6):1669-1682. doi:10.1039/c9bm02072a.
- [17] Shen Z, Liu T, Yang Z, et al. Small-sized gadolinium oxide based nanoparticles for high-efficiency theranostics of orthotopic glioblastoma. *Biomaterials*, 2020, 235:119783. doi:10.1016/j.biomaterials.2020.119783.
- [18] Gao T, Duan P, Zhang Q, et al. Application of One-Dimensional Nanomaterials in Catalysis at the Single-Molecule and Single-Particle Scale. *Front Chem*, 2021, 9:812287. doi:10.3389/fchem.2021.812287.
- [19] Pardi N, Hogan MJ, Naradikian MS, et al. Nucleoside-modified mRNA vaccines induce potent T follicular helper and germinal center B cell responses. *J Exp Med*, 2018, 215(6):1571-1588. doi:10.1084/jem.20171450.
- [20] Koerner J, Horvath D, Groettrup M. Harnessing Dendritic Cells for Poly (D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres (PLGA MS)-Mediated Anti-tumor Therapy. *Front Immunol*, 2019, 10:707. doi:10.3389/fimmu.2019.00707.
- [21] Bassetti M, Vena A, Russo A, et al. Inhaled Liposomal Antimicrobial Delivery in Lung Infections. *Drugs*, 2020, 80(13):1309-1318. doi:10.1007/s40265-020-01359-z.
- [22] 高飞飞, 杜斌, 刘铎, 等. 介孔材料促进骨修复的优势. *中国组织工程研究*, 2022, 26(21):3401-3409. doi:10.12307/2022.651.
- [23] Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules*, 2019, 24(3):603. doi:10.3390/molecules24030603.
- [24] Lobaina Mato Y. Nasal route for vaccine and drug delivery: Features and current opportunities. *Int J Pharm*, 2019, 572:118813. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.118813.
- [25] 郑云茹, 陈红, 魏欣琪, 等. 一氧化氮供体和阿霉素的共递送系统用于逆转肿瘤低氧耐药研究. *药学研究*, 2022, 41(1):1-8.30. doi:10.13506/j.cnki.jpr.2022.01.001.
- [26] 朱珠, 施怡, 钮晓红, 等. 泽及流浸膏纳米材料干预结核性创面的临床研究——附 31 例临床资料. *江苏中医药*, 2021, 53(3):30-33. doi:10.19844/j.cnki.1672-397X.2021.03.012.
- [27] 童萍, 刘建香, 陈雅竹, 等. 光固化纳米树脂材料在前牙美学修复中的应用效果研究. *当代医药论丛*, 2020, 18(15):63-64. doi:10.3969/j.issn.2095-7629.2020.15.041.
- [28] Lecio G, Ribeiro FV, Pimentel SP, et al. Novel 20% doxycycline-loaded PLGA nanospheres as adjunctive therapy in chronic periodontitis in type-2 diabetics: randomized clinical, immune and microbiological trial. *Clin Oral Invest*, 2020, 24(3):1269-1279. doi:10.1007/s00784-019-03005-9.
- [29] Ma JJ, Zhang DB, Zhang WF, et al. Application of Nanocarbon in Breast Approach Endoscopic Thyroidectomy Thyroid Cancer Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2020, 30(5):547-552. doi:10.1089/lap.2019.0794.
- [30] Mohammed YH, Holmes A, Haridass IN, et al. Support for the Safe Use of Zinc Oxide Nanoparticle Sunscreens: Lack of Skin Penetration or Cellular Toxicity after Repeated Application in Volunteers. *J Invest Dermatol*, 2019, 139(2):308-315. doi:10.1016/j.jid.2018.08.024.
- [31] Soliman M, Salah M, Fadel M, et al. Contrasting the efficacy of pulsed dye laser and photodynamic methylene blue nanomulgel therapy in treating acne vulgaris. *Arch Dermatol Res*, 2021, 313(3):173-180. doi:10.1007/s00403-020-02093-y.
- [32] 汪春绘, 王小琴, 刘良发. 纳米炭混悬液在甲状腺乳头状癌术中的应用研究. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 34(2):165-169. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2020.02.016.
- [33] 王蓉, 詹红丽, 李达周, 等. 内镜下注射标记纳米碳在进展期结直肠癌治疗中的应用研究. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(1):56-64. doi:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2020.01.010.
- [34] Wu B, Zhang F, Jiang W, et al. Nanosilver Dressing in Treating Deep II Degree Burn Wound Infection in Patients with Clinical Studies. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021:3171547. doi:10.1155/2021/3171547.
- [35] Zanon DK, Stambuk HE, Madajewski B, et al. Use of Ultrasmall Core-Shell Fluorescent Silica Nanoparticles for Image-Guided Sentinel Lymph Node Biopsy in Head and Neck Melanoma: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(3):e211936. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1936.
- [36] Gobbato C, Gobbato A, Magalhães TB, et al. Randomized, double-blind, phase III clinical study of a novel nanotechnological topical anesthetic formulation containing lidocaine 25 mg/g and prilocaine 25 mg/g (nanorap) in skin phototypes I-III patients with ablative fractional CO(2) laser treatment indication in the forehead. *Lasers Surg Med*, 2019, 51(7):609-615. doi:10.1002/lsm.23071.
- [37] Tomić I, Juretić M, Jug M, et al. Preparation of in situ hydrogels loaded with azelaic acid nanocrystals and their dermal application performance study. *Int J Pharm*, 2019, 563:249-258. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.04.016.
- [38] Kesharwani P. Nanotechnology Based Approaches for Tuberculosis Treatment. New York: Academic Press, 2020: 143-162.
- [39] Grego EA, Siddoway AC, Uz M, et al. Polymeric Nanoparticle-Based Vaccine Adjuvants and Delivery Vehicles. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2021, 433:29-76. doi:10.1007/82_2020_226.
- [40] Xie L, Yue W, Ibrahim K, et al. A Long-Acting Curcumin Nanoparticle/In Situ Hydrogel Composite for the Treatment of Uveal Melanoma. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9):1335. doi:10.3390/pharmaceutics13091335.
- [41] Chatterjee B, Gorain B, Mohananaidu K, et al. Targeted drug delivery to the brain via intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges. *Int J Pharm*, 2019, 565:258-268. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.032.
- [42] McClements DJ, Jafari SM. General Aspects of Nanoemulsions and Their Formulation. *Nanoemulsions*, 2018:3-20. doi:10.1016/B978-0-12-811838-2.00001-1.
- [43] Iqbal R, Ahmed S, Jain GK, et al. Design and development of letrozole nanoemulsion: A comparative evaluation of brain targeted nanoemulsion with free letrozole against status epilepticus and neurodegeneration in mice. *Int J Pharm*, 2019, 565:20-32. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.04.076.
- [44] 廖艳梅, 李小芳, 刘罗娜, 等. 橙皮苷纳米乳液的制备及其稳定性研究. *中草药*, 2019, 50(10):2312-2318. doi:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.009.
- [45] Shobo A, Pamreddy A, Kruger HG, et al. Enhanced brain penetration of pretomanid by intranasal administration of an oil-in-water nanoemulsion. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(9):997-1008. doi:10.2217/nnm-2017-0365.
- [46] Choudhary A, Jain P, Mohapatra S, et al. A Novel Approach of Targeting Linezolid Nanoemulsion for the Management of Lymph Node Tuberculosis. *ACS Omega*, 2022, 7(18):15688-15694. doi:10.1021/acsomega.2c00592.
- [47] Bazán Henostroza MA, Curo Melo KJ, Nishitani Yukuyama M, et al. Cationic rifampicin nanoemulsion for the treatment of ocular tuberculosis. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 2020, 597:124755. doi:10.1016/j.colsurfa.2020.124755.
- [48] Halicki PCB, Hädrich G, Boscherio R, et al. Alternative Pharmaceutical Formulation for Oral Administration of Rifampicin. *Assay Drug Dev Technol*, 2018, 16(8):456-461. doi:10.1089/adt.2018.874.

- [49] Hussain A, Altamimi MA, Alshehri S, et al. Novel Approach for Transdermal Delivery of Rifampicin to Induce Synergistic Antimycobacterial Effects Against Cutaneous and Systemic Tuberculosis Using a Cationic Nanoemulsion Gel. *Int J Nano-medicine*, 2020, 15:1073-1094. doi:10.2147/ijn.S236277.
- [50] Burger C, Aucamp M, du Preez J, et al. Formulation of Natural Oil Nano-Emulsions for the Topical Delivery of Clofazimine, Artemisone and Decoquinat. *Pharm Res*, 2018, 35(10):186. doi:10.1007/s11095-018-2471-9.
- [51] Large DE, Abdelmessih RG, Fink EA, et al. Liposome composition in drug delivery design, synthesis, characterization, and clinical application. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 176: 113851. doi:10.1016/j.addr.2021.113851.
- [52] Costa A, Sarmiento B, Seabra V. Mannose-functionalized solid lipid nanoparticles are effective in targeting alveolar macrophages. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 114:103-113. doi:10.1016/j.ejps.2017.12.006.
- [53] Magalhães J, L Chaves L, C Vieira A, et al. Optimization of Rifapentine-Loaded Lipid Nanoparticles Using a Quality-by-Design Strategy. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1):75. doi:10.3390/pharmaceutics12010075.
- [54] Patil TS, Deshpande AS. Nanostructured lipid carrier-mediated lung targeted drug delivery system to enhance the safety and bioavailability of clofazimine. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(3):385-393. doi:10.1080/03639045.2021.1892743.
- [55] Khatak S, Mehta M, Awasthi R, et al. Solid lipid nanoparticles containing anti-tubercular drugs attenuate the *Mycobacterium marinum* infection. *Tuberculosis (Edinb)*, 2020, 125: 102008. doi:10.1016/j.tube.2020.102008.
- [56] Nemati E, Mokhtarzadeh A, Panahi-Azar V, et al. Ethambutol-Loaded Solid Lipid Nanoparticles as Dry Powder Inhalable Formulation for Tuberculosis Therapy. *AAPS PharmSciTech*, 2019, 20(3):120. doi:10.1208/s12249-019-1334-y.
- [57] Marette E, Costantino L, Buttin F, et al. Newly synthesized surfactants for surface mannosylation of respirable SLN assemblies to target macrophages in tuberculosis therapy. *Drug Deliv Transl Res*, 2019, 9(1):298-310. doi:10.1007/s13346-018-00607-w.
- [58] Ma C, Wu M, Ye W, et al. Inhalable solid lipid nanoparticles for intracellular tuberculosis infection therapy: macrophage-targeting and pH-sensitive properties. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11(3):1218-1235. doi:10.1007/s13346-020-00849-7.
- [59] Singh M, Schiavone N, Papucci L, et al. Streptomycin sulphate loaded solid lipid nanoparticles show enhanced uptake in macrophage, lower MIC in *Mycobacterium* and improved oral bioavailability. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, 160:100-124. doi:10.1016/j.ejpb.2021.01.009.
- [60] Altamimi MA, Hussain A, Imam SS, et al. Transdermal delivery of isoniazid loaded elastic liposomes to control cutaneous and systemic tuberculosis. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 59:101848. doi:10.1016/j.jddst.2020.101848.
- [61] Tian M, Zhou Z, Tan S, et al. Formulation in DDA-MPLA-TDB Liposome Enhances the Immunogenicity and Protective Efficacy of a DNA Vaccine against *Mycobacterium tuberculosis* Infection. *Front Immunol*, 2018, 9:310. doi:10.3389/fimmu.2018.00310.
- [62] Diogo GR, Hart P, Copland A, et al. Immunization With *Mycobacterium tuberculosis* Antigens Encapsulated in Phosphatidylserine Liposomes Improves Protection Afforded by BCG. *Front Immunol*, 2019, 10:1349. doi:10.3389/fimmu.2019.01349.
- [63] Gordillo-Galeano A, Ospina-Giraldo LF, Mora-Huertas CE. Lipid nanoparticles with improved biopharmaceutical attributes for tuberculosis treatment. *Int J Pharm*, 2021, 596:120321. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120321.
- [64] 杨雪华, 李大伟, 毛楷凡, 等. 纳米凝胶的研究进展. *食品与药品*, 2022, 24(2):183-187. doi:10.3969/j.issn.1672-979X.2022.02.018.
- [65] Poh W, Ab Rahman N, Ostrovski Y, et al. Active pulmonary targeting against tuberculosis (TB) via triple-encapsulation of Q203, bedaquiline and superparamagnetic iron oxides (SPIOs) in nanoparticle aggregates. *Drug Deliv*, 2019, 26(1):1039-1048. doi:10.1080/10717544.2019.1676841.
- [66] Churilov L, Korzhikov-Vlakh V, Sinitsyna E, et al. Enhanced Delivery of 4-Thioureidoiminomethylpyridinium Perchlorate in Tuberculosis Models with IgG Functionalized Poly (Lactic Acid)-Based Particles. *Pharmaceutics*, 2018, 11(1):2. doi:10.3390/pharmaceutics11010002.
- [67] Du X, Tan D, Gong Y, et al. A new poly(I:C)-decorated PLGA-PEG nanoparticle promotes *Mycobacterium tuberculosis* fusion protein to induce comprehensive immune responses in mice intranasally. *Microb Pathog*, 2022, 162:105335. doi:10.1016/j.micpath.2021.105335.
- [68] Thomas D, Kurien Thomas K, Latha MS. Preparation and evaluation of alginate nanoparticles prepared by green method for drug delivery applications. *Int J Biol Macromol*, 2020, 154:888-895. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.03.167.
- [69] Hikmawati D, Maulida HN, Putra AP, et al. Synthesis and Characterization of Nanohydroxyapatite-Gelatin Composite with Streptomycin as Antituberculosis Injectable Bone Substitute. *Int J Biomater*, 2019, 2019:7179243. doi:10.1155/2019/7179243.
- [70] 张贺龙, 王慧燕, 李卓, 等. 壳聚糖-明胶/聚乳酸-羟基乙酸联合载药凝胶的体外抗结核作用. *中国组织工程研究*, 2020, 24(22):3480-3485. doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2280.
- [71] Li B, Tan Q, Fan Z, et al. Next-generation Theranostics: Functionalized Nanomaterials Enable Efficient Diagnosis and Therapy of Tuberculosis. *Adv Ther*, 2020, 3(9):1900189. doi:10.1002/adtp.201900189.
- [72] Sánchez-López E, Gomes D, Esteruelas G, et al. Metal-Based Nanoparticles as Antimicrobial Agents: An Overview. *Nanomaterials (Basel)*, 2020, 10(2):292. doi:10.3390/nano10020292.
- [73] Ellis T, Chiappi M, Garcia-Trenco A, et al. Multimetallic Microparticles Increase the Potency of Rifampicin against Intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *ACS Nano*, 2018, 12(6):5228-5240. doi:10.1021/acsnano.7b08264.
- [74] Wyszogrodzka-Gawel G, Dorożyński P, Giovannoli S, et al. An Inhalable Theranostic System for Local Tuberculosis Treatment Containing an Isoniazid Loaded Metal Organic Framework Fe-MIL-101-NH₂-From Raw MOF to Drug Delivery System. *Pharmaceutics*, 2019, 11(12):687. doi:10.3390/pharmaceutics11120687.
- [75] Wyszogrodzka G, Dorożyński P, Gil B, et al. Iron-Based Metal-Organic Frameworks as a Theranostic Carrier for Local Tuberculosis Therapy. *Pharm Res*, 2018, 35(7):144. doi:10.1007/s11095-018-2425-2.
- [76] Tenland E, Pochert A, Krishnan N, et al. Effective delivery of the anti-mycobacterial peptide NZX in mesoporous silica nanoparticles. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0212858. doi:10.1371/journal.pone.0212858.
- [77] Miranda MS, Rodrigues MT, Domingues RMA, et al. Development of Inhalable Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) in Microparticulate System for Antituberculosis Drug Delivery. *Adv Health Mater*, 2018, 7(15):e1800124. doi:10.1002/adhm.201800124.

(收稿日期:2022-02-18)

(本文编辑:王然)