



新兴纳米技术在呼吸道病毒防治中的研究进展

陈乐凡, 胡心瑶, 潘远伟*, 饶浪*

深圳湾实验室化学生物学研究所, 深圳 518132

* 联系人, E-mail: panyw@szbl.ac.cn; lrao@szbl.ac.cn

2024-08-13 收稿, 2024-11-13 修回, 2024-11-13 接受, 2024-11-14 网络版发表

国家自然科学基金(82222035)资助

摘要 频繁发生的呼吸道病毒大流行给世界带来了严峻的公共卫生危机, 高效的病毒防治手段是成功遏制病毒流行的关键。纳米材料以其高比表面积、纳米尺寸、可修饰表面、生物相容性等特性, 展现出了在病毒防治中的应用潜力。本文探讨了纳米技术辅助的病毒防治手段相较于传统防治方法的优势, 并列举了纳米技术应用于呼吸道病毒的预防、诊断以及治疗方面的研究进展, 具体包括纳米材料用于改善防护设备的防护能力和耐久性, 增强病毒疫苗的有效性与安全性, 提升病毒诊断方法的灵敏度、简便性以及速度, 优化抗病毒药物的药效和递送方式。最后, 本文对纳米材料在未来呼吸道病毒防治应用中将要面临的挑战进行了总结和展望, 旨在为纳米技术在病毒领域的研究提供参考借鉴。

关键词 纳米技术, 纳米材料, 呼吸道病毒, 生物材料, 药物递送, 新发传染病

病毒通常被称为“生命边缘的生物”, 是人类历史上一些严重流行病的罪魁祸首。造成这些灾难性事件的病毒包括登革热病毒(DENV, 1779年)、人类免疫缺陷病毒(HIV, 1981年)、H1N1流感病毒(1918年)、严重急性呼吸综合征冠状病毒(2002~2003年)、猪流感病毒(2009~2010年)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV, 2012年)、埃博拉病毒(2013年)和严重急性呼吸综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2, 2019年末)等^[1]。其中, 呼吸道感染是全球流行病发病和死亡的主要原因之一。据统计, 全世界每年有超过3200万例成人流感病毒相关下呼吸道疾病, 造成500万~700万例住院治疗以及约30万例流感病毒相关呼吸道死亡^[2], 严重影响全球医疗保健系统运行以及经济和社会发展^[3]。病毒大流行开始时, 感染病例上升的最重要原因是病毒的意外起源以及缺乏高效减少病毒传播的技术, 即病毒的预防、诊断和治疗^[2]。

迄今为止, 解决呼吸道病毒对全球人类社区健康

影响的最棘手问题是抑制病毒感染和传播、及时确诊病毒感染以及实现对病毒的有效治疗^[4]。纳米技术为病毒防治研究领域带来了许多好处, 具有克服传统防治方法限制的潜力^[5]。在呼吸道病毒的预防方面, 纳米材料可以增强口罩的抗病毒能力, 并赋予口罩可重复使用的能力, 还能够增强病毒疫苗的免疫原性, 作为载体保护信使核糖核酸(messenger RNA, mRNA)疫苗, 消除疫苗体内应用的障碍。在诊断方面, 纳米材料实现了对传统诊断技术的改进, 使病毒诊断更加灵敏、快速和简便。在抗病毒治疗方面, 纳米材料一方面可以直接作为药物抑制病毒, 另一方面能够改善药物的递送, 提高药物利用效率并减少副作用。本文讨论了新兴纳米材料在呼吸道病毒预防、诊断和治疗方面的进展(图1), 以及目前纳米材料在病毒防治中需要改进的不足之处。鉴于呼吸道病毒大流行的不可避免性, 纳米材料所提供的多功能平台技术无疑将在未来的病毒暴发中扮演核心角色, 为病毒防治提供强大支撑。

引用格式: 陈乐凡, 胡心瑶, 潘远伟, 等. 新兴纳米技术在呼吸道病毒防治中的研究进展. 科学通报, 2025, 70: 3909–3918

Chen L, Hu X, Pan Y, et al. Research progress in emerging nanotechnologies for the prevention, diagnosis, and treatment of respiratory viruses (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3909–3918, doi: [10.1360/TB-2024-0860](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0860)

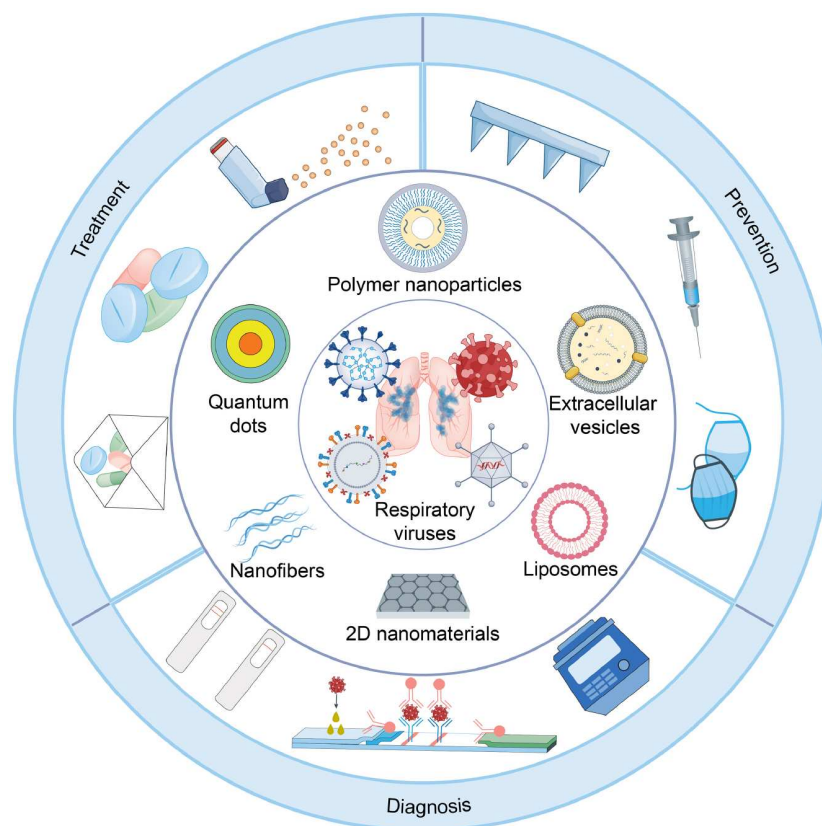


图 1 (网络版彩色)新兴纳米技术在呼吸道病毒预防、诊断、治疗方面的应用, 具体包括纳米材料用于功能性口罩的开发, 病毒疫苗的研发和呈递, 用于优化病毒诊断的技术和工具, 以及用于抗病毒药物的设计和递送

Figure 1 (Color online) Emerging nanotechnology for respiratory virus prevention, diagnosis, and treatment. This review encompasses the utilization of nanomaterials in the advancement of functional masks, the development and presentation of viral vaccines, technologies and techniques for optimizing viral diagnostics, as well as the design and delivery of antiviral medications

1 纳米材料用于呼吸道病毒感染的预防

1.1 物理防护

病毒通过空气气溶胶传播, 使用口罩等个人防护装备阻挡病毒进入呼吸道是一种有效的自我保护方法^[6]. 然而, 目前市面上的口罩使用熔喷聚丙烯无纺布作为过滤层, 这种口罩设计上只能使用几个小时, 并在使用后需妥善处理. 在病毒大流行期间, 由于口罩能有效防止病毒传播, 加上全球对口罩的需求量急剧上升, 全球口罩的短缺问题加剧^[7], 并且废弃口罩可能会传播病毒, 造成二次感染. 因此, 从长远来看, 功能性口罩, 如可重复使用的口罩或抗病毒口罩, 有望解决口罩短缺的困境. 开发可重复使用的口罩能够延长口罩的使用寿命并维持过滤效率; 而抗病毒口罩将可以及时杀死口罩上的病毒, 防止病毒滞留引起的二次感染^[8].

新型口罩的研发将有助于我们应对呼吸道病毒的

传播. 纳米纤维因其具有极高的比表面积、多样化的表面化学性质以及形成高度互通孔隙度的能力, 而被用于可重复使用口罩的生产. 用纳米纤维生产的织物能够有效物理拦截超小颗粒和病毒, 且不受静电流失的影响, 解决了传统熔喷聚丙烯无纺布的静电流失问题^[8]. 此外, 将纳米纤维与光反应材料相结合, 可以使滤过屏障同时具有自清洁和阻挡病毒的能力. 口罩中负载的二氧化钛(TiO_2)可以在紫外线照射下释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[9], 具备强大的灭活包括SARS-CoV-2在内多种病毒的能力^[10], 赋予了口罩可光消毒的特点, 并具有极强的可重复使用能力. Horváth等人^[11]制备了基于光催化二氧化钛纳米线的过滤屏障, 用于构建低成本且可重复使用的具有抗病毒特性的口罩. Liu等人^[12]合成了具有优异光催化性能的聚合多巴胺的硫化铜纳米颗粒, 用于制备具有可重复使用能力的口罩. 该口罩在夏季和冬季的自然太阳辐射下

都表现出优异的抗病原体效率,并且经过三次清洗后效率仍然出色。可重复使用口罩的生产,极大程度降低了病毒大流行期间防护设备的供应压力,并为应对疾病传播同时显著降低因环境污染导致的二次感染风险提供了新思路。

金属纳米颗粒因其小尺寸和高比表面积等性质,使得它们能够与病毒相互作用而用于抗病毒口罩的生产,实现在口罩上抑制病毒生存和杀死病毒的效果。最近,多种金属纳米颗粒(如银、铜、钛和金等)已被报道用于抗病毒口罩的开发^[13,14]。例如,银纳米颗粒由于能够与病毒发生相互作用,阻止病毒感染宿主细胞而被应用于开发具有杀灭呼吸道病毒功效的功能口罩,达到在15分钟内杀灭大于99.999%病毒的抗病毒效果^[15]。此外,其释放的银离子会降低呼吸道上皮细胞的pH,进而抑制病毒的生存^[16,17]。铜具有多种医疗领域的应用潜力,尤其是其抗病毒特性^[4],能够破坏病毒的传染性基因。此外,铜生成的ROS可以破坏病毒的包膜或衣壳,对病毒造成不可逆的损伤。基于铜的抗病毒特性,研究人员开发了一种应用铜纳米颗粒涂层的非织造布外科口罩。在阳光的照射下,口罩中的铜纳米颗粒产生大量的自由基破坏病毒的膜,为防止病毒气溶胶传播提供重要的保护^[12]。赋予普通口罩抗病毒特性的实践,显著增加了口罩的病毒防护能力,有效解决了在病毒大流行期间普通口罩防护效果不足的问题。

1.2 纳米疫苗

在预防病毒方面,除了口罩等防护装备提供的物理防护外,疫苗接种也是有效的预防策略。疫苗通过激发免疫系统的记忆功能,为身体提供针对特定病毒的保护,使免疫系统在首次接触病毒时就能迅速将其消除。目前已经开发出多种疫苗,包括减毒活疫苗、灭活疫苗、类毒素疫苗、亚单位疫苗、DNA疫苗、mRNA疫苗和重组载体疫苗^[18]。其中,灭活疫苗可能因免疫原性不足而受限,而mRNA疫苗因缺乏更加安全高效的递送载体而难以发挥作用。纳米材料由于具有易于被免疫细胞摄取,并且能够在保护其携带物质稳定性的同时靶向递送内容物的特性,被用于增强疫苗的免疫效力和核酸疫苗的靶向递送。

纳米颗粒因其容易被免疫细胞内化和处理的特性而被用作疫苗本身或疫苗的佐剂来增加抗原识别的机会,从而实现更好和更持久的免疫反应^[19,20]。例如,金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNPs)由于其容易被抗

原提呈细胞摄取并使其激活的特点^[21],常被用于病毒疫苗的设计。AuNPs具有可以严格控制颗粒尺寸、易于使用硫醇-金键进行功能化、能够进行大规模生产^[22]和不会引发免疫反应^[23]的优点,是一个用于通过抗原功能化开发工程化纳米疫苗的有吸引力的平台。包括佐剂和抗原在内的多种分子可以密集地结合在AuNPs上,从而提高免疫原性和抗原呈递能力^[24]。AuNPs可以被制成适用于鼻内给药的疫苗配方,鼻腔吸入后能够扩散到淋巴结,触发强烈的抗原特异性细胞毒性T细胞免疫反应^[25]。Tao等人^[26]已经证明,甲型流感病毒肽的共识序列基质蛋白2胞外功能区(M2e),其C末端带有的非天然半胱氨酸残基,可以通过硫醇-金化学连接到AuNPs上,由此产生的M2e-AuNPs可通过鼻内给药触发对流感病毒PR8株的完全保护性免疫反应。综上所述,纳米颗粒能够通过偶联抗原或佐剂而实现抗原免疫原性的提升和抗原呈递效率的提升,是有前途的抗原载体和疫苗接种的免疫细胞激活剂。

纳米材料还可以作为载体保护抗原免受蛋白水解酶降解^[27],并靶向输送mRNA用于疫苗接种。mRNA疫苗能够满足理想临床疫苗的多个方面:在动物模型中显示出良好的安全性,适用于新兴传染病的灵活且快速的设计,并且适合规模化生产。然而,单纯的mRNA因具有分子量大、带负电荷、易降解等理化性质而无法有效进入细胞,难以达到治疗目的^[28]。最近mRNA疫苗的成功得益于mRNA递送方法的进步。脂质体纳米颗粒(lipid nanoparticle, LNP)可以为核酸提供体内稳定化、增强细胞穿透性和内质网逃逸^[29],已经成为mRNA疫苗递送最广泛使用的工具。数据显示,一种以LNP为载体的呼吸道合胞病毒疫苗(Moderna的mRNA-1345)在60岁以上成人的Ⅲ期试验中达到了其主要疗效终点,对呼吸道合胞病毒下呼吸道感染的疫苗有效性为83.7%^[30]。此外,众多研究表明mRNA可以被LNP高效地递送到肝脏、肺部、脾脏和大脑^[31]。随着疫苗载体的进一步开发,mRNA还可以递送至更多的器官。纳米材料还可以设计自我管理平台。例如,配制为微针贴片的疫苗^[32],在自我使用后可缓慢释放抗原,同时激活全身免疫和黏膜免疫,增强疫苗抗原效力的同时简化了疫苗的接种方式,具有增加疫苗接种依从性的巨大潜力。

2 纳米材料用于呼吸道病毒感染的诊断

及时诊断呼吸道感染能够为医生提供适当管

理医疗问题所需的信息,一方面可以对致病病毒病原体进行鉴定并选择适当的治疗方法;另一方面,能够在病毒大流行初期进行干预,将呼吸道病毒大流行扼杀在摇篮之中。这些优势突出了早期诊断病毒性疾病对防止病毒传播并遏制疫情的重要性^[33]。目前,免疫测定和逆转录聚合酶链反应(reverse transcription PCR, RT-PCR)是广泛使用且相对快速可靠的病毒检测方法。其中,免疫测定用于检测病毒的蛋白质,RT-PCR用于检测病毒的核酸^[34]。然而,免疫测定结果的准确性,例如快速诊断测试,取决于抗体和抗原之间的反应以及视觉标记的效率。RT-PCR的快速诊断则受限于耗时的实验室过程和检测过程中色谱柱的堵塞^[35]。无论是针对病毒蛋白质还是核酸的检测,现有诊断方法的局限性凸显了开发更快速、准确、敏感的诊断方法的重要性和迫切性。纳米材料因其易于制造、表面可修饰性、高稳定性和高吸附常数等特性而显示出不俗的纳米分析属性^[36],被用于改进病毒检测方法以及提升从病毒中分离核酸和蛋白质的能力。

新兴的纳米材料可以增强光学侧流免疫层析(lateral flow immunoassay, LFA)的检测灵敏度,促进高灵敏度即时检测平台的开发。LFA因其经济性、简单性和易于观察的比色读数而被广泛用于病毒的即时检测^[37]。LFA是依靠抗原和抗体之间的亲和力来评估试纸形式中是否存在疾病特异性生物标志物的免疫测定。其性能取决于抗体和抗原之间的反应以及视觉标记的效率。这些LFA可在几分钟内提供结果,简单易用,可用于包括实验室、诊所和家庭等多种环境。为了提高免疫学检测的可靠性和有效性,人们已经做出了许多努力。然而,LFA目前作为诊断工具,因为敏感性和特异性不足而受到限制^[38]。为了更广泛地应用于诊断测试,LFA必须具有足够高的灵敏度,以确保能够以高特异性准确地检测病原体,即便是在病原体数量较少的情况下也能进行有效监测。纳米材料和纳米技术已被用来通过用荧光、发光和表面增强拉曼散射的纳米颗粒代替AuNPs作为标记来增强光学LFA的检测灵敏度,用于对传染病进行定量和定性分析^[39]。它们还可用于监测疾病进展并评估患者对治疗的反应^[39,40]。此外,基于纳米材料的高通量诊断设备能够同时处理大量样本,不仅大大缩短了检测时间,还提高了检测的经济性和可操作性。研究人员使用纳米荧光素酶开发了一种快速高通量传感器,该传感器能通过快速检测由SARS-CoV-2编码的3-凝乳蛋白酶样蛋白酶(3CLpro)实现对

SARS-CoV-2的快速检测,能够在60分钟内完成96个样本的检测,并且检出限为200 pg/mL,具有优秀的SARS-CoV-2检测能力^[41]。目前正在开发高灵敏度的即时检测平台,它们在单一试纸上集成了多个检测线,能够一次性检测多个病毒。这种多重LFA仅需少量样本即可快速筛查高风险病原体,节省了病毒的检测成本和时间^[42]。

高效的RT-PCR检测要求对核酸进行定量和定性的高纯度提取,磁性纳米颗粒因具有简化核酸提取过程的能力而被用于提高RT-PCR检测RNA病毒的效率。传统的RNA提取方法需要多次离心和色谱柱转移,不仅耗时且易受污染,甚至可能发生色谱柱堵塞^[35],限制了RT-PCR在快速诊断中的使用。磁性纳米颗粒的使用有效解决了这些问题,提供了一种无需离心且易于自动化的提取检测方法。尽管比传统方法更简单、更快,常见的使用磁性纳米颗粒的核酸提取方法仍需要裂解、结合、洗涤和洗脱等步骤,使临床诊断复杂且耗时。一项研究通过在磁性纳米颗粒表面引入聚氨基酯和羧基开发了一种功能化磁性纳米颗粒,实现了对病毒RNA简单高效的RT-PCR诊断提取方法。这种方法将病毒裂解和RNA结合阶段合并,简化了提取方法,有潜力被采用为完全自动化的核酸提取系统^[43]。总之,纳米技术在病毒检测中的应用提高了检测的速度、准确性和灵敏度,有助于快速响应疫情并进行有效的防控。

3 纳米材料用于呼吸道病毒感染的治疗

根据目前可用的抗病毒药物的作用机制,可大致将其分为渗透和脱壳抑制剂、DNA聚合酶抑制剂、逆转录酶抑制剂、蛋白抑制剂和广谱抗病毒药物^[44]等。尽管已有多种药物被开发出来,但目前还没有一种精确的策略能够确保病毒治疗获得良好的效果。在临床抗病毒治疗中,需要面对的主要挑战包括各种病毒株的多药耐药性、病毒传播到药物无法到达的解剖区域(例如,淋巴系统、中枢神经系统和滑液),以及病毒感染后导致机体过度分泌细胞因子而引起的细胞因子风暴^[45]。纳米材料凭借其高比表面积、纳米尺寸和表面修饰能力等出色特性,展现出治疗病毒感染的巨大潜力^[46],有望克服抗病毒治疗中的现有难题,并为控制病毒性疾病提供新的治疗策略。

基于纳米材料的疗法可以通过多种方式抑制病毒感染,包括阻断病毒与其宿主受体的结合、抑制病毒复制,以及直接灭活病毒^[47]。例如,碳量子点通过其硼

酸侧链与人冠状病毒229E的S糖蛋白受体相互作用,限制了病毒与宿主细胞受体之间的键合,也影响了病毒的基因组复制^[48]。银纳米颗粒则对腺病毒、呼吸道合胞病毒和流感等呼吸道病原体具有相似的抗病毒和免疫调节作用。特别是直径1~10 nm范围内的银纳米颗粒对病毒具有很强的结合亲和力,从而实现了防止病毒与宿主细胞结合的效果^[49]。此外,银纳米颗粒可以扰乱线粒体网络,阻止抗病毒转录因子IRF-7转移到肺细胞的细胞核中,并通过阻断自噬流来抑制病毒复制和中性粒细胞介导的促炎症反应^[50]。零价银纳米颗粒能够释放银离子并产生ROS以破坏病毒的DNA^[51]。石墨烯衍生的纳米颗粒,如氧化石墨烯和还原氧化石墨烯,也有类似的灭活作用。它们的抗病毒特性归因于所带的负电荷和石墨烯纳米片锋利的边缘,这些边缘可有效干扰病毒与宿主细胞的结合^[52]。除了氧化石墨烯本身的特性,其表面可以用抗病毒剂进行改性,以发挥对病毒的协同作用。例如,使用氧化石墨烯作为稳定剂可以抑制银纳米颗粒的聚集并降低其细胞毒性^[53]。氧化石墨烯与银纳米颗粒的复合材料可以增强对包膜病毒的杀伤作用。氧化石墨烯表面也可以用 β -环糊精和姜黄素功能化,通过抑制病毒在宿主细胞表面的附着来对抗呼吸道合胞病毒^[54]。这些直接作用于病毒或与病毒竞争性结合宿主受体的纳米材料展现出了良好的病毒感染治疗潜能,为新型纳米抗病毒药物的研发提供了指导。

纳米材料不仅可以直接作用于病毒发挥抗病毒作用,还可以作为药物载体提高靶向效果来实现药物在体内可控释放、提高生物利用度和稳定性以及减少副作用^[55]。目前,载药纳米颗粒可以被特定抗体修饰,这些抗体能使纳米药物靶向被病毒感染的细胞以杀死病毒,或者靶向免疫细胞以激发免疫反应。这一策略还能够通过避免药物被输送到健康组织,从而减少药物或疫苗的潜在副作用。例如,Haam等人^[56]制备了含有苯基硼酸基团的聚合物囊泡载体,使其能够选择性结合病毒膜中的唾液酸,从而增强对H1N1流感病毒的抗病毒作用。此外,纳米材料还可以被特定的配体修饰,这些配体能够竞争性地与病毒的宿主细胞的表面受体结合,在给药后抑制病毒与宿主细胞之间的相互作用。对于SARS-CoV-2而言,可以针对其感染宿主细胞时利用的血管紧张素转换酶2受体或丝氨酸蛋白酶TMPRSS2进行靶向设计^[57]。纳米材料还可以被设计成响应特定环境或外部刺激的结构,从而实现控制负载物的释放

以及防止不必要的免疫反应,例如pH响应性纳米粒子^[58]或光响应性纳米粒子^[59],实现药物在特定部位的靶向释放。

纳米材料还可被设计成清除机体分泌的过量细胞因子^[60]的纳米诱饵,来治疗呼吸道病毒感染疾病诱发的细胞因子风暴。细胞因子风暴会加剧炎症反应,导致免疫功能障碍,可能使患者症状恶化为重症肺炎、多器官衰竭,甚至感染性休克^[61]。在一项研究中,研究人员采用两步中和方法,将含促炎细胞因子受体的人单核细胞膜纳米囊泡与含有ACE2受体的基因工程293T细胞融合,开发了能有效吸附病毒和炎症因子的纳米诱饵^[62]。这些纳米诱饵能够阻止SARS-CoV-2病毒进入肺泡细胞,并清除过量的白介素6和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子。通过吸入给药,它们的双重活性能够在急性肺炎的小鼠模型中抑制病毒复制和免疫失调,从而实现COVID-19的保护作用。Rao等人^[63]研制了一种针对COVID-19的可吸入的地塞米松纳米制剂,并开发出一种吸入式、自我免疫调节、基于细胞外纳米囊泡的递送系统。利用囊泡表面内禀性的趋化因子受体和吸入递送策略,增强了地塞米松纳米制剂在发炎肺部的滞留能力,并改善了其对活化巨噬细胞和树突状细胞的靶向性,从而促进地塞米松的细胞因子下调作用,抑制炎症细胞浸润和肺损伤、SARS-CoV-2感染以及有效缓解COVID-19引起细胞因子风暴。基于纳米技术构建的纳米诱饵和纳米递送平台有效地清除了体内过量细胞因子并控制了细胞因子的分泌,为临床治疗提供了一种简单、安全和强大的炎症抑制作用的候选治疗策略。

4 总结与展望

本文总结了纳米技术在呼吸道病毒防治方面的研究进展,包括提供稳定的物理屏障、高效的病毒疫苗、快速准确的诊断方法以及安全有效的纳米药物。虽然纳米材料已经在病毒感染的预防、感染患者的识别和病毒感染后的治疗方面发挥着重要作用,但是基于纳米材料的病毒防治策略仍有很大的进步空间。

在病毒预防方面,必须全面评估嵌入口罩中的活性成分的安全性和毒性。光敏剂虽然已被证明是赋予口罩自我消毒特性的有效物质,但在无光照的条件下会失去效力。因此,探索如内过氧化物^[64]这类能在黑暗条件下释放ROS的化合物可能是解决光动力自清洁口罩在无光照条件下失效的有效方案。工程化纳米颗粒

已显示出其作为疫苗递送平台的潜力,作为抗原纳米载体和佐剂,鼻内给药纳米疫苗可以安全便捷地将抗原递送至鼻咽相关淋巴组织,从而诱导黏膜和全身免疫反应。然而,在实现临床转化前,仍需进行更为深入的研究以解决现存的技术难题并确保其安全性与有效性。在病毒诊断方面,利用纳米级工具、系统或设备的诊断已经从可以在实验室环境中检测目标分子的概念验证阶段发展到一系列正在接受临床验证的原型阶段。不过,相较于文献中广泛报道的病毒感染检测方法,实际达到临床前乃至临床验证阶段的数据仍然相对有限。在病毒治疗方面,过去40年中,多篇报告讨论了合理设计基于纳米颗粒的抗病毒疗法以克服传统抗病毒药物的局限性。然而,受限临床试验数量有限以及大规模生产的挑战,获得美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的纳米疗法数量仍然很少。其中,LNP的安全性与其脂质成分密切相关,这些成分可能在全身或局部给药后激活宿主的免疫反应。例如,聚乙二醇(PEG)脂质可通过刺激补体系统而引发过敏反应^[65]。为了改善LNP的安全问题,许多天然和合成聚合物已被研究作为PEG的替代品,其中一些正在临床试验中接受评估^[65]。脂质材料的细胞毒性也是一个安全性关注点,它取决于剂量、脂质特性及细胞类型^[66]。已有报告指出,LNP的体内应用可在啮齿动物中引起肝脏和肺部损伤,这可能是由材料本身的细胞毒性和促炎因子的产生所导致的^[67]。为了提高LNP的生物相容性,使用可降解脂质是一个可行的选择^[68]。

为了有效应对未来的挑战,需要领域内的专家、临床医生和产业界人士的密切合作,开发新型生物材料,用于病毒性疾病的预防、监测和治疗^[69]。特别是在病毒大流行期间,全球对口罩等个人防护装备的需求

激增^[70]。利用3D打印和纳米静电纺丝等先进技术,可以对防护产品进行大规模生产。此外,氧化锌纳米棒和银纳米颗粒已被整合到静电纺丝聚合物材料中,制备了具有卓越抗病毒特性和效率的聚3-羟基丁酸-3-羟基戊酸/银纳米纤维^[71]。另一项研究中,装饰有氧化锌-银纳米颗粒的聚甲基丙烯酸甲酯纳米纤维展示出了对冠状病毒和流感病毒的出色抗病毒特性^[72]。从诊断的角度来看,仍然需要超高精度的生物诊断装置。虽然在利用生物材料制造新型诊断仪器方面取得了一些进展,但该领域仍然存在很多未知和挑战,需要不断地进行研究和开发新的诊断手段。超低成本离心机^[73]等设备将有助于加速从感染患者的唾液和血液中分离和纯化病毒样本。此外,开发器官芯片系统将有助于测试针对呼吸道感染病毒治疗的药物。不同宿主和病毒之间不同的行为特征构成另一个重大挑战,使用新型类器官和器官芯片系统来分析这种变异性显得尤为重要^[74]。结合机器人技术和微流体技术的应用将进一步提升药物筛选和疫苗生产的效率与规模^[44]。

尽管纳米材料在病毒的预防、诊断和治疗方面已经取得了不错的进展,但将其应用于临床实践还有很长的路要走。归根结底,为了开发比现有方法更有效、更准确、更安全、更简单、更便宜的新纳米技术,利益相关者必须在整个开发、验证和制造过程中形成跨学科的合作。这种协作应涵盖平台选择和设计、评估测试性能、生产商业产品和进行临床试验,以建立一套详细和标准化的评估协议,确保纳米材料平台能够有效地预防、检测和治疗传染病暴发。尽管纳米产品用于医疗实践的道路漫长,但纳米技术有能力对当前和未来的传染病大流行做出有效的反应,有望为全球健康领域带来革命性的变革。

参考文献

- 1 Trovato M, Sartorius R, D'Apice L, et al. Viral emerging diseases: Challenges in developing vaccination strategies. *Front Immunol*, 2020, 11: 2130
- 2 Uyeki T M, Hui D S, Zambon M, et al. Influenza. *Lancet*, 2022, 400: 693–706
- 3 Baker R E, Mahmud A S, Miller I F, et al. Infectious disease in an era of global change. *Nat Rev Microbiol*, 2022, 20: 193–205
- 4 Sharifi E, Yousefiasl S, Trovato M, et al. Nanostructures for prevention, diagnosis, and treatment of viral respiratory infections: From influenza virus to SARS-CoV-2 variants. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 199
- 5 Zhang W, Hu M, Cai R, et al. Chemical and biophysical characteristics of protein corona in nanomedicine and its regulatory strategies (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4328–4345 [张文婷, 胡明棣, 蔡绒, 等. 纳米医学中蛋白冠的化学和生物学性质及其调控策略. 科学通报, 2023, 68: 4328–4345]
- 6 Klompas M, Baker M A, Rhee C, et al. Strategic masking to protect patients from all respiratory viral infections. *N Engl J Med*, 2023, 389: 4–6
- 7 Chaudhary V, Gautam A, Silotia P, et al. Internet-of-nano-things (IoNT) driven intelligent face masks to combat airborne health hazard. *Mater Today*, 2022, 60: 201–226

- 8 Zhang Z, Ji D, He H, et al. Electrospun ultrafine fibers for advanced face masks. *Mater Sci Eng-R-Rep*, 2021, 143: 100594
- 9 Ribao P, Corredor J, Rivero M J, et al. Role of reactive oxygen species on the activity of noble metal-doped TiO₂ photocatalysts. *J Hazard Mater*, 2019, 372: 45–51
- 10 Tong Y, Shi G, Hu G, et al. Photo-catalyzed TiO₂ inactivates pathogenic viruses by attacking viral genome. *Chem Eng J*, 2021, 414: 128788
- 11 Horváth E, Rossi L, Mercier C, et al. Photocatalytic nanowires-based air filter: Towards reusable protective masks. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2004615
- 12 Zhou X, Tian L, Wu H, et al. Reusable and self-sterilization mask for real-time personal protection based on sunlight-driven photocatalytic reaction. *J Hazard Mater*, 2024, 466: 133513
- 13 Kwon K Y, Cheeseman S, Frias - De - Diego A, et al. A liquid metal mediated metallic coating for antimicrobial and antiviral fabrics. *Adv Mater*, 2021, 33: e2104298
- 14 Alavi M, Kamarasu P, McClements D J, et al. Metal and metal oxide-based antiviral nanoparticles: Properties, mechanisms of action, and applications. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 306: 102726
- 15 Zhao P, Wang R, Xiang J, et al. Antibacterial, antiviral, and biodegradable collagen network mask for effective particulate removal and wireless breath monitoring. *J Hazard Mater*, 2023, 456: 131654
- 16 Minoshima M, Lu Y, Kimura T, et al. Comparison of the antiviral effect of solid-state copper and silver compounds. *J Hazard Mater*, 2016, 312: 1–7
- 17 Salleh A, Naomi R, Utami N D, et al. The potential of silver nanoparticles for antiviral and antibacterial applications: A mechanism of action. *Nanomaterials*, 2020, 10: 1566
- 18 Vigant F, Santos N C, Lee B. Broad-spectrum antivirals against viral fusion. *Nat Rev Microbiol*, 2015, 13: 426–437
- 19 Gebre M S, Brito L A, Tostanoski L H, et al. Novel approaches for vaccine development. *Cell*, 2021, 184: 1589–1603
- 20 Sawaengsak C, Mori Y, Yamanishi K, et al. Chitosan nanoparticle encapsulated hemagglutinin-split influenza virus mucosal vaccine. *AAPS PharmSciTech*, 2014, 15: 317–325
- 21 Kang S, Ahn S, Lee J, et al. Effects of gold nanoparticle-based vaccine size on lymph node delivery and cytotoxic T-lymphocyte responses. *J Control Release*, 2017, 256: 56–67
- 22 Belmouaddine H, Shi M, Sanche L, et al. Tuning the size of gold nanoparticles produced by multiple filamentation of femtosecond laser pulses in aqueous solutions. *Phys Chem Chem Phys*, 2018, 20: 23403–23413
- 23 Wang C, Zhu W, Luo Y, et al. Gold nanoparticles conjugating recombinant influenza hemagglutinin trimers and flagellin enhanced mucosal cellular immunity. *Nanomed-Nanotechnol Biol Med*, 2018, 14: 1349–1360
- 24 Jazayeri M H, Amani H, Pourfatollah A A, et al. Various methods of gold nanoparticles (GNPs) conjugation to antibodies. *Sens Bio-Sens Res*, 2016, 9: 17–22
- 25 Salazar-González J A, González-Ortega O, Rosales-Mendoza S. Gold nanoparticles and vaccine development. *Expert Rev Vaccines*, 2015, 14: 1197–1211
- 26 Tao W, Ziemer K S, Gill H S. Gold nanoparticle–M2E conjugate coformulated with Cpg induces protective immunity against influenza A virus. *Nanomedicine*, 2014, 9: 237–251
- 27 Pachioni-Vasconcelos J A, Lopes A M, Apolinário A C, et al. Nanostructures for protein drug delivery. *Biomater Sci*, 2016, 4: 205–218
- 28 Weng Y, Li C, Yang T, et al. The challenge and prospect of mRNA therapeutics landscape. *Biotechnol Adv*, 2020, 40: 107534
- 29 Hou X, Zaks T, Langer R, et al. Lipid nanoparticles for mRNA delivery. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 1078–1094
- 30 Wilson E, Goswami J, Baqui A H, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*, 2023, 389: 2233–2244
- 31 Zhang Y, Sun C, Wang C, et al. Lipids and lipid derivatives for RNA delivery. *Chem Rev*, 2021, 121: 12181–12277
- 32 vander Straeten A, Sarmadi M, Daristotle J L, et al. A microneedle vaccine printer for thermostable COVID-19 mRNA vaccines. *Nat Biotechnol*, 2024, 42: 510–517
- 33 Pokhrel P, Hu C, Mao H. Detecting the coronavirus (COVID-19). *ACS Sens*, 2020, 5: 2283–2296
- 34 Yuan X, Yang C, He Q, et al. Current and perspective diagnostic techniques for COVID-19. *ACS Infect Dis*, 2020, 6: 1998–2016
- 35 Smyrliki I, Ekman M, Lentini A, et al. Massive and rapid COVID-19 testing is feasible by extraction-free SARS-CoV-2 RT-PCR. *Nat Commun*, 2020, 11: 4812
- 36 Song Z, Gu Y, Zhang N, et al. Surface- and interface-regulated graphdiyne-based composites and their applications in the detection of small biological signaling molecules (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 3667–3678 [宋钊, 谷雨, 张宁, 等. 石墨炔基复合材料及其在生物小分子检测中的应用. 科学通报, 2022, 67: 3667–3678]
- 37 Choi J R, Yong K W, Tang R, et al. Viral detection: Lateral flow assay based on paper–hydrogel hybrid material for sensitive point-of-care detection of dengue virus (Adv. Healthcare Mater. 1/2017). *Adv Healthcare Mater*, 2017, 6: adh.201770005

- 38 Sena-Torralba A, Álvarez-Diduk R, Parolo C, et al. Toward next generation lateral flow assays: Integration of nanomaterials. *Chem Rev*, 2022, 122: 14881–14910
- 39 Tran V, Walkenfort B, König M, et al. Rapid, quantitative, and ultrasensitive point-of-care testing: A portable SERS reader for lateral flow assays in clinical chemistry. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 442–446
- 40 Zhan L, Guo S, Song F, et al. The role of nanoparticle design in determining analytical performance of lateral flow immunoassays. *Nano Lett*, 2017, 17: 7207–7212
- 41 Liu J, Ge C, Zha L, et al. Simple nano-luciferase-based assay for the rapid and high-throughput detection of SARS-CoV-2 3C-like protease. *Anal Chem*, 2022, acs.analchem.2c02590
- 42 Wong S J, Furuya A, Zou J, et al. A multiplex microsphere immunoassay for Zika virus diagnosis. *EBioMedicine*, 2017, 16: 136–140
- 43 Cui H, Song W, Ru X, et al. A simplified viral RNA extraction method based on magnetic nanoparticles for fast and high-throughput detection of SARS-CoV-2. *Talanta*, 2023, 258: 124479
- 44 Tang Z, Kong N, Zhang X, et al. A materials-science perspective on tackling COVID-19. *Nat Rev Mater*, 2020, 5: 847–860
- 45 Iketani S, Mohri H, Culbertson B, et al. Multiple pathways for SARS-CoV-2 resistance to nirmatrelvir. *Nature*, 2023, 613: 558–564
- 46 Huang X, Kon E, Han X, et al. Nanotechnology-based strategies against SARS-CoV-2 variants. *Nat Nanotechnol*, 2022, 17: 1027–1037
- 47 Chakravarty M, Vora A. Nanotechnology-based antiviral therapeutics. *Drug Deliv Transl Res*, 2021, 11: 748–787
- 48 Łoczechin A, Séron K, Barras A, et al. Functional carbon quantum dots as medical countermeasures to human coronavirus. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11: 42964–42974
- 49 Ravindran A, Chandrasekaran N, Mukherjee A. Studies on differential behavior of silver nanoparticles towards thiol containing amino acids. *CNANO*, 2012, 8: 141–149
- 50 Villeret B, Dieu A, Straube M, et al. Silver nanoparticles impair retinoic acid-inducible gene I-mediated mitochondrial antiviral immunity by blocking the autophagic flux in lung epithelial cells. *ACS Nano*, 2018, 12: 1188–1202
- 51 Du T, Liang J, Dong N, et al. Glutathione-capped Ag₂S nanoclusters inhibit coronavirus proliferation through blockage of viral RNA synthesis and budding. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10: 4369–4378
- 52 Song Z, Wang X, Zhu G, et al. Virus capture and destruction by label-free graphene oxide for detection and disinfection applications. *Small*, 2015, 11: 1171–1176
- 53 Chen Y N, Hsueh Y H, Hsieh C T, et al. Antiviral activity of graphene–silver nanocomposites against non-enveloped and enveloped viruses. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13: 430
- 54 Yang X X, Li C M, Li Y F, et al. Synergistic antiviral effect of curcumin functionalized graphene oxide against respiratory syncytial virus infection. *Nanoscale*, 2017, 9: 16086–16092
- 55 Xu Y, Ren X, Yu M, et al. Nanotechnology-based drug delivery strategies for cancer therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4346–4372 [徐寅生, 任翔宇, 余梦真, 等. 基于纳米技术的药物递送策略及其在癌症治疗中的应用. 科学通报, 2023, 68: 4346–4372]
- 56 Chun H, Yeom M, Kim H O, et al. Efficient antiviral co-delivery using polymersomes by controlling the surface density of cell-targeting groups for influenza A virus treatment. *Polym Chem*, 2018, 9: 2116–2123
- 57 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 2020, 181: 271–280.e8
- 58 Wilson J T, Keller S, Manganiello M J, et al. pH-responsive nanoparticle vaccines for dual-delivery of antigens and immunostimulatory oligonucleotides. *ACS Nano*, 2013, 7: 3912–3925
- 59 Zhang C, Zhang J, Shi G, et al. A light responsive nanoparticle-based delivery system using pheophorbide A graft polyethylenimine for dendritic cell-based cancer immunotherapy. *Mol Pharm*, 2017, 14: 1760–1770
- 60 Moore J B, June C H. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 2020, 368: 473–474
- 61 Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 2020, 395: 497–506
- 62 Rao L, Xia S, Xu W, et al. Decoy nanoparticles protect against COVID-19 by concurrently adsorbing viruses and inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 27141–27147
- 63 Meng Q F, Tai W, Tian M, et al. Inhalation delivery of dexamethasone with iSEND nanoparticles attenuates the COVID-19 cytokine storm in mice and nonhuman primates. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg3277
- 64 Li X, Kwon N, Guo T, et al. Innovative strategies for hypoxic-tumor photodynamic therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 11522–11531
- 65 Knop K, Hoogenboom R, Fischer D, et al. Poly(ethylene glycol) in drug delivery: Pros and Cons as well as potential alternatives. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6288–6308
- 66 Lv H, Zhang S, Wang B, et al. Toxicity of cationic lipids and cationic polymers in gene delivery. *J Control Release*, 2006, 114: 100–109
- 67 Li S, Wu S P, Whitmore M, et al. Effect of immune response on gene transfer to the lung via systemic administration of cationic lipidic vectors. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*, 1999, 276: L796–L804

-
- 68 Zhang X, Zhao W, Nguyen G N, et al. Functionalized lipid-like nanoparticles for *in vivo* mRNA delivery and base editing. [Sci Adv](#), 2020, 6: eabc2315
- 69 Melchor-Martínez E M, Torres Castillo N E, Macías-Garbutt R, et al. Modern world applications for nano-bio materials: Tissue engineering and COVID-19. [Front Bioeng Biotechnol](#), 2021, 9: 597958
- 70 Yayehrad A T, Siraj E A, Wondie G B, et al. Could nanotechnology help to end the fight against COVID-19? Review of current findings, challenges and future perspectives. [IJN](#), 2021, 16: 5713–5743
- 71 Karagoz S, Kiremitler N B, Sarp G, et al. Antibacterial, antiviral, and self-cleaning mats with sensing capabilities based on electrospun nanofibers decorated with ZnO nanorods and Ag nanoparticles for protective clothing applications. [ACS Appl Mater Interfaces](#), 2021, 13: 5678–5690
- 72 Castro-Mayorga J L, Randazzo W, Fabra M J, et al. Antiviral properties of silver nanoparticles against norovirus surrogates and their efficacy in coated polyhydroxyalkanoates systems. [LWT-Food Sci Tech](#), 2017, 79: 503–510
- 73 Bhamla M S, Benson B, Chai C, et al. Hand-powered ultralow-cost paper centrifuge. [Nat Biomed Eng](#), 2017, 1: 0009
- 74 Kleinstreuer N, Holmes A. Harnessing the power of microphysiological systems for COVID-19 research. [Drug Discov Today](#), 2021, 26: 2496–2501

Summary for “新兴纳米技术在呼吸道病毒防治中的研究进展”

Research progress in emerging nanotechnologies for the prevention, diagnosis, and treatment of respiratory viruses

Lefan Chen, Xinyao Hu, Yuanwei Pan* & Lang Rao*

Institute of Chemical Biology, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China

* Corresponding authors, E-mail: panyw@szbl.ac.cn; lrao@szbl.ac.cn

Respiratory virus infections have not only caused a significant obstacle to global public health security, but also exerted a profound influence on the social economy. Currently, the management of respiratory virus infections includes controlling the spread of viral infections, promptly detecting viral illnesses and providing effective antiviral therapy. However, the prevention, diagnosis and treatment of related diseases are hampered by the low effectiveness and poor durability of protective equipment, the insufficient effectiveness and safety of viral vaccines, the low sensitivity and efficiency of viral diagnostic methods, and the ineffectiveness of antiviral drugs. Nanomaterials with high specific surface area, nano-size, surface modifiability, and biocompatibility have shown great potential in virus prevention and treatment. For example, nanoparticles including metal nanoparticles, magnetic nanoparticles, liposome nanoparticles and graphene have been used for physical prevention, diagnosis and treatment of respiratory viruses.

This review summarizes a series of nanomaterial-mediated strategies in respiratory virus prevention, diagnosis and treatment, and enumerates research advances in nanomaterials for the prevention, diagnosis and treatment of respiratory viruses. First, we overview the application of nanomaterials in virus protection, such as nanomaterial functional masks. These masks prolong their service life while maintaining filtration efficiency and have the effect of inhibiting viruses, which can kill viruses on masks in time to prevent secondary infections caused by virus retention. Nanomaterials have also been used to enhance the immune efficacy of vaccines and the targeted delivery of nucleic acid vaccines because they are easily taken up by immune cells and can protect the stability of the contents as carriers while delivering the contents in a targeted manner. Then, the use of nanomaterials to improve the timeliness, sensitivity and convenience of viral protein detection and nucleic acid detection is addressed in detail. Since nanomaterials have a variety of excellent properties for inhibiting viral infection, including blocking the viral binding to host receptors, preventing viral replication, and directly inactivating viruses, we finally discuss the application of nanomaterials in enhancing the therapeutic effect of antiviral drugs. For example, nano-decoys and nano-delivery platforms based on nanomaterials can also modulate cytokine levels *in vivo*, enabling the mitigation of cytokine storms and providing new therapeutic strategies for eradicating viral diseases.

Currently, remarkable progress has been made in nanomaterials-based treatment of respiratory viruses. Numerous nanomaterials-based strategies are emerging in an endless stream. Nanomaterials not only directly inhibit the viral infections, but also play a crucial role in the diagnosis and treatment of viral infectious diseases. Despite the great potential of nanomaterials in the prevention, diagnosis and control of viruses, there are still some critical issues that limit the translation of nanomaterials into the clinics. In order to develop new nanotechnologies that are more effective, accurate, safer, simpler and cheaper than existing methods, stakeholders must form interdisciplinary collaborations throughout the development, validation, and manufacturing process. This collaborative action includes platform selection and design, test performance evaluation, production of commercial products, and the conduct of clinical trials to establish detailed and standardized evaluation protocols for the use of nanomaterial platforms to prevent, detect, and treat infectious disease outbreaks. Given the inevitability of respiratory virus pandemics, the multifunctional platform technology provided by nanomaterials will undoubtedly play a central role in future viral outbreaks and provide strong support for viral prevention and treatment.

nanotechnology, nanomaterials, respiratory viruses, biomaterials, drug delivery, emerging infectious disease

doi: [10.1360/TB-2024-0860](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0860)