

纳米递送系统用于肾纤维化诊疗的研究进展

黎晨¹ 邓针华² 赵丽蓉¹ 田弥¹ 向玉玲¹ 周本宏^{1,2}

¹ 武汉大学人民医院药学部, 武汉 430060; ² 武汉大学药学院, 武汉 430072

通信作者: 周本宏, Email: benhongzh@whu.edu.cn

【摘要】 肾纤维化是慢性肾脏病的共同病理表现, 由于药物递送到肾脏的过程十分复杂, 目前尚无有效治疗可以逆转肾纤维化。纳米技术已被广泛应用于医药领域, 其靶向性为肾纤维化的诊疗带来了新希望。目前多项研究旨在开发靶向肾脏特定区域、细胞或目标蛋白的递送系统, 以期能够解决肾纤维化这一项难题。本综述的目的是对目前肾纤维化诊断、不同靶向策略以及潜在可能治疗肾纤维化的植物提取物的纳米制剂进行总结。

【关键词】 肾纤维化; 纳米递送系统; 慢性肾脏病

基金项目: 国家自然科学基金(31170330)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2024.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2024.06.010)

Research advances of nano-delivery system for diagnosing and treating renal fibrosis

Li Chen¹, Deng Zhen-hua², Zhao Li-rong¹, Tian Mi¹, Xiang Yu-ling¹, Zhou Ben-hong^{1,2}

¹ Department of Pharmacy, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; ² School of Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China

Corresponding author: Zhou Ben-hong, Email: benhongzh@whu.edu.cn

【Abstract】 Renal fibrosis is a common pathological manifestation of chronic kidney disease (CKD). Since the process of renal drug delivery is rather complex, there is currently no effective remedy for reversing renal fibrosis (RF). Nanotechnology has been widely applied in the field of medicine and its targeting applications bring new hopes for managing RF. Currently numerous studies are aimed at developing delivery systems of targeting specific renal regions, cells or proteins. This review summarized the current diagnoses of RF, different targeting strategies and potential nano-preparations of plant extracts for treating RF.

【Key words】 Renal fibrosis; Nano-delivery system; Chronic kidney disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China (31170330)

DOI: [10.3969/j.issn.1671-2390.2024.06.010](https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-2390.2024.06.010)

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)与其他可以通过手术或药物治疗的肾病不同, CKD除了姑息治疗外, 尚无其他治疗方法^[1]。如果没有采取预防措施或现有疾病得不到有效治疗, CKD随后会导致终末期肾病、晚期心血管疾病和过早死亡^[2]。肾纤维化是CKD的共同病理表现, 致病机制复杂, 一般是与损伤相关的加重反应伴随大量上皮细胞、间充质细胞的变化, 纤维连接蛋白、层黏连蛋白、糖蛋白和I、III、IV型胶原的产生增加, 导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积。ECM过度沉积形成纤维瘢痕, 导致肾脏组织结构被破坏, 功能受损直至最后丧失^[1]。目前临床上只能延缓CKD的进展, 但终将进展至肾衰竭, 透析和肾移植是唯一的治疗方式^[3]。纳米技术已被广泛应

用于医药领域, 成为疾病成像诊断和治疗的重要技术方法。治疗肾纤维化使用纳米制剂具有多种优势, 可以改善药物的不良反应, 延长血液循环时间, 控制药物释放的部位和速率, 通过靶向修饰提高药物在肾脏病变区域的蓄积浓度等。本文综述了纳米递送系统用于肾纤维化诊疗的研究进展。首先对纳米技术在肾纤维化诊断中的应用进行总结, 其次重点介绍和讨论了纳米药物载体在肾纤维化治疗中的应用, 主要通过靶向肾小管、肾小球系膜细胞以及酸碱度(potential of hydrogen, pH)响应的方式进行纳米药物载体的肾脏特异性递送; 随后总结了近5年来植物提取物的纳米制剂在治疗肾纤维化中的应用, 最后对这些纳米递送系统的应用前景进行了展望。

一、纳米技术在肾纤维化诊断中的应用

准确的纤维化诊断和分期对于监测肾脏疾病进展至关重要,有助于后续选择合适的治疗和良好的预后^[4]。纤维化的诊断和严重程度是 CKD 疾病进展的最佳预测因子^[4]。目前侵入性肾活检的组织学评估是纤维化诊断和分期的金标准,常用的组织学评估如表 1 所示,主要包括针芯活检和组织染色病理学评估,但临床应用有局限性,可能引发并发症。目前用于评估肾纤维化的影像学技术如表 1 所示,表 2 总结了纳米递送系统在肾纤维化诊断中的研究。

Zhu 等^[5]开发了一种无创的在体肾脏纤维化成像评估方法,通过靶向病理性肾纤维化主要成分 I 型胶原,制备了一种抗 I 型胶原抗体结合金纳米粒后涂层聚乙二醇的纳米递送系统作为显像剂,研究发现该显像剂有优越的 X 射线衰减性能,在较低的 X 射线剂量和较高的分辨率下实现更高的对比度。此外,该造影剂在体内稳定,粒径小易被肾脏排泄,在肝脾中几乎无滞留,有着较高的安全性,能够选择性地定位于 I 型胶原,用来监测肾纤维化程度,能够在体外和原位可视化肾纤维化,并且可用于肾组织纤维化的无损定量。因此,Shirai 等^[6]制备了一种氧化硅纳米粒作为荧光成像工具,可与巨噬细胞表面的分化簇 11b 靶标特异性结合沉积在肾脏炎症和纤维化区域,通过巨噬细胞浸润情况辅助诊断肾纤维化疾病进展。此外,研究发现基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)参与肾纤维化病理过程,其亚型 MMP9 和 MMP2 是 IV 型胶原酶,具有降解以 IV 型胶原为主的肾小管基底膜的能力,可破坏肾小管基底膜的完整性,促进肾小管上皮细胞上皮-间充质转变,这个过程中 MMP9 和 MMP2 的含量可以反映结缔组织的完整性,为肾纤维化的检测和干预提供了潜在机会^[7]。Yu 等^[8]开发了一种基于多巴胺纳米球和荧光标记适配子的新型纳米平台,通过适配子与靶标(MMP9 和 MMP2)特异性结合

恢复淬灭的荧光,来检测尿液中 MMP9 和 MMP2 的比值来评价肾纤维化进展。此纳米平台中引入了脱氧核苷酸酶-I,选择性水解适配子并持续与靶标结合,触发丰富荧光,实现信号放大。因此,该方法简便、特异性强、灵敏度高,有助于辅助临床诊断肾纤维化和预后评估。上述新的生物标志物有助于提供更多肾纤维化的特异性信息,结合影像学检测手段可能有助于提高肾纤维化诊断和分期的精确性。但這些新的标志物还需要大量的临床数据和长期的科学研究进行验证。

二、基于纳米技术的肾脏药物递送系统

近端肾小管执行一系列调节和内分泌功能,参与维持体内酸碱平衡与糖代谢,在免疫系统中也发挥重要作用,是肾脏受损的主要部位。近端肾小管上皮细胞(proximal tubular epithelial cells, PTECs)受损后分化成可持续分泌细胞外基质的间充质细胞,促进纤维化病情的进展。新的研究表明,仅近端肾小管上皮损伤可导致间质纤维化和肾小球硬化^[12]。此外,PTECs 存在大量的受体和转运体,可以作为潜在的靶点^[3]。肾小球纤维化也与系膜细胞(mesangial cells, MCs)在病理条件下被激活导致过度增殖,产生大量 ECM 有关。纤维化过程中伴随着组织损伤和炎症发生,糖酵解水平升高乳酸代谢产物增多,会导致细胞外环境呈酸性^[13]。因此,考虑靶向 PTECs 或肾小球 MCs,利用肾纤维化特殊的微环境 pH 值来开发具有肾脏特定靶向性的药物递送系统可能会为肾纤维化的治疗带来新的希望,表 3 总结了纳米递送系统治疗肾纤维化的相关研究。

1. 靶向近端肾小管的纳米药物递送系统 目前靶向肾小管的策略多基于识别 PTECs 的膜受体,如巨蛋白和立方蛋白,它们在 PTECs 的顶膜中大量表达,能够介导多种配体的内吞作用^[3]。如图 1 所示,多粘菌素 B(polymyxin B, PMX B)、低分子量壳聚糖(low molecular weight chitosan,

表 1 肾纤维化诊断方式及其局限性

Tab 1 Diagnostic modalities and limitations of renal fibrosis

诊断分类	诊断方法	局限性
肾脏活检	针芯活检 ^[9]	侵入性; 并发症风险; 非持续性; 采样误差
	组织病理染色评估 ^[10]	侵入性; 并发症风险; 非持续性; 半定量; 缺乏灵敏度
影像学检查	超声 ^[11]	依赖患者身体数据; 存在高变异性
	磁共振成像 ^[5]	耗时; 花费高; 成像缺乏高度灵敏性和强特异性
	计算机断层扫描 ^[4]	辐射暴露; 组织对比度差; 成像缺乏高度灵敏性和强特异性

表 2 纳米递送系统在肾纤维化诊断中的研究

Tab 2 Study of nano-delivery system in the diagnosis of renal fibrosis

纳米粒类型	策略	应用及优势
二氧化硅纳米粒	巨噬细胞表面分化簇 11b 介导 ^[6]	主要积聚于肾脏炎症浸润和纤维化区域,可辅助诊断肾纤维化
金纳米粒	I 型胶原抗体介导 ^[5]	可体外和原位可视化肾纤维化,并可用于肾组织纤维化的无损定量
多巴胺纳米球/适配子纳米平台	适配子与靶标(MMP9 或 MMP2)特异性结合 ^[8]	检测尿液中 MMP9/MMP2 比值,有助于肾纤维化临床诊断和预后评估

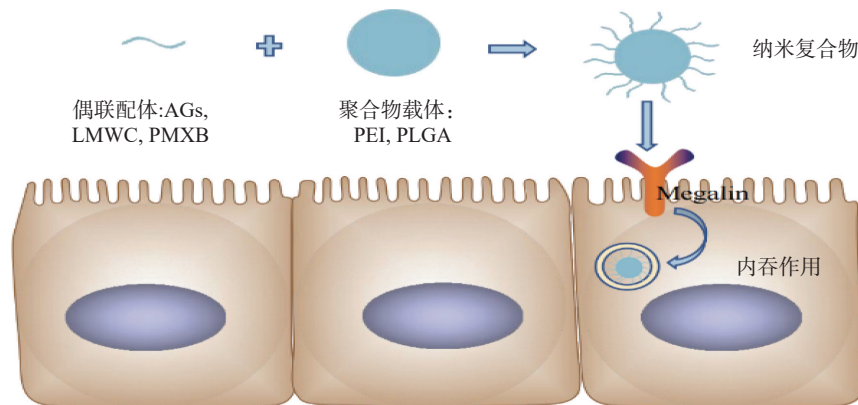
注: MMP9 为基质金属蛋白酶 9; MMP2 为基质金属蛋白酶 2。

表 3 纳米递送系统治疗肾纤维化的研究

Tab 3 Treatment of renal fibrosis via a nano-delivery system

纳米粒类型	策略	应用及优势
PEI 纳米粒	偶联 AGs/PMX B 与巨蛋白特异性识别 ^[14-15]	负载治疗肾纤维化的基因药物, 提高其在体内的稳定性与转染效率
PLGA 纳米粒	偶联 LMWC 与巨蛋白特异性识别 ^[16]	靶向沉积在纤维化肾脏中, 可逆转肾小管损伤和间质纤维化
壳聚糖-二甲双胍/绿色荧光蛋白纳米粒	巨蛋白介导和酸性 pH 触发 ^[17]	二甲双胍的靶向递送与释放可逆转肾纤维化, 降低二甲双胍的不良反应
金纳米粒	被动靶向 ^[20]	负载药物增强疗效, 可用于治疗肾小球纤维化或其他肾小球疾病
新型脂质体-PLGA 纳米粒	被动靶向和 $\alpha 8$ 整合素受体介导 ^[21]	负载地塞米松和卡托普利, 可有效改善肾小球系膜区病理改变, 缓解炎症和纤维化
环糊精纳米粒	甘露糖受体介导 ^[22]	小干扰核糖核酸的基因特异性沉默和肾组织特异性靶向, 可用于肾纤维化等慢性肾脏疾病的治疗
脂质体	特异性识别 Thy1.1 抗原 ^[23]	减少 ECM 沉积和 MCs 增殖, 可用于系膜细胞介导的肾小球纤维化等肾病
拟病毒纳米粒	AT1r 和整合素 $\alpha_3\beta_1$ 受体介导 ^[24]	高度特异性的 MCs 靶向, 显著抑制 TGF- β 信号通路, 抑制肾纤维化, 减少不良反应
聚乙二醇-聚甲基丙烯酸二甲异丙氨基乙酯纳米粒	pH 响应释放 (pH 4.0~6.0) ^[13]	靶向递送 NO 至肾纤维化区域, 可抑制肌成纤维细胞活化和 I 型胶原蛋白产生
金纳米粒	被动靶向和 pH 响应释放 ^[25-26]	定点释放药物, 降低 Co^{2+} 的细胞毒作用, 缓解肾间质纤维化
壳聚糖纳米粒	巨蛋白受体介导和 pH 响应 ^[27]	下调肾小管间质胶原蛋白的表达, 缓解肾小管间质纤维化

注: PEI 为聚乙烯亚胺; PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物; AGs 为氨基糖苷类; PMX B 为多粘菌素 B; LMWC 为低分子量壳聚糖; Thy1.1 为 T 淋巴细胞表面的一种抗原; AT1r 为血管紧张素 II 受体 1 型; ECM 为细胞外基质; MCs 为系膜细胞; TGF- β 为转化生长因子- β ; NO 为一氧化氮; Co^{2+} 为钴离子。



注: AGs 为氨基糖苷类; LMWC 为低分子量壳聚糖; PMX B 为多粘菌素 B; PEI 为聚乙烯亚胺; PLGA 为聚乳酸-羟基乙酸共聚物。

图 1 肾纤维化治疗药物的 megalin 受体依赖性给药

Fig 1 Megalin receptor-dependent dosing of therapeutic drugs for renal fibrosis

LMWC)、氨基糖苷类 (aminoglycosides, AGs) 等能够结合 PTECs 上的巨蛋白受体, 在纤维化过程中进行肾脏特异性递送。

后续研究把 AGs 作为偶联配体修饰聚合物纳米粒, 进行巨蛋白和立方蛋白受体靶向, 提高药物的内化率。将 AGs 抗生素庆大霉素和新霉素偶联到羧烷基化聚乙烯亚胺 (polyethyleneimine, PEI) 上制备的纳米载体负载增强型绿色荧光蛋白 (enhanced green fluorescent protein, EGFP) 编码质粒, 能够靶向巨蛋白受体, 静脉注射后, 表达的蛋白几乎完全蓄积在肾脏。与不含 AGs 的 PEI 相比, AGs 羧烷基化的 PEI (25 kDa) 和 PEI (10 kDa) 的转染率分别提高了 13 倍和 7 倍^[14]。此外, 有研究使用 PMX B 与 PEI (25 kDa) 或 PEI (10 kDa) 酰胺化反应偶联制备阳离子聚合物载体, 再与

EGFP 质粒静电吸附制得 PMX B-PEI/EGFP 质粒纳米复合体^[15]。修饰后的 PMX B-PEI/EGFP 质粒纳米复合体可以有效地靶向表达巨蛋白的 PTECs, 显著提高对肾细胞的基因转染率。复合体的转染率分别增加约 8 和 12 倍。上述研究均表明复合载体的转染率依赖于载体中含 AGs 配体的质量比^[14-15]。鉴于偶联 AGs 抗生素的 PEI 聚合物载体具有优越的转染效率以及其带正电荷的特性, 把 AGs-PEI 作为负载基因药物的载体制备靶向巨蛋白受体的纳米制剂是治疗肾小管纤维化极具前景的纳米递送系统。

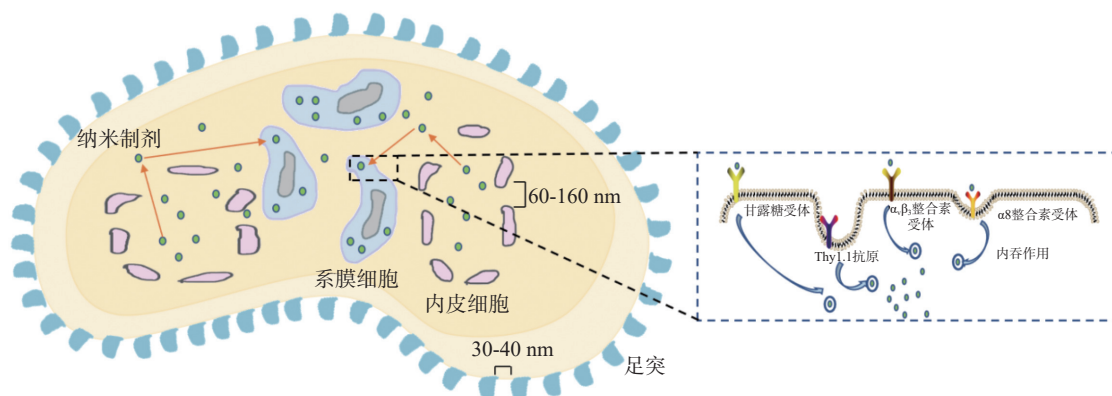
有研究显示, LMWC 与巨蛋白受体的配体 AGs 有相似的氨基葡萄糖单位水平, 脱乙酰化程度较高的 LMWC 对 PTECs 具有明显的靶向性, 通过结合巨蛋白受体在 PTECs 中蓄积^[16]。Geng 等^[16] 通过 LMWC 偶联聚乳酸-羟基乙酸

共聚物(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)制备了具有肾小管巨蛋白受体靶向能力的纳米粒,能显著降低肾小管损伤和纤维化面积,有效逆转肾间质纤维化,该载体在递送治疗肾纤维化的基因药物中极具前景。此外,还有研究将LMWC与二甲双胍偶联,再与绿色荧光蛋白络合制备了一种新型纳米粒^[17]。该纳米粒转染效率较高,主要通过巨蛋白介导的内吞作用进入细胞,随后在pH呈酸性的病变区域二甲双胍触发质子海绵效应而被释放,在体内表现出较强的肾脏靶向能力,良好的抗细胞凋亡、抗炎和抗纤维化作用。但在终末期肾病中,受血液中内毒素的影响,巨蛋白受体表达下调,通过此种途径靶向肾小管的能力减弱。因此,在后续的研究中找寻在肾纤维化不同分期中都高表达的特异性靶点,可能有助于不同分期的肾纤维化进行靶向治疗。

2. 靶向肾小球系膜细胞的纳米药物递送系统 MCs可以维持肾小球毛细血管床的完整性,负责调整肾小球滤过率和清除免疫复合物。然而,MCs被激活会过度增殖,分泌多种参与肾纤维化的炎症细胞因子、黏附分子、趋化因子等,ECM产生增多^[18]。因此,通过纳米递送系统将药物靶向递送到MCs以治疗肾小球纤维化是可行的。利用肾小球血管内皮和基底膜的孔径差异,可以实现纳米递送系统的肾小球系膜区域的靶向,如图2所示^[19]。Choi等^[20]制备了粒径约为75 nm的金纳米粒,研究发现金纳米粒被动靶向聚集在系膜区域。利用75 nm的金纳米粒被动靶向肾系膜区域的特性,可以负载治疗或诊断肾小球纤维化的药物以提高针对性治疗,减少非病变区域的不良反应。Zhou等^[21]制备的粒径为119 nm的新型脂质体-PLGA纳米粒也能够通过被动靶向在系膜区域蓄积,改善肾小球纤维化。此外,MCs表达多种特异性受体,如甘露糖受体、 α_8 整合素受体、Thy1.1细胞表面抗原、 $\alpha_v\beta_3$ 整合素受体等,针对MCs特异性受体进行靶向修饰还可以增加MCs对纳米制剂的摄取(图2)。Zuckerman等^[22]制备的甘露糖修饰聚阳离子环糊精纳米粒,实现了把小干扰核糖核酸靶向递送到

MCs。纳米粒的组织特异靶向性和小干扰核糖核酸的基因特异性沉默效应,是临床开发中的新治疗实体,可用于肾纤维化等慢性肾脏疾病的治疗。Zhou等^[21]以MCs抗体分子 α_8 整合素为靶向分子制备的脂质体-PLGA纳米颗粒可以实现MCs靶向,同时负载地塞米松和卡托普利,可有效改善肾小球系膜区病理改变,缓解炎症和纤维化。Suana等^[23]以Thy1.1细胞表面抗原为靶标制备的脂质体可以靶向MCs,显著减少ECM沉积和MCs增殖,可用于系膜细胞介导的肾小球纤维化等肾病。Fleischmann等^[24]以血管紧张素II受体1型(angiotensin II receptor type 1, AT1r)和系膜表面整合素 $\alpha_v\beta_3$ 为靶点,制备了一种基于两种配体的纳米粒,能够选择性地识别系膜表面成分,并能够可靠地区分系膜部位和可能的非靶点,在肾脏实现高度特异性的MCs靶向。负载了鸟苷环化酶激动剂的纳米粒,能显著抑制转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路,抑制肾纤维化,是治疗肾纤维化等相关CKD的一种有前景的纳米递送系统。

3. pH响应的纳米药物递送系统 pH响应的递送系统主要是基于正常组织和炎症、癌症组织之间存在较大pH梯度,递送系统在到达特定pH值的区域时触发药物释放机制,进而达到靶向治疗的目的。由于受炎症影响,肾纤维化病变区域的pH值呈酸性。药物载体被细胞摄取后可能会被递送到溶酶体内,其内部环境也呈酸性,pH值在4.5~5.5之间^[13]。两种酸性环境都有助于为pH响应的递送系统提供触发的酸性条件,进而释放药物。Lee等^[13]开发了一种由聚乙二醇-聚甲基丙烯酸二异丙氨基乙酯组成的pH敏感型纳米递送系统,其中封装一氧化氮供体二亚硝基铁复合物。研究显示,纳米递送系统在生理条件下(pH 7.4)稳定,但在pH 4.0~6.0时崩解,能够在血液中以稳定的浓度维持24 h,进入纤维化肾脏后抑制肌成纤维细胞活化和I型胶原蛋白产生,显著减少肾纤维化面积(减少70%)。Tan等^[25]将谷胱甘肽修饰的金纳米颗粒和钴离子自组装制备了一种新型的pH响应型药物释放纳米系统。



注: Thy1.1 为 T 淋巴细胞表面的一种抗原; $\alpha_v\beta_3$ 为一种细胞外基质受体; α_8 为整合素受体的一种亚型。

图 2 靶向系膜细胞的递送机制

Fig 2 Delivery mechanism of targeting mesangial cells

研究发现,这种纳米系统特异性积聚于肾近端小管,肾纤维化的酸性环境可以将其分解并释放钴离子,达到定点释放药物的目的,降低了钴离子的细胞毒作用,显著减轻了输尿管梗阻小鼠的肾间质纤维化。此外,Lai等^[26]也制备了上述纳米系统,显示出特异性的肾小管靶向,且体内非特异性的蓄积低,肾脏滞留时间延长。Li等^[27]采用具有肾靶向性的50% N-乙酰化-硫代壳聚糖作为纳米药物载体,通过与钴离子络合得到可以靶向巨蛋白受体和pH响应的双重肾靶向纳米络合物。该纳米粒在生理条件下稳定性极高,在酸性环境中pH依赖性地释放药物,可以显著下调肾小管间质胶原蛋白的表达,减轻肾小管间质纤维化。双重靶向纳米络合物在肾纤维化疾病中的治疗潜力还需进一步研究,但也为后续纳米制剂的开发设计提供了多靶点进行的新思路。

4. 基于植物提取物的纳米制剂治疗肾纤维化 很多从天然植物中提取的活性成分被发现具有治疗肾纤维化的作用,如大黄素、丹参酮II A、绞股酮 XLIX、刺五加苷 B、水飞蓟素、槲皮素等。但单独给药时以上活性成分均表现出生物利用度低,给药后全身非靶向分布的问题,因此在靶器官很难达到治疗浓度,导致治疗效果差。

大黄素是大黄中最重要的活性成分,属于蒽醌类,大黄素灌肠可以调节肠道微生物群和尿毒症毒素水平,降低肠源性尿毒症毒素进入体循环,减轻全身炎症反应,减缓肾脏损伤和纤维化。然而大黄素水溶性差、生物利用度低、结肠灌洗时间有限、结肠黏附不充分,导致大黄素灌肠调节肠道微生物生态效果不理想。Lu等^[28]制备了大黄素纳米粒用于5/6肾切除雄性大鼠结肠灌洗,发现大黄素纳米粒通过调节肠道微生物群来减轻肾功能障碍和肾小管间质纤维化。此外,大黄素水溶性差也限制它的口服使用。Xu等^[29]开发了一种基于口服脱氧胆酸-壳聚糖包被脂质体和原位结肠凝胶的大黄素创新联合治疗策略,提高了大黄素的口服生物利用度,使肠道微生物群恢复正常,增强了大黄素对肾纤维化的治疗作用。Huang等^[30]研制了一种大黄素自乳化给药系统,发现其对纤维连接蛋白、转化生长因子1和细胞间黏附分子1的抑制作用更强,提高了大黄素的口服吸收和肾纤维化抑制作用。

转化生长因子(transforming growth factors, TGF)- β_1 丹参酮II A 还可通过减少白细胞共同抗原和胶原蛋白I阳性纤维细胞的早期肾脏募集、降低TGF- β_1 和单核细胞趋化蛋白-1等纤维细胞化学引诱剂的肾脏表达来减轻肾纤维化^[31]。因此,丹参酮II A在肾脏抗纤维化治疗中有很大潜力,但由于其水溶性差,丹参酮II A的临床应用受到限制。目前,基于壳聚糖、PLGA和介孔二氧化硅的丹参酮II A纳米递送系统已在其他疾病中进行了研究。Sun等^[32]开发了一种大黄素和丹参酮II A纳米微粒共给药系统显著改善了单侧输尿管梗阻大鼠的肾纤维化,为口服联合治疗肾纤维化提供一种有效的策略。

绞股蓝皂苷(gypenoside, Gyp)是从绞股蓝中提取的达

玛烷皂苷,已经鉴定出140多种类型,Gyp XLIX是活性成分之一。研究发现Gyp XLIX可抑制肾纤维化,但由于Gyp XLIX的水溶性低、生物利用度低以及分子量大,体内吸收存在很大障碍,因此直接给药时疗效并不理想^[33]。Liu等^[33]通过纳米沉淀法制备了PLGA-Gyp XLIX核壳纳米粒,发现120 nm左右的PLGA纳米颗粒可以靶向纤维化肾脏。与Gyp XLIX相比,PLGA-Gyp XLIX纳米粒可显著减少胶原蛋白沉积和肾小管坏死,显示出更好的抗纤维化效果。

三、总结与展望

目前已有多项研究针对TGF- β_1 信号通路进行抗纤维化研究,其中植物提取物是一个研究重点。但部分植物提取物水溶性差,在体内非靶向分布,极大限制了药物开发,并且药物递送到肾脏的过程十分复杂,导致肾纤维化在临床上尚无有效治疗药物。纳米递送系统能够提高水溶性差的药物的口服生物利用度,降低全身给药的不良反应。肾纤维化的治疗中纳米递送系统在体内的靶向性是一个研究焦点。目前多项研究已通过巨蛋白介导的重吸收来实现肾小管靶向,能有效减缓肾小管间质纤维化。部分研究开始把焦点关注到MCs对肾小球纤维化的影响,并进行了相关靶向性探索,发现针对MCs进行靶向递送治疗药物可以有效缓解肾小球纤维化。基于pH响应的纳米递送系统有着定点释放药物的巨大优势,增强了药物的靶向选择性和疗效,减少药物在血液中的释放,从而减少血液循环带来的全身不良反应影响。此外,有研究显示与pH不敏感的纳米制剂相比,pH敏感的纳米制剂在体内外的抗纤维化作用更加显著^[13]。目前多数研究显示,与非靶向制剂相比,靶向纳米制剂可以增加药物在目标区域的浓度与细胞摄取量,提高抗纤维化疗效。但与健康肾脏相比,纤维化肾脏中纳米制剂摄取减少,可能是由于阻碍药物渗透的ECM过度沉积^[13]。因此,针对肾纤维化ECM沉积形成的物理屏障,设计开发具有ECM良好渗透性的药物递送系统是提高药物治疗肾纤维化疗效的一个关键因素。

利益冲突 所有作者均声明没有利益冲突

参 考 文 献

- [1] Djurdjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 65: 16-36. DOI: 10.1016/j.mam.2018.06.002.
- [2] Jankowski J, Floege J, Fliser D, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease: pathophysiological insights and therapeutic options[J]. *Circulation*, 2021, 143(11): 1157-1172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
- [3] van Asbeck AH, Dieker J, Boswinkel M, et al. Kidney-targeted therapies: a quantitative perspective[J]. *J Control Release*, 2020, 328: 762-775. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.09.022.
- [4] Baues M, Dasgupta A, Ehling J, et al. Fibrosis imaging: Current concepts and future directions[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2017, 121: 9-26. DOI: 10.1016/j.addr.2017.10.013.
- [5] Zhu XY, Zou XY, Mukherjee R, et al. Targeted imaging of renal fibrosis using antibody-conjugated gold nanoparticles in renal artery

- stenosis[J]. *Invest Radiol*, 2018, 53(10): 623-628. DOI: [10.1097/RLI.0000000000000476](https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000476).
- [6] Shirai T, Kohara H, Tabata Y. Inflammation imaging by silica nanoparticles with antibodies orientedly immobilized[J]. *J Drug Target*, 2012, 20(6): 535-543. DOI: [10.3109/1061186X.2012.693500](https://doi.org/10.3109/1061186X.2012.693500).
- [7] Cheng ZY, Limbu MH, Wang Z, et al. MMP-2 and 9 in chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(4): 776. DOI: [10.3390/ijms18040776](https://doi.org/10.3390/ijms18040776).
- [8] Yu XA, Hu YT, Zhang Y, et al. Integrating the polydopamine nanosphere/aptamers nanoplatform with a DNase-I-assisted recycling amplification strategy for simultaneous detection of MMP-9 and MMP-2 during renal interstitial fibrosis[J]. *ACS Sens*, 2020, 5(4): 1119-1125. DOI: [10.1021/acssensors.0c00058](https://doi.org/10.1021/acssensors.0c00058).
- [9] Bakdash K, Schramm KM, Annam A, et al. Complications of percutaneous renal biopsy[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36(2): 97-103. DOI: [10.1055/s-0039-1688422](https://doi.org/10.1055/s-0039-1688422).
- [10] Chen PS, Li YP, Ni HF. Morphology and evaluation of renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 17-36. DOI: [10.1007/978-981-13-8871-2_2](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_2).
- [11] Berchtold L, Friedli I, Vallée JP, et al. Diagnosis and assessment of renal fibrosis: the state of the art[J]. *Swiss Med Wkly*, 2017, 147: w14442. DOI: [10.4414/sm.w.2017.14442](https://doi.org/10.4414/sm.w.2017.14442).
- [12] Oroojalian F, Charbgoof F, Hashemi M, et al. Recent advances in nanotechnology-based drug delivery systems for the kidney[J]. *J Control Release*, 2020, 321: 442-462. DOI: [10.1016/j.jconrel.2020.02.027](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.02.027).
- [13] Lee TY, Lu HH, Cheng HT, et al. Delivery of nitric oxide with a pH-responsive nanocarrier for the treatment of renal fibrosis[J]. *J Control Release*, 2023, 354: 417-428. DOI: [10.1016/j.jconrel.2022.12.059](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.12.059).
- [14] Oroojalian F, Rezayan AH, Shier WT, et al. Megalin-targeted enhanced transfection efficiency in cultured human HK-2 renal tubular proximal cells using aminoglycoside-carboxyalkyl-polyethylenimine-containing nanoplexes[J]. *Int J Pharm*, 2017, 523(1): 102-120. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2017.03.024](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.03.024).
- [15] Oroojalian F, Rezayan AH, Mehrnejad F, et al. Efficient megalin targeted delivery to renal proximal tubular cells mediated by modified-polymyxin B-polyethylenimine based nano-gene-carriers[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 79: 770-782. DOI: [10.1016/j.msec.2017.05.068](https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.068).
- [16] Geng XR, Zhang MB, Lai XD, et al. Small-sized cationic miRi-PC-NPs selectively target the kidneys for high-efficiency antifibrosis treatment[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(21): e1800558. DOI: [10.1002/adhm.201800558](https://doi.org/10.1002/adhm.201800558).
- [17] Sun HH, Shi K, Zuo BJ, et al. Kidney-targeted drug delivery system based on metformin-grafted chitosan for renal fibrosis therapy[J]. *Mol Pharm*, 2022, 19(9): 3075-3084. DOI: [10.1021/acs.molpharmaceut.1c00827](https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.1c00827).
- [18] Zhao JH. Mesangial cells and renal fibrosis[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 165-194. DOI: [10.1007/978-981-13-8871-2_9](https://doi.org/10.1007/978-981-13-8871-2_9).
- [19] Chen Z, Peng HS, Zhang CM. Advances in kidney-targeted drug delivery systems[J]. *Int J Pharm*, 2020, 587: 119679. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119679](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119679).
- [20] Choi CH, Zuckerman JE, Webster P, et al. Targeting kidney mesangium by nanoparticles of defined size[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(16): 6656-6661. DOI: [10.1073/pnas.1103573108](https://doi.org/10.1073/pnas.1103573108).
- [21] Zhou LT, Ye ZY, Zhang E, et al. Co-delivery of dexamethasone and captopril by $\alpha 8$ integrin antibodies modified liposome-PLGA nanoparticle hybrids for targeted anti-inflammatory/anti-fibrosis therapy of glomerulonephritis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1531-1547. DOI: [10.2147/IJN.S347164](https://doi.org/10.2147/IJN.S347164).
- [22] Zuckerman JE, Gale A, Wu PW, et al. siRNA delivery to the glomerular mesangium using polycationic cyclodextrin nanoparticles containing siRNA[J]. *Nucleic Acid Ther*, 2015, 25(2): 53-64. DOI: [10.1089/nat.2014.0505](https://doi.org/10.1089/nat.2014.0505).
- [23] Suana AJ, Tuffin G, Frey BM, et al. Single application of low-dose mycophenolate mofetil-OX7-immunoliposomes ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2011, 337(2): 411-422. DOI: [10.1124/jpet.110.176222](https://doi.org/10.1124/jpet.110.176222).
- [24] Fleischmann D, Harloff M, Maslanka Figueroa S, et al. Targeted delivery of soluble guanylate cyclase (sGC) activator cinaciguat to renal mesangial cells via virus-Mimetic nanoparticles potentiates Anti-Fibrotic effects by cGMP-Mediated suppression of the TGF- β pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2557. DOI: [10.3390/ijms22052557](https://doi.org/10.3390/ijms22052557).
- [25] Tan LS, Lai XD, Zhang MB, et al. A stimuli-responsive drug release nanoplatform for kidney-specific anti-fibrosis treatment[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(4): 1554-1564. DOI: [10.1039/c8bm01297k](https://doi.org/10.1039/c8bm01297k).
- [26] Lai XD, Geng XR, Tan LS, et al. A pH-responsive system based on fluorescence enhanced gold nanoparticles for renal targeting drug delivery and fibrosis therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5613-5627. DOI: [10.2147/IJN.S260069](https://doi.org/10.2147/IJN.S260069).
- [27] Li M, Tan LS, Tang LF, et al. Hydrosoluble 50% N-acetylation-thiolated chitosan complex with cobalt as a pH-responsive renal fibrosis targeting drugs[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2016, 27(10): 972-985. DOI: [10.1080/09205063.2016.1175405](https://doi.org/10.1080/09205063.2016.1175405).
- [28] Lu ZY, Ji CL, Luo XW, et al. Nanoparticle-mediated delivery of emodin via colonic irrigation attenuates renal injury in 5/6 nephrectomized rats[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 606227. DOI: [10.3389/fphar.2020.606227](https://doi.org/10.3389/fphar.2020.606227).
- [29] Xu ZS, Hou Y, Sun J, et al. Deoxycholic acid-chitosan coated liposomes combined with *in situ* colonic gel enhances renal fibrosis therapy of emodin[J]. *Phytomedicine*, 2022, 101: 154110. DOI: [10.1016/j.phymed.2022.154110](https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154110).
- [30] Huang JN, Gong WY, Chen ZQ, et al. Emodin self-emulsifying platform ameliorates the expression of FN, ICAM-1 and TGF- $\beta 1$ in AGEs-induced glomerular mesangial cells by promoting absorption[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 99: 128-136. DOI: [10.1016/j.ejps.2016.12.012](https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.12.012).
- [31] Zhang LZ, Yang F. Tanshinone IIA improves diabetes-induced renal fibrosis by regulating the miR-34-5p/Notch1 axis[J]. *Food Sci Nutr*, 2022, 10(11): 4019-4040. DOI: [10.1002/fsn3.2998](https://doi.org/10.1002/fsn3.2998).
- [32] Sun J, Xu ZS, Hou Y, et al. Hierarchically structured microcapsules for oral delivery of emodin and tanshinone IIA to treat renal fibrosis[J]. *Int J Pharm*, 2022, 616: 121490. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2022.121490](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121490).
- [33] Liu QX, Chen XH, Kan M, et al. Gypenoside XLIX loaded nanoparticles targeting therapy for renal fibrosis and its mechanism[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174501. DOI: [10.1016/j.ejphar.2021.174501](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174501).