

自消解脂质纳米粒在mRNA递送中的设计策略与研究进展

王卓群*, 周心雨*, 孙悦, 刘晏娜#

山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院(药物研究所), 山东 济南

收稿日期: 2026年5月16日; 录用日期: 2026年6月9日; 发布日期: 2026年6月18日

摘要

脂质纳米粒(Lipid nanoparticles, LNPs)是目前最成熟且应用最广泛的非病毒mRNA递送载体,但其仍存在体内代谢缓慢、长期蓄积及潜在慢性毒性等问题,限制了进一步应用。自消解LNPs通过在脂质骨架中引入可降解化学键及级联断裂结构,使载体可在胞内还原及酶促等微环境条件下发生程序化自发降解,体现出“以降解行为反向调控递送性能”的设计理念,从而优化其递送效率与生物相容性。本文从脂质消解化学机制出发,结合脂质类型差异,对自消解LNPs体系进行分类综述,并总结其在mRNA递送中的研究进展。尽管该策略已展现出显著优势,但目前仍面临若干制约临床转化的关键问题,包括:缺乏兼具高特异性与时序可控性的降解键设计原则,降解动力学与递送效率之间尚未建立明确的定量关联模型,以及大动物模型中系统性安全性与长期代谢数据仍相对不足。未来有望结合多重响应设计、高通量筛选与人工智能方法,构建可预测、可编程的递送体系,推动其在精准基因治疗及个体化医学中的应用。

关键词

自消解脂质, 脂质纳米粒, mRNA递送, 应用进展

Design Strategies and Recent Advances in Self-Immolative Lipid Nanoparticles for mRNA Delivery

Zhuoqun Wang*, Xinyu Zhou*, Yue Sun, Yanna Liu#

School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan Shandong

Received: May 16, 2026; accepted: June 9, 2026; published: June 18, 2026

*共同一作。

#通讯作者。

文章引用: 王卓群, 周心雨, 孙悦, 刘晏娜. 自消解脂质纳米粒在 mRNA 递送中的设计策略与研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1223-1232. DOI: 10.12677/acm.2026.1662330

Abstract

Lipid nanoparticles (LNPs) are currently the most mature and widely used non-viral carriers for mRNA delivery. However, their slow *in vivo* biodegradation, long-term tissue accumulation, and potential chronic toxicity remain major limitations for further clinical translation. To address these issues, self-immolative LNPs have been developed by incorporating cleavable chemical bonds and cascade-degradable architectures into lipid backbones, enabling programmed disassembly under intracellular reductive and enzymatic microenvironments. This strategy embodies a design concept of “inverse regulation of delivery performance via programmed degradation”, thereby simultaneously optimizing delivery efficiency and biocompatibility. This review classifies self-degradable lipid nanoparticles (LNPs) according to the chemical mechanisms underlying lipid degradation and variations in lipid components, and summarizes recent advances in their application for mRNA delivery. Although this strategy has demonstrated considerable promise, several critical challenges continue to hinder its clinical translation, including the lack of design principles for degradable linkages that combine high specificity with temporally controlled degradation, the absence of robust quantitative models correlating degradation kinetics with delivery performance, and the limited systemic safety and long-term metabolic data available from large-animal studies. Future efforts are expected to integrate multi-responsive molecular design, high-throughput screening, and artificial intelligence-assisted optimization to enable predictable and programmable delivery systems, thereby advancing their translation in precision gene therapy and personalized medicine.

Keywords

Self-Immolative Lipids, Lipid Nanoparticles, mRNA Delivery, Application Advances

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

mRNA 是当前应用前景最广阔的生物药物形式之一,尤其是在 Moderna 和 Pfizer 开发的新冠 mRNA 疫苗取得临床成功之后,这一技术路线的可行性与转化潜力得到了充分验证[1][2]。由此, mRNA 技术为癌症、传染病、罕见疾病和自身免疫性疾病等领域的疫苗开发,以及基因编辑、蛋白质替代疗法和细胞工程等前沿应用,带来了革命性的机遇[3]-[6]。然而, mRNA 作为一种对酶敏感、亲水性强且带负电荷的大分子,极易在体内被核酸酶降解,同时难以跨越细胞膜屏障,因而其向细胞质的高效递送仍面临显著挑战[7]-[10]。因此,开发安全、高效的 mRNA 递送系统,是推动 mRNA 药物实现广泛临床应用的关键前提。

目前 mRNA 递送载体主要有病毒类载体和非病毒载体两大类,病毒载体虽然具备较高的递送效率,但存在免疫原性高以及潜在的插入突变风险等问题,限制其进一步临床应用[11][12]。基于此,开发兼具高安全性与高递送效率的非病毒类载体已成为该领域的重要研究方向。

在众多非病毒体系中,脂质纳米粒(Lipid nanoparticles, LNPs)是目前研究最为深入、临床转化最为广泛的 mRNA 递送载体,已在 mRNA 疫苗的开发、癌症治疗、组织修复与再生等多个领域中展现巨大的应用潜力[1][13]-[15]。LNPs 通常由可电离脂质、磷脂、胆固醇及聚乙二醇化脂质组成,各部分功能明确且相互支撑[16][17]。磷脂参与构建脂质双层结构,提升膜的稳定性与流动性。胆固醇稳定脂双层,改善循环半衰期。聚乙二醇(Polyethylene glycol, PEG)化脂质则可抑制 LNPs 聚集,并通过减轻免疫系统识别

和清除机制来延长 LNP 体内循环时间[17]。可电离脂质在酸性环境下可质子化, 携带正电荷并与 mRNA 形成稳定复合体, 是 LNPs 中最核心的组成部分, 也是实现高效核酸递送的关键因素[6] [17]。

尽管 LNPs 已实现临床突破, 但其在体内降解缓慢, 易导致长期蓄积及潜在的炎症反应, 从而在一定程度上制约其在需反复给药或长期用药的疾病治疗领域中的进一步应用[18] [19]。因此, 围绕 LNPs 中脂质成分, 尤其是可电离脂质进行结构优化, 通过引入可降解位点和可断裂化学键, 从分子层面上解决积蓄蓄毒等问题, 进而构建兼具高效递送、快速降解和高生物相容性的新型 LNPs, 已成为新一代脂质纳米载体的重要研发方向。

2. 自消解 LNPs 的设计与研究进展

2.1. 自消解 LNPs 的设计演进

为开发更安全高效的 LNPs 载体, 研究者从可电离脂质的骨架结构出发, 引入可水解化学键以赋予其体内降解潜力。早期广泛应用的可电离脂质 DLin-MC3-DMA (图 1(a))虽并非以“可降解”为初衷进行分子设计, 但其骨架中包含的酯键在体内脂肪酶及水相环境下具备一定的降解潜力[20], 因此可被归入单酯键水解型可电离脂质的范畴。然而, 该类结构酯键数量有限且位于相对受限的空间环境中, 导致其体内降解过程较为缓慢, 同时在 mRNA 递送效率方面仍存在一定局限[18] [21]。

随后, SM-102 (图 1(b))在分子结构上引入了更多酯键并采用支化疏水尾部。支化结构赋予分子更明显的圆锥形构型, 有利于与内体膜相互作用并促进内体逃逸, 从而显著提升 mRNA 递送效率[22]。然而, 已有研究表明, 支化尾部带来的空间位阻可能在一定程度上限制酯酶对酯键的水解, 使其降解过程并未随酯键数量增加而显著加快[22]。此外, SM-102 在体内仍表现出注射部位滞留及炎症因子上调等现象, 提示单纯依赖酯键水解难以从根本上解决可电离脂质的体内蓄积问题[23] [24]。这一阶段的结构特征表明, 单一酯键的引入主要改善了递送相关的膜相互作用行为, 而对体内降解动力学的调控仍较为有限。

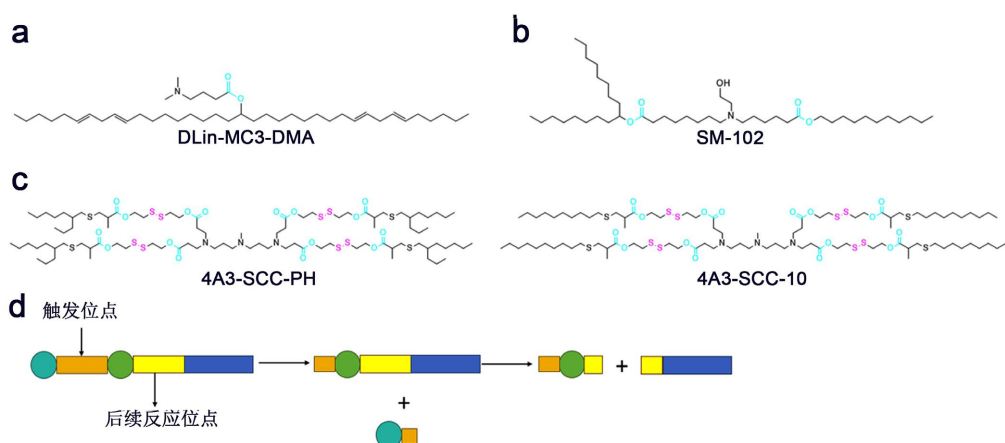


Figure 1. Structures of DLin-MC3-DMA (a), SM-102 (b), 4A3-SCC-PH and 4A3-SCC-10 (c), and schematic diagram of the degradation mechanism of self-immolative lipids (d)

图 1. DLin-MC3-DMA (a)、SM-102 (b)、4A3-SCC-PH 和 4A3-SCC-10 (c)的结构, 以及自消解脂质降解机制示意图(d)

因此, 研究者进一步在可电离脂质骨架中协同引入酯键与其他可响应化学基团(如二硫键、缩醛键等), 构建多重响应型可降解脂质体系。例如, Chen 等人在可电离脂质骨架中同时引入酯键与二硫键, 构建并筛选了 96 种新型可电离脂质, 其中两种脂质(4A3-SCC-PH 和 4A3-SCC-10, 图 1(c))表现出最优递送性能[25]。在静脉给药条件下, 相较于 DLin-MC3-DMA, 由上述脂质构建的 LNPs 在肝脏 mRNA

表达水平上表现出显著提升[25]。尽管双响应体系在递送效率上有所增强,其体内分布仍主要局限于肝脏组织,难以实现对肝外组织的有效递送。更重要的是,此类脂质的降解过程对特定生理微环境具有较强依赖性;在缺乏匹配触发条件时,双响应位点难以协同激活,可能导致降解延迟,甚至带来潜在的蓄积风险。

基于此,研究者进一步提出“触发后级联解体”的设计策略,即在可电离脂质骨架中引入特定触发位点,使其在单一刺激作用下发生初始断裂,并自发引发后续分子级联反应,实现脂质整体结构解体(图1(d))。由此发展出自消解可电离脂质,并构建出以此为核心的自消解LNP,不仅保留了传统LNP的高效递送能力,还通过结构内嵌的自发降解机制显著提升了生物安全性。

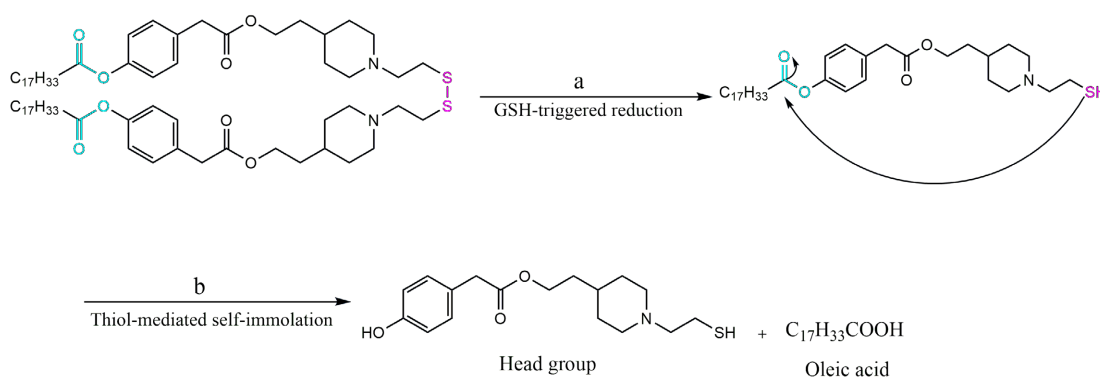
2.2. 自消解LNP的分类与应用

根据赋予自消解功能的脂质组分不同,现有自消解LNP可主要分为两大类。第一类为基于自消解可电离脂质构建的LNP。该策略通过在可电离脂质的分子骨架中引入可降解化学键,使脂质在特定生理刺激下发生结构断裂并触发后续级联解体。根据触发机制的不同,此类体系主要可分为二硫键断裂触发型和酯键断裂触发型。此外,研究者将可降解结构单元引入辅助脂质(如PEG-脂质、磷脂或胆固醇衍生物)中,发展出第二类自消解LNP——含自消解辅助脂质的LNP。该类体系通过辅助脂质的断裂或脱落,改变LNP的整体结构稳定性,从而间接促进颗粒解体与体内清除。下文将分别围绕两类体系,系统阐述其降解触发机制及在mRNA递送中的应用研究进展。

2.2.1. 基于自消解可电离脂质构建的LNP的降解机制及应用

(1) 二硫键断裂触发自消解

二硫键断裂触发是最早被用于构建自消解LNP的策略之一。以ssPalmO-Phe(SS-Cleavable pH-activated lipid-like material with oleic acid scaffold and phenyl ether self-degradable linker)为例,其核心脂质ssPalmO-Phe由含二硫键可切割、pH响应激活的脂质类材料(ssPalms)逐步优化而来。首先,在ssPalms基础上引入油酸疏水骨架,得到ssPalmO体系;进一步在分子结构中引入苯酯键作为可降解连接子,最终构建形成ssPalmO-Phe可电离脂质[26]。其降解过程遵循典型的“细胞内触发级联断裂”机制(图2):进入细胞质后,在高浓度谷胱甘肽(glutathione, GSH)作用下,二硫键快速断裂生成疏水性的巯基并在LNP内部富集;富集的巯基进一步进攻分子内苯酯键,诱发持续的自催化级联断裂反应,使纳米结构逐步解体,最终降解为头基片段、油酸及氧化型谷胱甘肽(GSSG)[27]。



(a) GSH 还原断裂二硫键,生成疏水性的巯基,并在颗粒内富集;(b) 巯基亲核攻击苯酯键,酯键断裂,脂质分子进一步降解,最终生成头基、油酸。

Figure 2. Schematic illustration of the self-immolative process of ssPalmO-Phe lipids

图2. ssPalmO-Phe 脂质自降解过程的示意图

值得注意的是, 该体系的降解产物油酸具有一定免疫调节作用, 可降低炎症因子水平, 从而在提升递送效率的同时改善生物相容性与安全性[28] [29]。

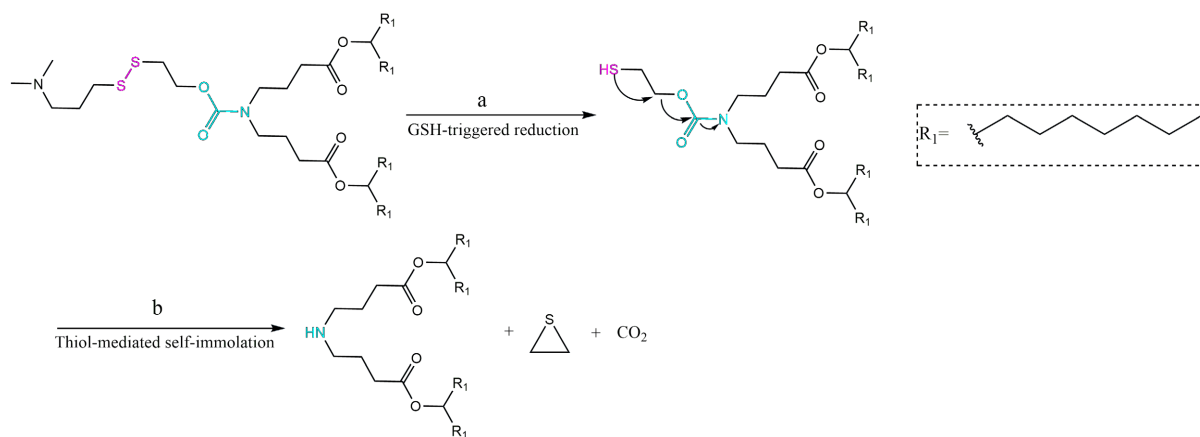
随后, 研究者围绕 ssPalmO-Phe 脂质的自消解机制及其 mRNA 递送性能展开了系统性研究。Tanaka 等人通过高效液相色谱、液相色谱-质谱联用以及细胞内荧光共振能量转移等多种手段, 从分子、纳米颗粒及细胞三个层面验证了 ssPalmO-Phe 脂质在细胞内可发生不可逆、自驱动的降解过程[27]。

Tanaka 等人将 ssPalmO-Phe 可电离脂质与胆固醇等组分共组装形成 ssPalmO-Phe-LNPs, 并系统评估其 mRNA 递送性能[27]。在体外实验中, 该体系可高效递送编码荧光素酶的 mRNA 至包括小鼠肝癌细胞在内的多种细胞系。在体内实验中, 尾静脉注射 ssPalmO-Phe-LNPs 递送的鼠促红细胞生成素(mouse erythropoietin, mEPO) mRNA 后, 可实现肝脏靶向表达, 其表达水平显著高于商业转染试剂 InvivoFectamine 3.0。同时, 该体系展现出良好的重复给药安全性: 在 C57BL/6J 小鼠中一周五次尾静脉注射包载人促红细胞生成素(human erythropoietin, hEPO) mRNA 的 ssPalmO-Phe-LNPs 后, 血药动力学分析表明 hEPO 表达呈瞬时特征且无明显蓄积[27]。

另外, 该体系在基因编辑领域同样表现出良好的应用潜力。研究者利用 ssPalmO-Phe-LNP 共递送 Cas9 mRNA 及靶向小鼠转甲状腺素蛋白(mouse transthyretin, TTR)基因的化学修饰 sgRNA, 通过电泳分析显示约 55%的 TTR 基因组实现成功编辑[27]。

随后, 相关研究进一步拓展了 ssPalmO-Phe-LNPs 的应用边界。Sakurai 等人将其用于人脑毛细血管内皮细胞 mRNA 递送, 显著提高了转染效率, 同时其细胞毒性显著低于商业转染试剂 Lipofectamine Messenger MAX, 为脑部 mRNA 递送提供了安全高效的新策略[30]。

此外, Kawai 等人开发了基于 ssPalmO-Phe 的 mRNA 疫苗体系, 不仅诱导出与传统 LNPs 相当的体液免疫反应, 还显著增强了细胞免疫应答, 并在同源及异源流感病毒模型中提供更强大保护效果[28]。随后, Xu 等人对该类 mRNA-LNPs 疫苗的设计原理、免疫效果及低炎症机制进行了系统总结, 并进一步指出其在长期储存与临床转化方面仍面临挑战[29]。



(a) 在细胞内还原环境中, 二硫键被还原断裂生成巯基; (b) 生成的巯基触发氨基甲酸酯键发生自发级联断裂, 最终形成可进一步代谢的脂质降解产物。

Figure 3. Self-immolative process of SILs lipids

图 3. SILs 脂质的自消解过程

除此之外, 与 ssPalmO-Phe 脂质设计理念相似, Mukthavaram 等人通过在可电离脂质结构中引入自消解化学键(氨基甲酸酯键或硫代氨基甲酸酯键)和酯键, 得到了自消解脂质(Self-immolative lipids, SILs), 并通过液相色谱-质谱联用技术对降解产物进行追踪, 验证了 SILs 脂质的降解机制(图 3) [22]。结果表

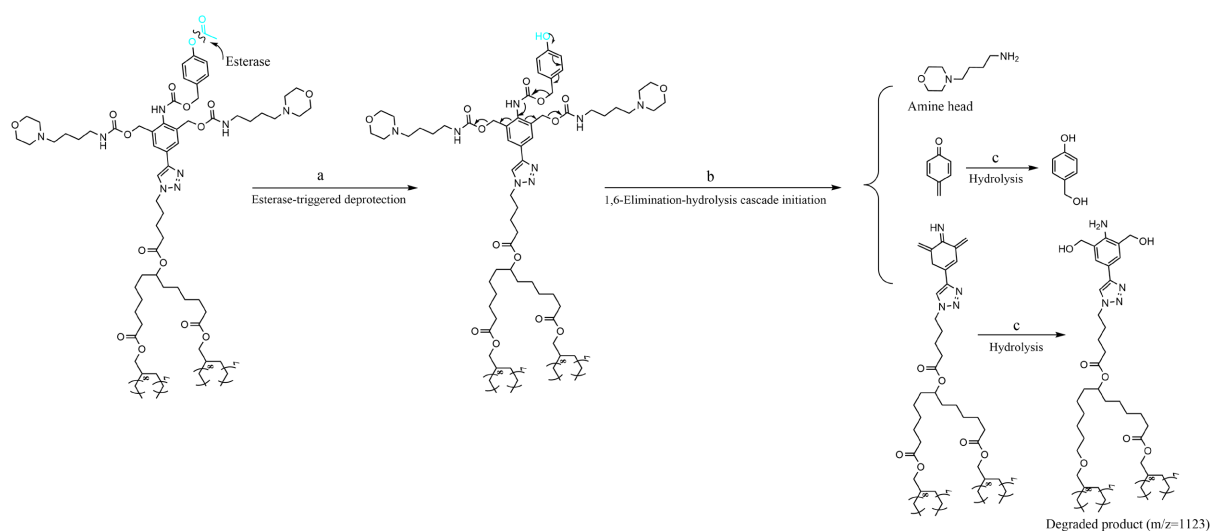
明, 在细胞质环境中, 二硫键首先断裂生成巯基, 随后巯基触发氨基甲酸酯键发生自发性级联断裂, 最终形成可进一步消除或代谢的脂质降解产物[22]。

随后, 研究者分别在体内外水平系统评估了由 SILs 脂质、二硬脂酰磷脂酰胆碱、胆固醇及聚乙二醇修饰的二肉豆蔻酰甘油(1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethyleneglycol, PEG-DMG)组分构建的 SILs-LNPs 的应用潜力。体外实验结果表明, SILs-LNPs 在包括人肝癌细胞在内的多种细胞系中均表现出优异的 mRNA 递送效率。体内实验结果进一步显示, 在 BALB/c 小鼠模型中, 加载编码 hEPO mRNA 的 SILs-LNPs 实现了显著高于 ssPalmO-Phe-LNPs 的蛋白表达水平[22]。

(2) 酯键断裂触发自消解

自消解 LNP 的另一类代表是由酯键断裂触发的自消解体系。该类 LNP 在可电离脂质的结构设计中, 首先借鉴了 Chen 等人提出的设计理念: 理想的可电离脂质应由可电离胺头基、疏水脂尾以及可生物降解的连接单元构成[25]。在此基础上, 进一步结合 Zhang 等人的研究结论——含酚酯结构的可电离脂质更易被酯酶催化水解, 从而有利于触发后续结构解离反应[31], 研究者在分子骨架中引入酚酯结构, 构建出模块清晰、在酯键断裂后能够级联触发自消解过程的脂质分子, 进而发展出一类由酯键断裂触发的自消解 LNP。

基于上述设计思路, Dong 等人以不同生理信号(如过氧化氢、谷胱甘肽和酯酶)为响应触发因素, 分别构建了结构差异化的可降解连接单元, 并与多种胺头基及疏水脂尾进行模块化组合, 系统开发出 128 种刺激响应性双价可电离脂质(stimuli-responsive bivalent ionizable lipids, srBiv iLPs) [6]。研究者以酯酶响应型双价可电离脂质为代表, 对其降解机制进行了验证(图 4)。结果表明, 在酯酶存在条件下, 分子中的酚酯键首先断裂, 继而触发 1,6-消除反应与连续水解过程, 释放中间体; 该中间体进一步水解, 最终生成胺头基和降解产物。通过对降解过程进行动态追踪发现, 酯酶($10 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$)可快速且高效地去除保护基, 去保护效率超过 95%, 随后生成苯胺中间体, 并在 30 min 内产生少量降解产物($m/z = 1123$) [6]。进一步研究表明, srBiv iLPs 在 PBS 缓冲液和细胞培养基中均具有较高稳定性(24 h 内降解率低于 10%); 然而, 在触发条件下, 其可迅速发生去保护反应, 并进一步缓慢水解, 最终实现胺头基的完全释放。



(a) 在酯酶催化下, 酚酯键发生断裂; (b) 随后触发 1,6-消除反应及连续水解过程, 生成胺头基, 并形成醌甲和苯胺中间体; (c) 上述中间体进一步缓慢水解, 最终形成降解产物。

Figure 4. Schematic diagram of the self-immolative process of esterase-responsive dimeric ionizable lipids

图 4. 酯酶响应型双价可电离脂质的自消解过程示意图

值得注意的是, 降解过程中产生的酰甲基化物可提高细胞内活性氧水平, 进而激活先天免疫并增强 T 细胞应答, 促进大量抗原特异性 T 细胞向肿瘤组织浸润, 同时招募自然杀伤细胞等先天免疫细胞, 协同调动先天与获得性免疫反应, 从而有效抑制肿瘤生长[6]。

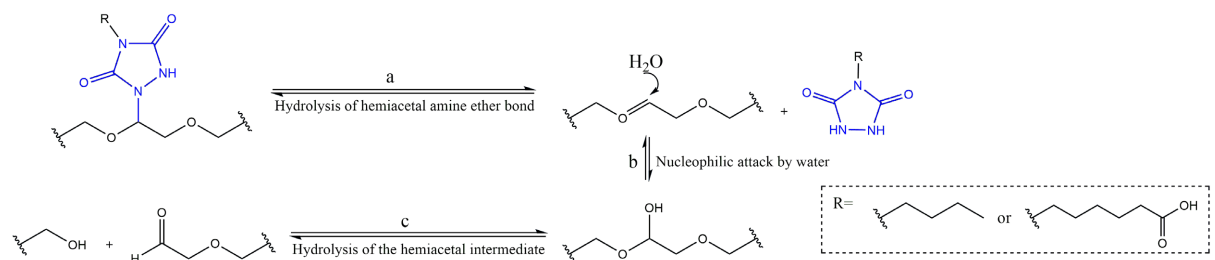
研究者将不同响应类型的 srBiv iLPs 与其他辅助脂质组分共同组装, 制备出相应的刺激响应性双价脂质纳米粒(srBiv-LNPs), 并用于递送编码增强型绿色荧光蛋白(EGFP)的 mRNA。在与 DC2.4 细胞共孵育 24 h 后发现, 在所有响应类型中, 酯酶响应型表现出最高的 EGFP 表达, 而其他类型的 srBiv-LNPs 转染效率相对较低[6]。

进一步的体内实验表明, 皮下注射包载荧光素酶 mRNA 的 srBiv-LNPs 后, 仅酯酶响应型双价 LNP 能够产生强且持久的荧光素酶表达。在此基础上, 研究者利用该酯酶响应型双价脂质纳米粒包载编码肿瘤抗原卵清蛋白(OVA)的 mRNA, 构建了酯酶响应型双价可电离脂质 mRNA 疫苗[6]。

在 C57BL/6 小鼠 B16-OVA 黑色素瘤同系移植模型中, 该疫苗可显著抑制肿瘤生长并延长荷瘤小鼠的生存期。将该疫苗与抗 PD-1 抗体联合用于黑色素瘤肺转移模型时, 肺部转移灶数量显著减少, 荷瘤小鼠的生存期得到进一步延长[6]。

2.2.2. 基于自消解辅助脂质构建的 LNPs 的降解机制及应用

为进一步解决传统 PEG 化脂质不可降解、易引发体内蓄积等问题, 研究者亦开始将“自消解”设计理念拓展至 LNPs 的辅助脂质组分。Golba 等人开发了一种基于 1,2,4-三唑啉-3,5-二酮(1,2,4-triazoline-3,5-diones, TAD)的 PEG 化脂质修饰方法[32]。该策略利用 TAD 在绿色光照条件下可与 PEG 主链 C-H 键发生选择性加成反应的特性, 在 PEG 骨架中引入可水解的半缩醛胺醚键, 从而赋予 PEG 链段可降解能力, 实现 LNPs 中 PEG 组分的“程序化去除”。



(a) 在水相环境中, 半缩醛胺醚键首先发生水解反应, 伴随尿唑基团离去; (b) 随后, 残余结构受到水分子的亲核进攻, 形成半缩醛中间体; (c) 该半缩醛中间体进一步水解, 最终生成相应的醇类与醛类产物

Figure 5. Schematic diagram of the self-immolative process of PEGylated lipids modified with TAD derivatives
图 5. 经 TAD 衍生物修饰的 PEG 化脂质的自消解过程示意图

研究者以分子量为 2 kDa 的聚乙二醇为模型底物, 在其末端经叔丁基保护后, 分别与两种 TAD 衍生物——丁基取代 TAD 和己酸取代 TAD——进行偶联, 得到丁基 TAD 修饰 PEG 与己酸 TAD 修饰 PEG。将其与水溶液共孵育, 并结合排阻色谱和 ¹H NMR 分析, 验证了其在水环境中的降解路径: 半缩醛胺醚键首先发生水解, 尿唑基团离去, 随后残余结构被水分子进攻形成半缩醛中间体, 最终进一步水解生成醇类与醛类产物(图 5) [32]。

在此基础上, 研究者将 PEG-DMG 分别与上述两种 TAD 衍生物偶联, 制备得到丁基 TAD-PEG-DMG 与己酸 TAD-PEG-DMG, 并与可电离脂质(ALC-0315)、二硬脂酰基磷脂酰胆碱、胆固醇进一步组装成对应的 LNPs (TAD-PEG-DMG-LNPs), 系统评估其在 mRNA 递送中的应用潜力[32]。

体外实验中, 将包载编码 EGFP 的 mRNA 的 TAD-PEG-DMG-LNPs 分别与小鼠结肠腺癌细胞 MC38、小鼠结直肠癌细胞 CT26、小鼠树突状细胞 DC2.4 和人 T 细胞白血病细胞 Jurkat 孵育 24 h, 在 200 ng

mRNA/孔剂量下, 两种 TAD 修饰 PEG-DMG 构建的 LNPs 在所有细胞系中均表现出高于传统不可降解 PEG 脂质 LNPs 的转染效率[32]。体内实验进一步表明, 由丁基 TAD-PEG-DMG 构建的 LNP 与传统 PEG 脂质 LNPs 呈现相似的体内生物分布特征, 主要富集于肝脏和脾脏, 但其转染效率略低于传统 PEG 脂质 LNPs [32]。

3. 结论与展望

自消解 LNPs 作为新一代 mRNA 递送载体设计理念的代表, 通过在脂质骨架中引入可降解化学键及级联断裂结构, 实现了载体在胞内还原、酶促等微环境刺激下的程序化自发降解。该策略在保持高效递送能力的同时, 有望解决传统可电离脂质因体内滞留所引发的累积毒性和免疫原性问题, 使 LNPs 的安全性和可重复给药潜力得到实质性提升。与此同时, 自消解机制的引入也推动 LNPs 的应用从传统的肝脏靶向递送, 进一步拓展至基因编辑、肿瘤免疫治疗等更为复杂的治疗领域。

根据触发机制的不同, 当前自消解 LNPs 主要包括二硫键断裂触发、酯键断裂触发等多种类型。该类设计不仅丰富了 LNPs 载体的结构体系, 更重要的是提出了一种“以降解行为反向调控递送行为”的材料设计范式, 即通过精确编程载体在体内的解体路径, 优化其递送动力学与生物相容性。

尽管自消解 LNPs 已展现出显著优势, 其临床转化仍面临若干亟待系统回答的关键科学问题, 例如:

(1) 如何在自消解可电离脂质中构建对特定生理信号(如胞内酯酶或还原微环境)具有高度选择性响应的降解键, 既避免在血浆环境中被非目标信号(如血浆酯酶)提前触发, 又能实现多个降解位点按照预设时序依次断裂, 从而实现可编程的级联解体过程?

(2) 如何建立能够定量表征“降解速率-mRNA 递送效率”耦合关系的数学模型, 并据此实现对两者匹配区间的预测与反向设计, 从根本上解决降解动力学与递送效率之间长期存在的权衡难题?

(3) 现有研究多基于小鼠模型评估其安全性与药理学表现, 在大动物模型中是否会出现小鼠体系未能揭示的降解产物相关毒性或潜在免疫原性风险, 仍有待进一步系统验证。

未来, 自消解 LNPs 的发展将更加依赖于对降解化学、递送动力学与生物微环境相互作用机制的深入理解, 通过引入多重响应键、精准调控降解路径, 并结合人工智能与高通量筛选等手段, 有望建立“可预测、可编程”的 LNPs 设计体系, 推动其在精准基因治疗和个体化医学中的广泛应用。

基金项目

国家自然科学基金(32301182)。

参考文献

- [1] Baden, L.R., El Sahly, H.M., Essink, B., Kotloff, K., Frey, S., Novak, R., *et al.* (2021) Efficacy and Safety of the Mrna-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, **384**, 403-416. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2035389>
- [2] Polack, F.P., Thomas, S.J., Kitchin, N., Absalon, J., Gurtman, A., Lockhart, S., *et al.* (2020) Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine*, **383**, 2603-2615. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2034577>
- [3] Huang, X., Kong, N., Zhang, X., Cao, Y., Langer, R. and Tao, W. (2022) The Landscape of mRNA Nanomedicine. *Nature Medicine*, **28**, 2273-2287. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02061-1>
- [4] Barbier, A.J., Jiang, A.Y., Zhang, P., Wooster, R. and Anderson, D.G. (2022) The Clinical Progress of mRNA Vaccines and Immunotherapies. *Nature Biotechnology*, **40**, 840-854. <https://doi.org/10.1038/s41587-022-01294-2>
- [5] Chaudhary, N., Weissman, D. and Whitehead, K.A. (2021) mRNA Vaccines for Infectious Diseases: Principles, Delivery and Clinical Translation. *Nature Reviews Drug Discovery*, **20**, 817-838. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00283-5>
- [6] Dong, L., Deng, X., Li, Y., Zhu, X., Shu, M., Chen, J., *et al.* (2024) Stimuli-Responsive mRNA Vaccines to Induce Robust CD8⁺ T Cell Response via Ros-Mediated Innate Immunity Boosting. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 19218-19228. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c04331>

- [7] Qiu, M., Li, Y., Bloomer, H. and Xu, Q. (2021) Developing Biodegradable Lipid Nanoparticles for Intracellular mRNA Delivery and Genome Editing. *Accounts of Chemical Research*, **54**, 4001-4011. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00500>
- [8] Yang, W., Mixich, L., Boonstra, E. and Cabral, H. (2023) Polymer-Based mRNA Delivery Strategies for Advanced Therapies. *Advanced Healthcare Materials*, **12**, Article ID: 2202688. <https://doi.org/10.1002/adhm.202202688>
- [9] Loughrey, D. and Dahlman, J.E. (2021) Non-Liver mRNA Delivery. *Accounts of Chemical Research*, **55**, 13-23. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00601>
- [10] McKinlay, C.J., Vargas, J.R., Blake, T.R., Hardy, J.W., Kanada, M., Contag, C.H., et al. (2017) Charge-Altering Releasable Transporters (CARTs) for the Delivery and Release of mRNA in Living Animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **114**, E448-E456. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614193114>
- [11] Yin, M., Sun, H., Li, Y., Zhang, J., Wang, J., Liang, Y., et al. (2024) Delivery of mRNA Using Biomimetic Vectors: Progress and Challenges. *Small*, **20**, Article ID: 2402715. <https://doi.org/10.1002/smll.202402715>
- [12] Shuai, Q., Zhu, F., Zhao, M. and Yan, Y. (2021) mRNA Delivery via Non-Viral Carriers for Biomedical Applications. *International Journal of Pharmaceutics*, **607**, Article ID: 121020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.121020>
- [13] Xu, S., Hu, Z., Song, F., Xu, Y. and Han, X. (2025) Lipid Nanoparticles: Composition, Formulation, and Application. *Molecular Therapy Methods & Clinical Development*, **33**, Article ID: 101463. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2025.101463>
- [14] Oberli, M.A., Reichmuth, A.M., Dorkin, J.R., Mitchell, M.J., Fenton, O.S., Jaklenec, A., et al. (2016) Lipid Nanoparticle Assisted mRNA Delivery for Potent Cancer Immunotherapy. *Nano Letters*, **17**, 1326-1335. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.6b03329>
- [15] Zhang, T., Qin, J., Zhu, B., Wang, Y., Liu, Q., Fang, J., et al. (2025) Topical VEGF-A mRNA Therapy Promotes Angiogenesis and Accelerates Wound Healing. *Cell Investigation*, **1**, Article ID: 100043. <https://doi.org/10.1016/j.clnves.2025.100043>
- [16] Hald Albertsen, C., Kulkarni, J.A., Witzigmann, D., Lind, M., Petersson, K. and Simonsen, J.B. (2022) The Role of Lipid Components in Lipid Nanoparticles for Vaccines and Gene Therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **188**, Article ID: 114416. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114416>
- [17] Soroudi, S., Jaafari, M.R. and Arabi, L. (2024) Lipid Nanoparticle (LNP) Mediated mRNA Delivery in Cardiovascular Diseases: Advances in Genome Editing and CAR T Cell Therapy. *Journal of Controlled Release*, **372**, 113-140. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.06.023>
- [18] Holland, R., Lam, K., Jeng, S., McClintock, K., Palmer, L., Schreiner, P., et al. (2024) Silicon Ether Ionizable Lipids Enable Potent mRNA Lipid Nanoparticles with Rapid Tissue Clearance. *ACS Nano*, **18**, 10374-10387. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.3c09028>
- [19] Knaggs, K.L.M., Sun, Y., Walz, B.A., Pang, J. and Khan, O.F. (2025) The Role of Excipients in Lipid Nanoparticle Metabolism: Implications for Enhanced Therapeutic Effect. *Therapeutic Delivery*, **16**, 687-700. <https://doi.org/10.1080/20415990.2025.2506977>
- [20] Jörgensen, A.M., Wibel, R. and Bernkop-Schnürch, A. (2023) Biodegradable Cationic and Ionizable Cationic Lipids: A Roadmap for Safer Pharmaceutical Excipients. *Small*, **19**, Article ID: 2206968. <https://doi.org/10.1002/smll.202206968>
- [21] Lindsay, S., Hussain, M., Binici, B. and Perrie, Y. (2025) Exploring the Challenges of Lipid Nanoparticle Development: The *in Vitro*, *in Vivo* Correlation Gap. *Vaccines*, **13**, Article 339. <https://doi.org/10.3390/vaccines13040339>
- [22] Mukthavaram, R., Sagi, A., Hong, H., Recatto, R., Chikamatsu, S., Leu, A., et al. (2025) Design and Evaluation of Biodegradable Self-Immolative Lipids for RNA Delivery. *Advanced Healthcare Materials*, **14**, Article ID: 2501305. <https://doi.org/10.1002/adhm.202501305>
- [23] Lee, Y., Jeong, M., Lee, G., Park, J., Jung, H., Im, S., et al. (2024) Development of Lipid Nanoparticle Formulation for the Repeated Administration of mRNA Therapeutics. *Biomaterials Research*, **28**, Article No. 17. <https://doi.org/10.34133/bmr.0017>
- [24] 李艾宸. 脂质纳米粒载体材料 SM-102 在大鼠体内的药代动力学研究[D]: [硕士学位论文]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [25] Chen, Z., Tian, Y., Yang, J., Wu, F., Liu, S., Cao, W., et al. (2023) Modular Design of Biodegradable Ionizable Lipids for Improved mRNA Delivery and Precise Cancer Metastasis Delineation *in Vivo*. *Journal of the American Chemical Society*, **145**, 24302-24314. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c09143>
- [26] Akita, H. (2020) Development of an SS-Cleavable pH-Activated Lipid-Like Material (SSPALM) as a Nucleic Acid Delivery Device. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, **43**, 1617-1625. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00534>
- [27] Tanaka, H., Takahashi, T., Konishi, M., Takata, N., Gomi, M., Shirane, D., et al. (2020) Self-Degradable Lipid-Like Materials Based on "Hydrolysis Accelerated by the Intra-Particle Enrichment of Reactant (Hyper)" for Messenger RNA Delivery. *Advanced Functional Materials*, **30**, Article ID: 1910575. <https://doi.org/10.1002/adfm.201910575>

- [28] Kawai, A., Shimizu, T., Tanaka, H., Shichinohe, S., Anindita, J., Hirose, M., *et al.* (2025) Low-Inflammatory Lipid Nanoparticle-Based mRNA Vaccine Elicits Protective Immunity against H5N1 Influenza Virus with Reduced Adverse Reactions. *Molecular Therapy*, **33**, 529-547. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2024.12.032>
- [29] Xu, Y., Zhai, G., Yang, D. and Chen, G. (2025) Low-Inflammatory Lipid Nanoparticles Facilitate Safe mRNA Vaccination against Influenza Virus Infection. *Molecular Therapy*, **33**, 430-431. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2025.01.020>
- [30] Sakurai, Y., Watanabe, H., Nishio, K., Hashimoto, K., Harada, A., Gomi, M., *et al.* (2022) pH-Responsive Lipid Nanoparticles Achieve Efficient mRNA Transfection in Brain Capillary Endothelial Cells. *Pharmaceutics*, **14**, Article 1560. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081560>
- [31] Zhang, R., Shao, S., Piao, Y., Xiang, J., Wei, X., Zhang, Z., *et al.* (2023) Esterase-Labile Quaternium Lipidoid Enabling Improved mRNA-LNP Stability and Spleen-Selective mRNA Transfection. *Advanced Materials*, **35**, Article ID: 2303614. <https://doi.org/10.1002/adma.202303614>
- [32] Golba, B., Soete, M., Zhong, Z., Sanders, N., Du Prez, F.E., Houck, H.A., *et al.* (2023) Visible Light Conjugation with Triazolinediones as a Route to Degradable Poly(Ethylene Glycol)-Lipids for mRNA Lipid Nanoparticle Formulation. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202301102. <https://doi.org/10.1002/anie.202301102>