

用于 mRNA 递送的非炎症型脂质纳米颗粒：从设计策略到疾病预防与治疗应用

张 越^{1,2}, 吴学丹^{1,2}, 郭晓雅^{1,2*}, 徐为人^{1,2*}

1. 天津药物研究院有限公司 药物成药性评价与系统转化全国重点实验室, 天津 300301

2. 天津药物研究院有限公司 生物技术研究中心, 天津 300301

摘 要：脂质纳米颗粒（LNP）作为一种高效的非病毒基因递送载体，在自身免疫性疾病、代谢性疾病及遗传性疾病等的治疗中展现出重要应用潜力。当前临床获批的 LNP 制剂通常由可电离脂质、磷脂、胆固醇及聚乙二醇（PEG）脂质 4 种组分构成。然而，上述组分及 LNP 的体内生物学行为易诱发宿主免疫应答，严重制约了药物的安全性与重复给药疗效，是临床转化应用的关键障碍。深入剖析 LNP 递送系统引发机体炎症反应的内在机制，系统阐述可电离脂质分子结构优化、PEG 脂质替代、LNP 表面功能化修饰等多维度非炎症型 LNP 构建策略。在此基础上，进一步梳理非炎症型 LNP 在蛋白质替代疗法、基因编辑、预防性疫苗及肿瘤免疫治疗等领域的研究进展，以期安全、高效的非炎症型 LNP 递送系统的设计与应用提供理论参考。

关键词：脂质纳米颗粒；非炎症型 LNP；免疫原性；炎症调控；可电离脂质

中图分类号：R944 **文献标志码：**A **文章编号：**1674-6376(2026)10-3388-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.10.003

Non-inflammatory LNPs for mRNA delivery: From design strategies to disease prevention and therapeutic applications

ZHANG Yue^{1,2}, WU Xuedan^{1,2}, GUO Xiaoya^{1,2}, XU Weiren^{1,2}

1. State Key Laboratory of Druggability Evaluation and Systematic Translational Medicine, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

2. Biotechnology R&D Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300301, China

Abstract: Lipid nanoparticles (LNP), as efficient non-viral gene delivery vectors, demonstrate significant application potential in the treatment of autoimmune diseases, metabolic diseases, and genetic disorders. Currently approved LNP formulations typically consist of four components: ionizable lipids, phospholipids, cholesterol, and PEG-lipids. However, these components and the *in vivo* biological behavior of LNP tend to induce host immune responses, severely compromising drug safety and the efficacy of repeated dosing, thereby posing a critical barrier to clinical translation. This review delves into the mechanisms underlying LNP-induced inflammatory responses and systematically describes multi-dimensional strategies for constructing non-inflammatory LNP, including structural optimization of ionizable lipids, replacement of PEG-lipids, and surface functionalization of LNP. On this basis, recent advances of non-inflammatory LNP in protein replacement therapy, gene editing, prophylactic vaccines, and cancer immunotherapy are further summarized to provide a theoretical reference for the design and application of safe and efficient non-inflammatory LNP delivery systems.

Key words: lipid nanoparticles; non-inflammatory LNP; immunogenicity; inflammation regulation; ionizable lipids

以莫德纳公司的 mRNA-1273^[1]以及辉瑞与 BioNTech 公司联合开发的 BNT162b2^[2]为代表的新型冠状病毒 mRNA 疫苗的成功上市,极大地推动了

基于 mRNA 的药物研发进程。脂质纳米颗粒(LNP)作为 mRNA 等核酸药物递送的核心载体,相较于腺相关病毒(AAV)等病毒载体,不仅具有更高的安全

收稿日期: 2026-06-05

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(C类)(52503194)

作者简介: 张 越(1999—),女,研究实习员,硕士,研究方向为代谢性疾病基因治疗药物的设计与验证。E-mail: zhangyue@tipr.com.cn

*通信作者: 郭晓雅(1998—),女,助理研究员,博士,研究方向为非病毒靶向基因递送载体及基因药物。E-mail: guoxiaoya@tipr.com.cn

徐为人(1965—),男,研究员,博士,研究方向为代谢性疾病及退行性疾病等的新药发现。E-mail: xuwr@tipr.com.cn

性,还具有制备工艺简便、可规模化生产、重现性良好等突出优势^[3],在疫苗开发^[4]、蛋白质替代治疗^[5]及基因编辑^[6]等生物医学领域展现出广阔的应用前景。目前,基于 LNP 递送系统的癌症疫苗(如 BNT122^[7]、mRNA-4157^[8])、体内嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(CAR-T)药物(如 HN2301^[9])及 CRISPR-Cas9 基因编辑疗法(如 NTLA-2001^[10])均已进入临床试验阶段。然而,现有 LNP 递送系统较强的免疫原性严重制约了其更广泛的临床应用。研究表明,LNP 可以触发细胞内免疫应答^[11],进而削弱 mRNA 的治疗效果。这一免疫原性挑战已在新型冠状病毒肺炎(COVID-19) mRNA 疫苗 sc 注射后的不良反应中得到印证,主要表现为发热、注射部位疼痛等症状^[12]。随着基于 LNP 的疗法在临床中的进一步应用,其所诱发的炎症不良反应导致的器官毒性、过敏反应等问题正引起广泛关注^[13-15];尤其在重复或高剂量给药条件下,易引发局部乃至全身性组织损伤^[16]。同时,对于需要长期治疗的疾病如癌症、遗传性疾病等,累积的炎症毒性会进一步缩小治疗窗口^[17-19]。更为关键的是,在慢性炎症或纤维化疾病背景下,LNP 触发的炎症反应可能进一步加剧原有病理进程^[20]。因此,开发非炎症型 LNP 递送

系统,以减少不良反应并提高疗效,已成为该领域亟待解决的核心问题。

针对 LNP 递送系统诱发的炎症反应,目前已有多种调控策略被提出^[21-23]。为系统梳理非炎症型 LNP 的研究进展,明确其设计思路与应用前景,本综述从以下 3 个方面展开论述(图 1):首先,深入阐述 LNP 递送系统进入机体后触发免疫系统识别、激活炎症信号通路并引发炎症应答的分子机制,明确 LNP 致炎的核心靶点与关键调控环节;其次,系统总结当前非炎症型 LNP 的设计策略,重点关注主要诱发炎症反应的可电离脂质与 PEG 脂质的结构优化,以及抗炎药物共递送、LNP 表面功能化修饰等多维缓解策略;最后,聚焦非炎症型 LNP 在蛋白质替代疗法、基因编辑疗法、预防性疫苗及肿瘤免疫治疗等领域的最新应用研究进展,对未来的研究方向提出展望,以期为非炎症 LNP 递送系统的研发与优化提供理论依据与技术支撑。

1 LNP 引发免疫识别与炎症反应的机制

LNP 引发的免疫识别与过度炎症激活是制约 mRNA 疫苗或药物长期安全应用的关键瓶颈^[24],也是非炎症 LNP 精准设计需要攻克的核心科学问题。LNP 在体内诱发的炎症应答并非单一机制介导,而

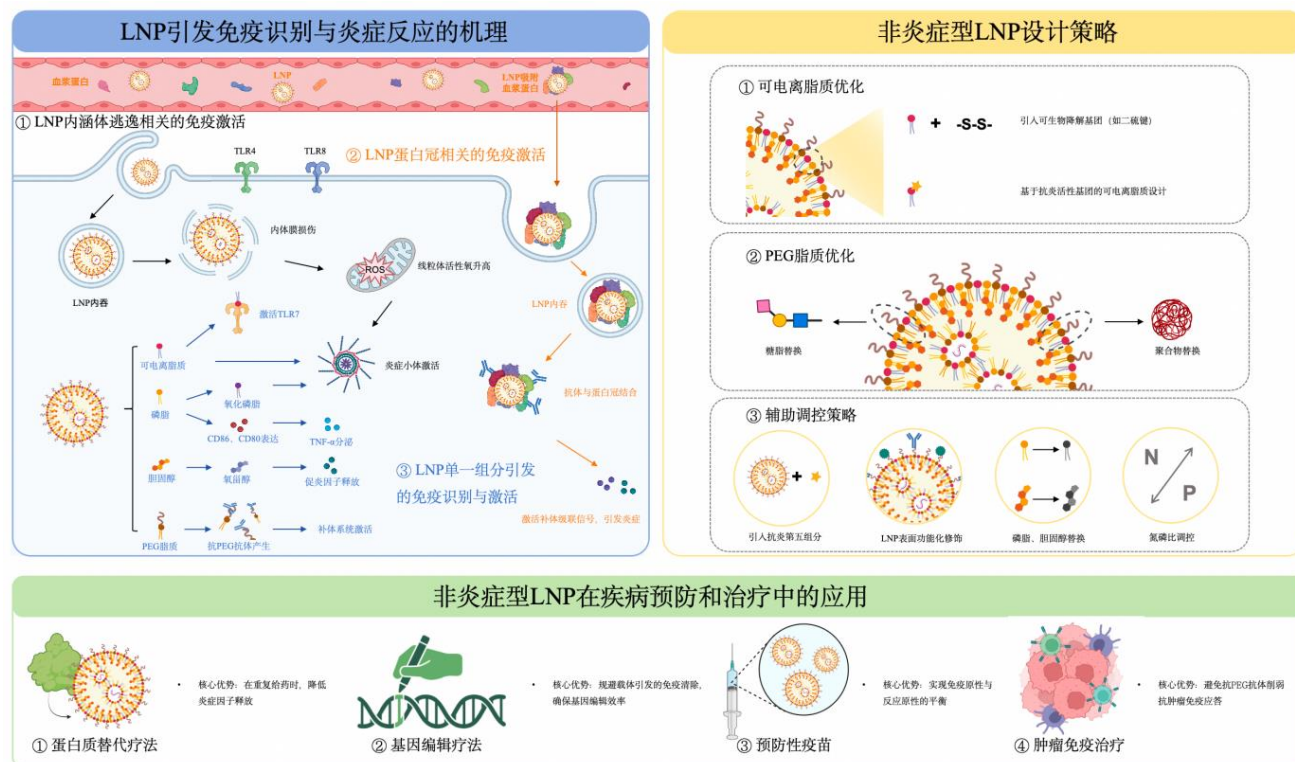


图 1 非炎症型 LNP 的构建策略与应用转化: 从致炎机制到疾病治疗

Fig. 1 Strategies and therapeutic translation of non-inflammatory LNP: From pro-inflammatory mechanisms to disease treatment

是由 LNP 递送系统自身组分与体内微环境交互作用共同驱动的。

1.1 单一组分引发的免疫识别与激活

LNP 通常由可电离脂质、磷脂、胆固醇及 PEG 脂质 4 种组分自组装而成，上述组分在维持纳米颗粒结构完整性、介导核酸包载与胞内递送的同时，亦是 LNP 免疫原性的重要物质基础^[20]，可通过不同机制触发宿主免疫识别与下游炎症级联反应（表 1）。其中，作为核心组分的可电离脂质可直接结合 Toll 样受体（TLR）4 等模式识别受体（PRRs）^[25]，

激活下游多重炎症级联通路，是 LNP 相关炎症应答的主要驱动因素；磷脂可被多种髓系免疫细胞识别摄取，同时其氧化代谢产物可进一步激活炎症小体信号^[31]；胆固醇在巨噬细胞内易发生氧化修饰生成氧甾醇衍生物，介导炎症应激^[32]；PEG 脂质则易诱导机体产生特异性抗 PEG 抗体^[34]，进而触发炎症应答。综合而言，各组分经由上述不同机制共同作用，不仅导致多种促炎因子、抗体的过度产生，还可能引发补体激活、免疫细胞异常浸润等下游病理事件，最终造成局部乃至全身性的炎症损伤。

表 1 LNP 组分引发免疫应答机制

Table 1 Mechanisms of immune responses induced by LNP components

组分	免疫应答机制
可电离脂质 ^[25-29]	激活 TLR7 信号通路，促进白细胞介素（IL）-6 释放；激活炎症小体通路，诱导 IL-1β 释放；TLR-4 依赖性通路介导的炎症应答；与主要组织相容性复合体（MHC）I 类家族 T 淋巴细胞 CD1d（CD1d）受体结合，激活炎症信号
磷脂 ^[30-31]	上调共刺激分子 CD86、CD80 表达，促进肿瘤坏死因子-α（TNF-α）分泌；生成氧化磷脂等代谢产物，调节炎症小体活化
胆固醇 ^[32-33]	结合 TLR，诱导 IL-8 释放；生成氧甾醇等氧化衍生物，上调促炎细胞因子
PEG 脂质 ^[34-35]	产生抗 PEG 抗体导致补体系统激活；调理素化促进核吞噬系统识别 LNP，加速血液清除

1.1.1 与可电离脂质相关的免疫激活 可电离脂质是 LNP 的核心功能组分，其主要通过静电相互作用与带负电荷的 mRNA 结合^[36]，是实现核酸高效包封及胞内递送的关键。作为 LNP 中占比最高的成分，可电离脂质也是 LNP 引发炎症反应的最主要来源。有研究表明，注射含可电离脂质的 LNP 后，皮肤局部出现明显的红肿等炎症表现，而去除可电离脂质组分后的 LNP，则无明显局部炎症症状与免疫细胞浸润，直接证实了可电离脂质促炎的主导作用^[11]。

从分子机制层面来看，可电离脂质通过多种途径激活机体免疫通路，触发级联炎症反应。一方面，可电离脂质可以直接与 TLR4 结合，形成 TLR4/髓系分化蛋白 2（MD-2）复合物，激活髓样分化因子 88（MyD88）或含 TIR 结构域的衔接蛋白（TRIF）信号通路，促使关键转录因子[如 NF-κB、下游干扰素调节因子（IRF）等]转位入核，进而诱导 TNF-α、干扰素 β（IFN-β）等促炎细胞因子的释放^[25]。另一方面，可电离脂质的头部氨基结构能够与 MHC I 类家族的 CD1d 受体结合，进一步放大炎症信号^[29]。目前获得美国食品药品监督管理局（FDA）批准用于 siRNA 或 mRNA 递送的 3 种可电离脂质——SM-102 脂质^[37]、ALC-0315 脂质^[38]及 DLin-MC3-DMA

脂质^[39]，同样面临上述免疫激活问题。其中，SM-102 可激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NLRP3）炎症小体的第一信号，并在内涵体逃逸过程中诱导钙离子升高及组织蛋白酶 B 释放，从而提供第二信号，最终增加人外周血单个核细胞中 IL-1β 及 IL-6 的表达^[27]。ALC-0315 则主要通过激活 TLR7 信号通路，触发下游干扰素调节因子 7（IRF7）及 TANK 结合激酶 1（TBK1）的磷酸化，促进 IL-6、TNF-α 等促炎细胞因子的释放^[28]。DLin-MC3-DMA 主要参与 NLRP3 炎症小体第二信号的激活^[29]。

1.1.2 与磷脂相关的免疫激活 磷脂是一类两亲性分子，由亲水头部和疏水尾部构成，依靠其独特的两亲性结构，磷脂能够自发组装形成脂质双分子层，是维持 LNP 组装体结构的重要基础。依据极性头基的结构差异，磷脂主要分为 5 类^[40]：磷脂酰胆碱（PC）、磷脂酰乙醇胺（PE）、磷脂酰甘油（PG）、磷脂酰肌醇（PI）和磷脂酰丝氨酸（PS）。临床应用中，FDA 获批的经典 LNP 递送系统均选用饱和两性离子脂质二硬脂酰磷脂酰胆碱（DSPC）作为磷脂组分，而不饱和两性离子脂质[如二油酰磷脂酰乙醇胺（DOPE）、二油酰磷脂酰胆碱（DOPC）等]亦是当前 LNP 研发中应用较为广泛的磷脂。研究表

明, 不饱和两性离子磷脂可以赋予 LNP 更高的膜流动性, 促进内体逃逸和转染效率的提升, 但该特性同时会加剧巨噬细胞、树突状细胞等多种免疫细胞对 LNP 的识别与摄取, 进而触发炎症反应^[30]。在原代骨髓来源巨噬细胞中, DOPE 可显著上调共刺激分子 CD86、CD80 的表达, 并增强促炎因子 TNF- α 的分泌, 表现出明确的促炎活性。另一类不饱和两性离子脂质 DOPC 在 im 后, 能够显著促进淋巴结中 CD11b⁺髓系细胞如巨噬细胞、单核细胞和中性粒细胞的浸润, 同时诱导血清中 IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、CXC 基序趋化因子配体 1 (CXCL1) 等促炎因子及趋化因子的升高^[30]。此外, 磷脂在磷脂酶的作用下水解, 可生成氧化磷脂等多种活性代谢产物。这些产物通过 CD14、TLR-4 及 NLRP3 炎症小体等信号通路, 调节炎症小体活化及树突状细胞迁移等过程, 进一步参与免疫应答的调控^[31]。

1.1.3 与胆固醇相关的免疫激活 胆固醇通常是 LNP 中占比仅次于可电离脂质的组分, 在增强 LNP 结构稳定性及调控器官靶向性方面发挥着重要作用^[36]。胆固醇本身并不直接引发炎症, 但其在体内的过量积累或在特定细胞微环境中的代谢转化, 可能成为炎症的潜在来源。研究表明, LNP 被巨噬细胞摄取后, 其中的胆固醇可被氧化生成氧甾醇等多种氧化衍生物^[32]。这些氧甾醇通过结合 TLR 调节免疫反应, 并诱导 IL-8 的产生。在动脉粥样硬化患者体内, 人单核细胞系中 7 α -HC、7 β -HC、7-KC、27-HC、25-HC 及 5 α /6 α -环氧胆固醇、5 β /6 β -环氧胆固醇等多种氧甾醇衍生物水平异常升高时, 会伴随机体 IL-8、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等核心促炎细胞因子的显著上调^[33], 表明氧甾醇与机体炎症反应增强之间存在关联。由此可见, 尽管胆固醇在 LNP 配方中常被视为惰性结构成分, 但其氧化代谢产物具有不可忽视的免疫调节与致炎风险。

1.1.4 与 PEG 脂质相关的免疫激活 PEG 脂质是 LNP 配方中用于提高颗粒稳定性、延长体内循环半衰期的关键组分^[24]。其作用机制主要依赖于空间位阻效应^[41], 即亲水性的 PEG 链在 LNP 表面形成水化层, 有效减少 LNP 与血液中蛋白质的非特异性结合, 降低被单核吞噬细胞系统 (MPS) 识别和清除的概率, 从而显著延长 LNP 在体内的血液循环半衰期, 提高体内暴露时间。

然而, PEG 脂质易引发针对 PEG 的特异性体液免疫应答, 诱导抗 PEG 抗体 [包括免疫球蛋白 M

(IgM) 和免疫球蛋白 G (IgG)] 的产生^[34]。以 Spikevax 疫苗为例, 其使用 DMG-PEG2000 作为 PEG 脂质, 接种后 IgG 水平升高达 13.1 倍^[42]。IgM 具有 10 个抗原结合位点, 同样能以高亲和力结合 PEG 化纳米药物^[43]。抗 PEG 抗体的识别存在显著的结构相关性, 抗 PEG 单克隆抗体可识别 16 个环氧乙烷重复单元, 而抗 mPEG 单克隆抗体则识别 8 个重复单元及末端甲氧基^[44]。一方面, 抗体与 LNP 结合后可通过经典途径激活补体系统^[45], 产生 C3a、C5a 等过敏毒素, 激活肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺、白三烯等炎症介质, 从而触发补体激活相关假性过敏 (CARPA), 临床表现包括急性心肺功能紊乱、低血压、呼吸困难等。另一方面, 抗 PEG 抗体可以与再次给药的 LNP 结合, 通过调理素化作用促进 MPS 对 LNP 的识别与吞噬, 引发“加速血液清除”(ABC) 现象, 导致药物循环半衰期显著缩短、疗效大幅下降^[35]。此外, 由于 PEG 在日常用品和医药产品中的广泛使用, 未接受过 LNP 治疗的个体体内也可能预存较高水平的抗 PEG 抗体, 削弱首次及后续重复用药时 LNP 相关药物的效力。综上, 含 PEG 脂质的 LNP 在首次及重复给药中均面临严峻的安全性与有效性挑战, 是阻碍 LNP 相关药物临床转化的关键制约因素。

1.2 LNP 与生物环境作用引发的免疫识别与激活

LNP 进入体内后, 其与生物环境的相互作用同样可以触发免疫识别与炎症反应, 主要表现在蛋白冠形成与内涵体逃逸 2 个环节。一方面, LNP 表面吸附血浆蛋白形成的蛋白冠可通过调理素化及补体激活等途径调控免疫应答; 另一方面, LNP 在内涵体逃逸过程中对内体膜的物理损伤可释放损伤信号, 激活 NLRP3 炎症小体及相关炎症通路。上述 2 种生物环境作用机制共同构成了 LNP 炎症反应的重要组成部分。

1.2.1 与 LNP 蛋白冠相关的免疫激活 当 LNP 进入血液循环后, 其表面会快速吸附血浆中的多种蛋白质, 自发形成一层动态的蛋白冠结构^[46]。根据亲和力差异, 蛋白冠可分为硬冠与软冠 2 类^[47]: 具有高亲和力的蛋白质被不可逆吸附形成硬冠, 而亲和力较弱的蛋白质则以动态结合的方式, 形成松散的软冠。蛋白冠的具体组成由 LNP 自身粒径、表面电荷、脂质组分等理化性质决定, 进而影响 LNP 在体内的生物分布与细胞识别与免疫应答。

研究表明, 蛋白冠中的补体蛋白能够激活补体

级联反应，从而诱发炎症。例如，天然 IgG 分子与蛋白冠中的变性蛋白结合后，可通过补体旁途径导致 C3 在 LNP 表面沉积，激活下游补体级联信号，最终引发炎症反应^[48]。然而，蛋白冠对 LNP 免疫原性的影响并非单一的促进作用。Debnath 等^[49]研究发现，当 LNP 表面形成蛋白冠后，其激活 NLRP3 炎症小体的能力反而显著下降。机制研究表明，蛋白冠通过减少巨噬细胞对 LNP 的摄取以及降低 LNP 诱导的溶酶体破裂，从而抑制了炎症小体的活化。综上所述，蛋白冠对 LNP 免疫反应的影响具有双向性，其最终效应取决于 LNP 的组成、蛋白冠的具体成分以及所评估的免疫通路。

1.2.2 与 LNP 内涵体逃逸相关的免疫激活 内涵体逃逸是 LNP 释放核酸药物、发挥递送功能的必要生物学过程，但该过程伴随的内膜损伤与胞内微环境紊乱，会不可避免地激活机体固有免疫通路。LNP 进入内涵体后，酸性内环境可诱导可电离脂质发生质子化，随后质子化的可电离脂质与内体膜表面的阴离子脂质特异性结合并形成离子对，进而破坏内体膜的结构完整性与稳定性，促使内体膜产生孔洞并发生破裂，最终实现包裹 mRNA 的胞质释放。这一过程若形成过大的膜孔，则会被胞内半乳糖凝集素特异性识别，该蛋白可作为细胞器损伤的特征性“损伤信号”，启动下游免疫识别程序，进而特异性激活 NLRP3 炎症小体^[50]。与此同时，内体膜的

破裂还可增加溶酶体膜的通透性，诱导线粒体损伤，导致细胞内活性氧 (ROS) 水平升高^[51]。过量的 ROS 可作为关键上游激活信号，强效驱动 NLRP3 炎症小体通路活化，最终显著促进 IL-1 β 、IL-18 等典型炎症小体依赖性促炎因子的大量分泌^[52]，持续放大胞内炎症级联反应，形成“膜损伤-细胞器紊乱-炎症过度激活”的恶性循环^[52]。综上所述，LNP 内体逃逸既是保障核酸药物胞内释放、实现治疗功能的核心环节，同时也是诱发胞内细胞器损伤、激活 NLRP3 炎症小体通路、放大全身炎症应答的重要诱因。

2 非炎症型 LNP 的设计策略

非炎症型 LNP 是指经组分工程化改造，能够有效逃逸机体免疫识别，避免或减弱炎症信号通路激活的 LNP。针对 LNP 递送系统引发的炎症反应，目前非炎症型 LNP 围绕致炎靶点，从可电离脂质、PEG 脂质及辅助调控 3 个维度开展系统化设计 (表 2)。通过分子结构改造、组分替换与表面修饰等策略，旨在从源头抑制免疫识别与炎症信号激活。其中，可电离脂质的优化重在降低内体环境的免疫应答，PEG 脂质的替代则致力于规避抗 PEG 抗体引起的补体激活，而辅助调控策略通过引入抗炎成分或调整组分比例等，以减轻非特异性炎症反应。上述多维度设计策略共同构成了非炎症型 LNP 的系统化构建思路，力求在维持递送效率的同时最大限度降低炎症反应。

表 2 非炎症型 LNP 的多维度设计策略
Table 2 Multidimensional design strategies for non-inflammatory LNP

设计维度	代表性策略	设计目标
可电离脂质优化 ^[21, 53-57]	引入可生物降解基团 (如酯键、二硫键); 对抗炎小分子 (如羟氯喹) 共价修饰	降低内体逃逸过程中的免疫识别与炎症信号激活
PEG 脂质优化 ^[42, 58-62]	以糖脂 (如单唾液酸神经节苷脂、麦芽七糖) 替代 PEG 脂质; 以聚合物 (如高密度刷状聚合物脂质、聚肌氨酸脂质) 替代 PEG 脂质	规避抗 PEG 抗体介导的补体激活与加速血液清除
辅助调控策略 ^[63-72]	引入抗炎物质 (如布地奈德、熊果酸) 作为第五组分	减少促炎因子产生, 协同抑制局部炎症反应
	LNP 表面功能化修饰 (如肽段、抗体)	实现靶向递送, 规避免疫清除与炎症损伤
	替换 LNP 中的磷脂、胆固醇组分	减少促炎症代谢产物的生成
	优化 LNP 的氮磷比	平衡递送效率与免疫原性

2.1 与可电离脂质相关的设计策略

可电离脂质诱导的炎症反应是 LNP 免疫原性的重要来源，而这种炎症诱导倾向在很大程度上由可电离脂质的化学结构所决定。因此，设法从头设

计可电离脂质的分子骨架，如优化连接键的降解特性，或赋予其主动调控炎症反应的能力，以从根源上降低或消除可电离脂质固有的炎症通路激活，是精准调控 LNP 免疫原性、提升核酸药物安全性与治

疗窗的重要手段。

2.1.1 可降解型可电离脂质设计 可电离脂质是否具有良好的可降解性对于加快代谢清除、提高给药窗口、实现多次给药至关重要。该策略的核心在于利用生物响应型化学键（如酯键、二硫键、硫缩酮键等），使 LNP 在完成核酸递送任务后，被细胞中的酯酶等快速水解或响应细胞内的天然存在的还原性微环境而发生降解，随后小分子代谢产物可通过肾脏等排出体外^[73]。可降解型可电离脂质的设计有助于降低因可电离脂质长期滞留而引发的免疫原性、器官毒性等风险，提高其应用安全性，这一策略在转化应用领域和前沿探索领域均得到了广泛应用。

Capstan Therapeutics 公司基于 L829 脂质^[54]开发的体内 CAR-T 细胞疗法于 2025 年 6 月启动 I 期临床试验，用于治疗 B 细胞介导的自身免疫疾病。与传统的 SM-102 和 ALC-0315 等广泛应用于 mRNA 疫苗的可电离脂质相比，L829 采用短链饱和脂肪尾以及独特的多酯键四分支结构，增加了分子整体的立体灵活性和酯键暴露程度，大幅提升了分子的生物可降解性，使得 L829 能够在肝脏中快速被酯酶水解并从体内清除（图 2）。这一设计理念是该疗法实现大剂量、多次重复给药的核心技术支撑。麻省理工学院的研究团队^[54]通过组合 10 种环状二级胺头基和 10 种甘油酯尾基，构建并优化了一类新型可降解环状氨基醇类可离子化脂质，其中

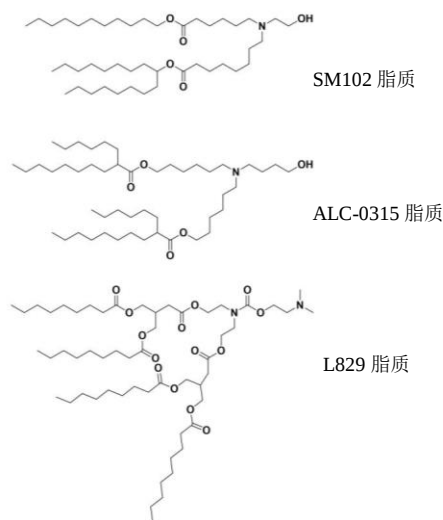


图 2 L829 脂质与 SM102 脂质及 ALC-0315 脂质的化学结构对比

Fig. 2 Comparison of chemical structures of L829 lipid, SM102 lipid, and ALC-0315 lipid

AMG1541 脂质在显著增强 mRNA 表达和免疫应答的同时，在体内表现出快速清除特性，半衰期仅为 3 h，相比 SM-102 脂质，其体内滞留时间显著缩短。南开大学熊虎课题组^[55]报道了一类全新的含硫缩酮可生物降解的可电离脂质（TBILs），通过体内筛选确定 4A2-B8-PH 为最佳结构。硫缩酮键的化学特性，使其 LNP 在正常生理环境下稳定存在，一旦 LNP 被靶细胞内吞进入内体后，高浓度的 ROS 会迅速作用于可电离脂质上的硫缩酮键，导致 LNP 结构发生快速且彻底的崩解。这种快速 ROS 响应性崩解，使得 LNP 包裹的 mRNA 能够在内体被溶酶体降解之前，快速释放到细胞质中，启动蛋白质翻译。这一设计在确保高效 mRNA 释放的同时，也加速了脂质成分自身的快速生物降解，从根本上降低了脂质在体内的残留毒性和免疫原性。Yamagata 等^[56]通过精细调控可电离脂质中的芳香环结构并嵌入生物还原性二硫键，成功开发了一种兼具肝脏去靶向能力的芳香族生物可还原 mRNA LNP（aroLNPs）。在该设计中，二硫键的引入旨在利用其在细胞内还原性环境中断裂的特性，一方面增强载体的内体逃逸效率，另一方面提升脂质材料的生物降解性。实验结果表明含有二硫键的 aroLNPs 展现出极佳的生物相容性。此外，浙江大学的平渊教授研究团队^[57]利用硫辛酸作为关键功能模块，通过 Ugi 四组分反应快速构建了一个包含 100 个分子的硫辛酸离子化脂质体库，从中筛选出的最优脂质 LA-A2B2CD3 不仅能高效递送 CRISPR-Cas9 mRNA/sgRNA 进行基因编辑，其自身的硫辛酸模块还能有效清除 ROS，减轻氧化应激和炎症不良反应，实现了基因治疗与炎症抑制的协同增效。

2.1.2 抗炎小分子的可电离脂质化设计 抗炎小分子的可电离脂质化设计策略是指将具有抗炎活性或免疫调节功能的功能分子整合进可电离脂质的结构中，使 LNP 本身具备主动调控炎症的能力。2025 年复旦大学林金钟团队^[21]报道了一类羟氯喹（HCQ）衍生可电离脂质（HLs）。HCQ 作为抗炎机制明确的多靶点药物，通过干扰多个细胞过程（如抑制自噬过程、阻断内体 TLR 激活、干扰 cGAS-STING 信号等通路，降低 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6 等炎症细胞因子水平）来发挥免疫调节和抗炎作用^[74]。在重复给药的动物实验中，细胞因子检测显示对照组 SM102-LNP 诱导了高水平的促炎细胞因子，而 HL LNPs 的细胞因子水平始终较低，提示其在重复

给药治疗方案中具有更高的安全性。为探索此项研究的临床应用前景,研究者针对水痘-带状疱疹病毒(VZV)设计了 gE mRNA 疫苗,实验结果表明 HL LNP 能够有效抑制过度的促炎细胞因子产生,在保证安全性的同时引发强烈的适应性免疫应答。

通过将具有抗炎或免疫调节活性的分子共价偶联至可电离脂质骨架中,有望将 LNP 递送系统从引发炎症不良反应的免疫刺激源重塑为主动抑制炎症的功能性平台,在实现高效 mRNA 递送的同时避免潜在的免疫相关不良反应。除 HCQ 这种已验证的分子外,其他具有明确抗炎机制的分子也表现出广阔的应用潜力,如天然产物小檗碱中的四氢异喹啉骨架已被用于构建全新的可电离脂质库实现脑靶向递送,这其中小檗碱自身的抗氧化/抗炎特性将有助于缓解 LNP 制剂带来的免疫原性^[75]。抗炎小分子的可电离脂质化设计正在成为构建非炎症 LNP 递送系统的通用策略。

2.2 与 PEG 脂质相关的设计策略

在 LNP 递送系统中,PEG 脂质是诱导免疫识别与炎症反应的关键组分,设法降低 PEG 脂质相关的免疫原性是近年来研究的热点。有报道在 SM-102 LNP 基础上,比较了不同 PEG 脂质含量(0、0.5%与 1.5%)对 LNP 诱导炎症因子水平的影响^[71]。结果显示,与含 1.5%PEG 脂质的 LNP 相比,含 0 和 0.5% PEG 脂质的 LNP 在注射后 6 h 诱导了更高的炎症细胞因子水平。类似地,Norbert Pardi 团队研究发现,PEG 脂质比例越低,LNP 越容易引发抗体反应^[76]。上述结果表明,单纯降低 PEG 含量并不能有效降低免疫原性,反而可能加剧免疫应答与炎症因子释放。因此,寻找 PEG 脂质的替代物,系统优化 LNP 配方组分构成,对于降低由 PEG 脂质引发的炎症反应具有重要意义。

2.2.1 PEG 脂质的糖脂替代 单唾液酸神经节苷脂(GMs)是一类含有一个唾液酸残基的神经节苷脂,已被证明参与了许多重要的生理过程,例如稳定细胞膜和介导细胞间相互作用^[77]。GMs 的疏水性鞘氨醇尾部使其能够轻松插入到外磷脂单层中,而糖基头部则在表面提供了亲水性保护层,使其成为 PEG 脂质的理想替代品。Wang 等^[58]基于 GMs 衍生脂质构建无 PEG 脂质的 LNP,该 LNP 在重复给药时既不诱导抗 PEG 抗体,也不产生抗 GM 抗体,展现出良好的低免疫原性特征。此外,麦芽寡糖作为一类具有生物可降解性、无免疫原性等优势的天然

碳水化合物同样是 PEG 脂质的候选替代物。Jin 等^[59]通过一锅法 Borch 还原胺化反应,将麦芽七糖(G7)与烷基二胺共价偶联,获得了一系列具有不同寡糖头基(G1~G8)和脂肪族链长度(B1~B4)的糖脂分子,并使用所得糖脂分子完全替代 SM-102 LNP 配方中的 DMG-PEG2000 脂质。实验结果表明,糖脂替代的 LNP 并未引起显著的免疫反应(如 IgM/IgG 升高),并且在多次给药后仍然保持稳定的递送效率,表现出较高的安全性和稳定性。

2.2.2 PEG 脂质的聚合物替代 除采用糖脂替代 PEG 脂质外,使用聚合物替代 PEG 脂质,是降低抗 PEG 抗体(APA)结合、避免重复给药导致疗效下降的另一重要策略。近年来,研究者们围绕不同聚合物骨架开展了系统探索。

Xiao 等^[42]对高密度刷状聚合物脂质(BPLs)的侧链长度、聚合度及锚定烷基链进行设计,通过原子转移自由基聚合(ATRP)构建了 BPL 库。通过 BPLs 替代传统 LNP 配方中的 DMG-PEG2000,显著降低了血清中抗 PEG IgG 与 IgM 抗体的产生。BPLs 的梳状结构及其在纳米颗粒表面的蘑菇状排列方式,有效阻碍了蛋白质吸附与抗体结合,这是其在重复给药后仍保持较慢清除速度的主要原因。类似地,Kang 等^[60]分别在 SM-102 LNP 与 ALC-0315 LNP 中以聚肌氨酸脂质(pSar)替代 PEG 脂质,在维持原有的 mRNA 递送效率的同时,成功规避了 PEG 脂质引发的不良反应。Zeng 等^[61]则采用不同脂质作为引发剂,引发 D-丝氨酸与 L-丝氨酸 N-羧基内酰胺(NCA)单体的开环聚合,构建了聚(D,L-丝氨酸)(pDLS)两亲性脂质库。pDLS 替代 ALC-0315 LNP 中的 PEG 脂质后,有效避免了抗 PEG 抗体所引发的炎症反应。Zhong 等^[62]则利用可逆加成-断裂链转移(RAFT)聚合构建了不同相对分子质量及链长的聚羧基甜菜碱(PCB)脂质库。由于 PCB 与水分子之间能够形成更为紧密的水合层及更高的空间能垒,使得抗体难以接近其聚合物主链,从而显著降低了抗 PEG 抗体的水平。

2.3 非炎症型 LNP 的辅助设计策略

添加辅助抗炎组分、进行表面功能修饰及优化配方参数等策略可有效规避传统 LNP 易诱发的急性炎症反应与免疫毒性问题,是非炎症型 LNP 的重要辅助设计手段。基于上述优化思路,该方向主要从添加抗炎第 5 组分、LNP 表面功能化修饰、替换辅助脂质种类及优化氮磷比 4 个维度入手。

2.3.1 加入抗炎第 5 组分 在 LNP 中引入具有抗炎活性的第 5 组分,是降低其引发炎症反应的有效策略之一。Zeng 等^[63]尝试将类固醇激素布地奈德作为第 5 组分加入 LNP 中,有效减轻了 LNP 诱导的炎症反应。然而,激素类药物存在潜在的全身免疫抑制及不良反应,限制了其广泛应用。因此,近年来研究焦点逐渐转向低毒、高生物相容性的天然抗炎产物。

其中,天然植物源抗炎小分子因安全性高、抗炎活性优异,在低炎症 LNP 的改造中得到了广泛探索。Zhao 等^[64]从四环三萜、黄酮类及五环三萜等天然抗炎产物中筛选出 22 种化合物,以总脂质含量 20%的摩尔比分别引入 LNP 配方中。结果显示,毛蕊异黄酮、熊果酸、原人参三醇及连翘皂苷等均可显著降低炎症因子水平,其中 IL-1 β 和 IL-6 的表达量下降 3~10 倍。值得一提的是,熊果酸在诸多候选分子中抗炎效果最为突出,其机制在于激活液泡型氢离子 ATP 酶(V-ATP 酶)复合体,诱导形成可招募转运必需内体分选复合物(ESCRT)蛋白 ALG-2 相互作用蛋白 X(ALIX)修复的“小穿孔”,进而减少 ROS 生成并抑制 NF- κ B 通路激活,最终减轻由 LNP 内体膜损伤所引发的炎症反应。尽管该机制已得到初步验证,但熊果酸在不同 LNP 配方中的普适性仍有待进一步考察。类似地,Zhao 等^[65]也采用熊果酸作为第五组分,同时优化制剂的氮磷比,成功减少了巨噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞的浸润,并降低了 IL-13、IL-17A 等促炎细胞因子的水平。Shen 等^[78]则研究了 4 种不同糖基化程度的槲皮素糖苷作为第五组分的效用,结果表明,这些糖苷的加入可减少注射部位的中性粒细胞浸润,同时降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等急性期促炎细胞因子的水平。

此外,功能性抗炎脂质同样可作为高效的第五组分,实现 LNP 的低炎症改造。硝基油酸、硝基亚油酸等内源性抗炎脂质具有良好的生物相容性与免疫调节活性^[79]。将其加入 LNP 配方中,可有效降低 IFN- β 的分泌水平,从而减轻炎症反应。值得注意的是,这类脂质分子的抗炎机制及其与 LNP 其他组分的协同效应尚需系统研究,但其作为低炎症 LNP 设计的新方向已展现出良好潜力。

2.3.2 表面功能化修饰 当 LNP 用于肝外 mRNA 递送时,易被单核吞噬细胞系统识别和清除,同时血液中形成的蛋白冠进一步加剧了免疫识别与炎

症反应。为降低由此引发的炎症,Papp 等^[66]将与信号调节蛋白 α (SIRP α) 相互作用的抑制吞噬作用的 CD47 肽通过二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇(DSPE-PEG)分子锚定在 LNP 表面,减少了单核吞噬细胞系统的吞噬清除,使小鼠血清的 IL-6 水平显著降低。

在抗体介导的炎症调控方面,Parhiz 等^[67]利用 N-琥珀酰亚胺基-S-乙酰硫乙酸酯对 LNP 进行功能化改性,通过引入活性巯基实现抗血小板内皮细胞黏附分子 1 (PECAM) 抗体的高效锚定,可在单个 LNP 颗粒表面修饰约 80 个抗体分子。该抗体功能化 LNP 通过特异性靶向结合相关抗原,有效阻断 LNP 递送过程诱发的炎症级联反应,规避非特异性炎症损伤。类似地,Breda 等^[68]通过将抗 CD117 抗体与 LNP 结合,有效清除了炎症细胞,进一步验证了抗体偶联策略在降低 LNP 炎症反应方面的潜力。虽然,抗体修饰能够实现特异性靶向和炎症抑制,但可能引入额外的免疫原性风险及工艺复杂性,其长期安全性仍需系统评估。

2.3.3 磷脂与胆固醇的替代 作为 LNP 产生炎症的重要原因之一,通过结构优化的新型磷脂、植物甾醇等功能材料替代传统磷脂与胆固醇,从配方源头优化 LNP 组分构成,可有效改善 LNP 引发的炎症反应。

维生素 E 是典型的天然抗氧化物质,具备优异的抗氧化、抗损伤活性^[80]。Yu 等^[69]将维生素 E 衍生磷脂酰胆碱(VEPC)作为功能性替代组分引入 LNP 体系,以可电离脂质、VEPC、胆固醇与 PEG 脂质为基础组合设计 16 种不同配方,并依据理化性质与体外转染效率进行筛选评价。研究最终确定最优配方组成为 21%可电离脂质、52.8%胆固醇、21% VEPC 及 5.2% PEG 脂质。通过 VEPC 完全替代传统 DSPC 磷脂,显著缓解了 LNP 在体内引发的过氧化损伤,有效下调 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种核心促炎因子的分泌水平,实现了 LNP 炎症反应的有效控制。Li 等^[70]则采用分子结构与胆固醇相似的 β -谷甾醇完全替代 LNP 中的胆固醇。结果发现,该替代策略在明显提高递送效率的同时,与使用胆固醇相比,并未显著上调促炎细胞因子,显示出良好的安全性潜力。

此外,有研究在 SM-102 LNP 配方中,分别用 DOPC 或 DOPE 替代 DSPC 磷脂,同时用植物甾醇如豆甾醇、 β -谷甾醇、菜籽甾醇等替代胆固醇^[71]。

注射 6 h 后, 多种炎症细胞因子如 IFN- α 、IFN- β 、IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等水平均出现显著降低。

2.3.4 氮磷比的优化调控 在不改变原有配方组分的前提下, 调节氮磷比 (N/P) 同样是降低 LNP 炎症反应的有效策略。例如, Liu 等^[72]对 SM-102 LNP 中, SM-102、DSPC、DMG-PEG2000、胆固醇 4 种组分的摩尔配比及 N/P 进行了系统优化, 最终筛选出具有低免疫原性、高表达效率的 A7 配方。该配方的 N/P 为 4, 显著降低了抗原呈递细胞表面共刺激分子 CD80、CD86 及 CD40 的表达水平, 成功获得了低免疫原性 LNP。与组分替换、表面修饰等需要引入新材料的改造方式不同, 优化 N/P 可

在完全保留经典 LNP 四元组分体系的基础上, 通过调控配方摩尔配比实现 LNP 引发的炎症反应弱化, 是一种简便、高效且适用性广的低炎症改性策略。

3 非炎症型 LNP 在疾病治疗和预防中的应用

LNP 是 mRNA 疫苗或药物的重要递送载体, 其潜在免疫原性问题不仅关乎 mRNA 的递送效率, 更直接关乎治疗的安全性与有效性。发展非炎症型 LNP 对于突破基因递送技术的安全性瓶颈并拓展 LNP 的应用场景具有重大的科学意义和临床价值。目前, 非炎症型 LNP 已在蛋白质替代疗法、基因编辑疗法、预防性疫苗及肿瘤免疫治疗等多个领域广泛应用, 显示出愈加重要的临床价值与需求 (表 3)。

表 3 非炎症型 LNP 的疾病应用

Table 3 Disease applications of non-inflammatory LNP

应用领域	主要疾病模型/适应证	治疗获益
蛋白质替代疗法 ^[64, 69]	急性肺损伤或特发性肺纤维化; 代谢功能障碍相关脂肪性肝病	共递送抗炎组分, 在重复给药时降低炎症因子释放
基因编辑疗法 ^[57, 81]	杂合子家族性高胆固醇血症; 银屑病	采用可生物降解型可电离脂质, 降低递送载体诱发的炎症及免疫应答
预防性疫苗 ^[56, 82-83]	新型冠状病毒肺炎; 高致病性禽流感	采用抗氧化可电离脂质或替代 PEG 脂质, 在保持高免疫原性的同时降低炎症反应
肿瘤免疫治疗 ^[59, 84]	B16-OVA 黑色素瘤移植瘤; 人乳头瘤病毒 (HPV) 相关肿瘤	替代 PEG 脂质, 避免抗 PEG 抗体削弱抗肿瘤免疫应答

3.1 蛋白质替代疗法

蛋白质替代疗法通过补充患者体内功能缺陷或缺失的蛋白质, 为相关疾病的治疗提供了有效途径^[85]。然而, 该类蛋白药物在临床应用中往往需要重复给药, 容易诱发抗药物抗体 (ADA) 的产生, 进而导致药效降低、安全性风险增加等问题。针对上述挑战, 采用非炎症型 LNP 递送编码治疗性蛋白的 mRNA, 不仅能够有效降低 ADA 的产生, 还可以避免传统 LNP 递送系统引发的机体炎症应答, 从而为蛋白质替代治疗提供了一种更为安全的策略。

在急性肺损伤 (ALI) 或特发性肺纤维化 (IPF) 模型小鼠中, 单次给予 0.6 mg·kg⁻¹ 常规 LNP (如 DLin-MC3-DMA LNP 或 ALC-0315 LNP) 后, 小鼠肺部损伤加重, 免疫细胞浸润显著增多, 肺泡结构破坏; 重复给药后, IPF 模型小鼠全部死亡^[64]。为避免传统 LNP 进一步加剧炎症性疾病进展, Zhao 等^[64]采用添加抗炎分子熊果酸的非炎症型 P-UA LNP 递送编码 REV-ERB α 的 mRNA, 以补充慢性

肺部疾病中功能异常的蛋白。在 IPF 小鼠模型中, P-UA LNP 可使促炎细胞因子水平降低 7~21 倍。该策略有效修复肺泡结构, 促进血管生成, 同时下调纤维化标志物 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA) 的表达。类似地, 在代谢功能障碍相关脂肪性肝病 (MAFLD) 中, 高水平的 ROS 介导 T 细胞蛋白酪氨酸磷酸酶 (TCPTP) 发生氧化失活, 使其无法有效抑制下游 STAT1/3 信号通路, 从而驱动炎症级联反应^[86]。常规 LNP 包封 TCPTP mRNA 时, 反而加剧了肝脏氧化损伤, 具体表现为 DCF 荧光信号显著增强、氧化型 PTPox 含量大幅升高以及炎症因子分泌水平显著上升。由此可见, 传统 LNP 引发的炎症反应与该疾病的病理特征叠加, 严重限制了疾病的治疗。为此, Yu 等^[69]将编码 TCPTP 的 mRNA 包封于含有抗氧化剂维生素 E 的 Def-LNP 中, 构建了非炎症型递送系统。实验结果表明, 该策略在有效降低肝脏微环境氧化应激水平的同时, 促进了 STAT1/3 的去磷酸化并抑制其核转位, 从而阻断了

炎症信号的级联放大。

3.2 基因编辑疗法

基因编辑疗法旨在从基因水平修复致病突变或沉默异常基因,为疾病治疗提供了根本性策略。然而,传统递送载体易诱发局部炎症及免疫应答,严重限制了其临床应用。非炎症型 LNP 因具有低免疫原性,能够在减少炎症触发的同时实现精准基因编辑,为解决上述问题提供了理想平台。

在 PCSK9 靶向碱基编辑疗法中,VERVE-101 临床 I 期试验中的部分患者因 LNP 递送系统本身而出现肝酶指标异常^[87]。为此,研究者采用易降解可电离脂质 LP000001 替代 ALC-0307,并结合 GalNAc 偶联 LNP,开发了 VERVE-102^[81]。临床试验结果显示,14 名参与者均未出现治疗相关严重不良事件,也未观察到肝酶指标异常。这一对比有力地证明了,采用非炎症型 LNP 对于提高基因编辑疗法的安全性十分重要。

此外,LNP 在递送 mRNA 过程中会产生大量 ROS,这不仅影响 mRNA 的翻译效率,还会干扰基因编辑的精准性。针对这一问题,Wang 等^[57]研发了一种基于硫辛酸的抗氧化抗炎 LNP,通过有效清除 ROS,显著缓解了皮肤组织的氧化应激。在银屑病治疗中,该 LNP 将 Cas9 mRNA 及靶向 CD93 基因的 sgRNA 高效包封,实现了 13.6% 的体内基因编辑效率,并成功抑制了下游 CD93-p38 MAPK-AKT-SMAD2/3 炎症信号通路,同时显著下调 IL-1 β 及 IL-12/23p40 等炎症因子的水平。

3.3 预防性疫苗

预防性疫苗的核心目标是诱导持久、高效的特异性中和抗体。尽管一定程度的免疫激活是实现该目标的必要条件,但 LNP 引发的过度炎症反应不仅可能损害生发中心功能,还会显著增加局部及全身不良反应的发生风险。相比之下,非炎症型 LNP 能够在保留疫苗所需适度免疫激活的同时,将炎症反应控制在安全阈值内,从而在高效免疫原性与非炎症之间实现了平衡。

C-a16 是一种具有抗氧化功能的可离子化脂质,能够有效中和细胞内 ROS,抑制炎症信号通路的触发^[82]。在新型冠状病毒肺炎(COVID-19) mRNA 疫苗研究中,Gong 等^[82]采用 C-a16 LNP 递送 SARS-CoV-2 刺突蛋白 mRNA。结果显示,C-a16 LNP 在未显著诱导先天免疫激活的前提下,所激发的抗原特异性免疫应答强于 SM-102 LNP 组。类似

地,Yamagata 等^[56]采用含二硫键的可降解 Aro LNP 作为 COVID-19 疫苗递送载体。该 LNP 引发的炎症细胞因子如 IL-6、TNF- α 及 IFN- γ 等水平均显著低于 SM-102 LNP 组,但仍能诱导强烈的抗原特异性免疫应答。以上结果表明,合理的 LNP 设计可在降低炎症的同时增强特异性免疫。

生物可降解聚碳酸酯(PCM)-LNP 在体内不诱导抗 PEG 抗体的产生,且与预存抗 PEG 抗体的亲和力和极低,从而有效减少了 PEG 相关炎症反应。在高致病性禽流感(H5N1) mRNA 疫苗模型中,采用 PCM-LNP 诱导的特异性抗禽流感神经氨酸酶(NA) IgG 抗体滴度显著高于商用 ALC-0159 LNP^[83]。该策略不仅规避了 PEG 脂质引发的免疫原性问题,还在疫苗免疫原性方面展现出明显优势。

3.4 肿瘤免疫治疗

肿瘤免疫治疗的核心在于激活机体自身免疫系统,从而实现对肿瘤细胞的有效清除。然而,传统 LNP 递送系统易诱发非特异性炎症反应,不仅可能削弱抗肿瘤免疫应答,还会增加不良反应风险,制约其在肿瘤免疫治疗中的重复应用。因此,近年来研究者致力于开发非炎症型 LNP,以期在避免引发过度炎症反应的同时增强抗肿瘤免疫效果。

Feng 等^[84]采用伊文思蓝(EB)修饰脂质替代传统 PEG 脂质,设计了 EB-LNP。这一策略有效避免了抗 PEG 抗体的产生,减弱了 PEG 相关炎症反应及重复给药时的免疫清除风险。EB-LNP 利用白蛋白向淋巴结,将 mRNA 精准递送至淋巴结内的树突状细胞(DCs),成功激活 CD8⁺T 细胞与 CD4⁺T 细胞介导的免疫应答。在 B16-OVA 黑色素瘤小鼠模型中,EB-LNP 有效延缓了肿瘤生长。类似地,Jin 等^[59]采用糖脂替代 PEG 脂质,构建了 G7B2-LNP。该策略在重复给药后,血清中抗 PEG 抗体与抗 G7B2 抗体水平均未出现明显升高,从而避免了传统 PEG 脂质诱发的炎症反应。在保证低炎症特性的前提下,G7B2-LNP 在 B16F10-OVA 黑色素瘤小鼠模型中显著抑制了肿瘤生长,延长了小鼠的生存期。

4 结语与展望

LNP 递送系统凭借其高效的 mRNA 递送能力,已成为免疫治疗、在体基因编辑及蛋白替代疗法等领域的核心技术。然而,其关键组分如可电离脂质和 PEG 脂质所固有的免疫原性,仍是制约其广泛应用的核心瓶颈。当前研究正从多维度探索非炎症型 LNP 的构建:(1)在可电离脂质层面,聚焦设计具

备良好生物降解性或本身具有抗炎/免疫调节活性的脂质分子,以替代传统免疫刺激性较强的脂质;(2)在 PEG 脂质层面,重点研究糖脂、聚合物等生物相容性更优的替代材料,以规避抗 PEG 抗体生成及后续炎症反应;(3)在已有体系优化层面,通过引入抗炎活性分子作为辅助成分、对 LNP 表面进行功能化修饰、选用免疫惰性的磷脂或胆固醇类似物,以及精细调控可电离脂质与 mRNA 的氮磷比等策略,均能够有效下调机体免疫识别及炎症信号的激活水平。未来,随着对 LNP 体内过程和各组分免疫激活机制的深入理解,针对不同组分的致炎特性进行精准调控与免疫规避将成为可能。同时,人工智能与高通量筛选技术的深度融合,有望实现 LNP 配方安全性的高效预测与智能化迭代。在此基础上,根据不同疾病特征与治疗场景,定制化设计非炎症型 LNP 递送系统,将是推动其在更广阔的临床领域实现转化的必然趋势。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Baden L R, El Sahly H M, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine [J]. *New Eng J Med*, 2021, 384(5): 403-416.
- [2] Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine [J]. *New Eng J Med*, 2020, 383(27): 2603-2615.
- [3] Parhiz H, Brenner J S, Patel P N, et al. Added to pre-existing inflammation, mRNA-lipid nanoparticles induce inflammation exacerbation (IE) [J]. *J Control Release*, 2022, 344: 50-61.
- [4] Cao L L, Min J, Yu M P, et al. Key clinical frontiers of mRNA loaded lipid nanoparticles in cancer vaccines [J]. *Intern J Nanomed*, 2025, 20: 14935-14953.
- [5] Kong K Y, Li B X, Chang Y Y, et al. Delivery of FGF18 using mRNA-LNP protects the cartilage against degeneration via alleviating chondrocyte senescence [J]. *J Nanobiotechnol*, 2025, 23(1): 34.
- [6] Xu C, Zeng C, Wang M, et al. mRNA-engineered CRISPR-Cas epigenetic editors enable durable and efficient gene silencing *in vivo* [J]. *Innovation*, 2026, 7(3): 69-84.
- [7] Fernandez M E, Maurel J, Morris V, et al. 29P Characterization of T cell responses induced by the individualized mRNA neoantigen vaccine autogene cevumeran in adjuvant stage II (high risk)/stage III colorectal cancer (CRC) patients (pts) from the biomarker cohort of the phase II BNT122-01 trial [J]. *Ann Oncol*, 2024, 35: 14-15.
- [8] Weber J S, Carlino M S, Khattak A, et al. Individualised neoantigen therapy mRNA-4157 (V940) plus pembrolizumab versus pembrolizumab monotherapy in resected melanoma (KEYNOTE-942): A randomised, phase 2b study [J]. *Lancet*, 2024, 403(10427): 632-644.
- [9] Wang Q, Xiao Z X, Zheng X, et al. *In vivo* CD19 CAR T-cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus [J]. *New Eng J Med*, 2025, 393(15): 1542-1544.
- [10] Kotit S. Lessons from the first-in-human *in vivo* CRISPR/Cas9 editing of the TTR gene by NTLA-2001 trial in patients with transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy [J]. *Glob Cardiol Sci Pract*, 2023, 2023(1): e202304.
- [11] Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, et al. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory [J]. *Iscience*, 2021, 24(12).
- [12] Igyártó B Z, Jacobsen S, Ndeupen S. Future considerations for the mRNA-lipid nanoparticle vaccine platform [J]. *Curr Opin Virol*, 2021, 48: 65-72.
- [13] Shimabukuro T, Nair N. Allergic reactions including anaphylaxis after receipt of the first dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine [J]. *JAMA*, 2021, 325(8): 780-781.
- [14] Igyártó B Z, Qin Z. The mRNA-LNP vaccines-the good, the bad and the ugly? [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1336906.
- [15] Banerji A, Wickner P G, Saff R, et al. mRNA vaccines to prevent COVID-19 disease and reported allergic reactions: current evidence and suggested approach [J]. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2021, 9(4): 1423-1437.
- [16] Sato Y, Matsui H, Yamamoto N, et al. Highly specific delivery of siRNA to hepatocytes circumvents endothelial cell-mediated lipid nanoparticle-associated toxicity leading to the safe and efficacious decrease in the hepatitis B virus [J]. *J Control Release*, 2017, 266: 216-225.
- [17] Bartneck M. Lipid nanoparticle formulations for targeting leukocytes with therapeutic RNA in liver fibrosis [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 173: 70-88.
- [18] Wang C, Karlsson A, Oguin III T H, et al. Transient inhibition of lysosomal functions potentiates nucleic acid vaccines [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2023, 120(44): e2306465120.
- [19] Khajanchi N, Saha K. Controlling CRISPR with small molecule regulation for somatic cell genome editing [J]. *Mol Ther*, 2022, 30(1): 17-31.

- [20] Hu R, Dou Y, Li C, et al. Decoding undesirable inflammatory responses of nucleic acid-delivering lipid nanoparticles [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(33): e75548.
- [21] Chen K, Li X, Feng S, et al. Hydroxychloroquine-functionalized ionizable lipids mitigate inflammatory responses in mRNA therapeutics [J]. *J Control Release*, 2025, 387: 114267.
- [22] Mukthavaram R, Sagi A, Hong H, et al. Design and Evaluation of Biodegradable Self-Immolative Lipids for RNA Delivery [J]. *Adv Healthc Mater*, 2025, 14(22): 2501305.
- [23] Neiman G, Costa M W, Han H, et al. A microphysiological system for screening lipid nanoparticle-mRNA complexes predicts *in vivo* heart transfection efficacy [J]. *Nat Biomed Eng*, 2026, 10(7): 1-13.
- [24] Chen S P, Blakney A K. Immune response to the components of lipid nanoparticles for ribonucleic acid therapeutics [J]. *Current Opinion in Biotechnology*, 2024, 85: 103049.
- [25] Zelkoski A E, Lu Z, Sukumar G, et al. Ionizable lipid nanoparticles of mRNA vaccines elicit NF- κ B and IRF responses through toll-like receptor 4 [J]. *Npj Vaccines*, 2025, 10(1): 73.
- [26] Chaudhary N, Kasiewicz L N, Newby A N, et al. Amine headgroups in ionizable lipids drive immune responses to lipid nanoparticles by binding to the receptors TLR4 and CD1d [J]. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8(11): 1483-1498.
- [27] Tahtinen S, Tong A-J, Himmels P, et al. IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines [J]. *Nature Immunology*, 2022, 23(4): 532-542.
- [28] Dowell W, Dearborn J, Languon S, et al. Distinct inflammatory programs underlie the intramuscular lipid nanoparticle response [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(48): 33058-33072.
- [29] Forster III J, Nandi D, Kulkarni A. mRNA-carrying lipid nanoparticles that induce lysosomal rupture activate NLRP3 inflammasome and reduce mRNA transfection efficiency [J]. *Biomaterials Science*, 2022, 10(19): 5566-5582.
- [30] Shi L, Su K, Lin L, et al. Phospholipids tailor mRNA lipid nanoparticle delivery efficacy and immunogenicity [J]. *Materials Today*, 2026, 92: 490-498.
- [31] Zhivaki D, Kagan J C. Innate immune detection of lipid oxidation as a threat assessment strategy [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2022, 22(5): 322-330.
- [32] Back P I, Yu M, Modaresahmadi S, et al. Immune implications of cholesterol-containing lipid nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(42): 28480-28501.
- [33] Prunet C, Montange T, Vélux A, et al. Multiplexed flow cytometric analyses of pro-and anti-inflammatory cytokines in the culture media of oxysterol-treated human monocytic cells and in the sera of atherosclerotic patients [J]. *Cytometry Part A*, 2006, 69(5): 359-373.
- [34] Lai K, He P, He Y, et al. Pre-intervention with intravenous immunoglobulin reverses the immunogenic clearance of PEGylated nanomedicines [J]. *Nat Biomed Eng*, 2026: 1-19.
- [35] Kozma G T, Shimizu T, Ishida T, et al. Anti-PEG antibodies: Properties, formation, testing and role in adverse immune reactions to PEGylated nanobiopharmaceuticals [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 154: 163-175.
- [36] Albertsen C H, Kulkarni J A, Witzigmann D, et al. The role of lipid components in lipid nanoparticles for vaccines and gene therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 188: 114416.
- [37] Hassett K J, Benenato K E, Jacquinet E, et al. Optimization of lipid nanoparticles for intramuscular administration of mRNA vaccines [J]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2019, 15: 1-11.
- [38] Suzuki Y, Ishihara H. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs [J]. *Drug Metab Pharmacok*, 2021, 41: 100424.
- [39] Akinc A, Maier M A, Manoharan M, et al. The Onpattro story and the clinical translation of nanomedicines containing nucleic acid-based drugs [J]. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14(12): 1084-1087.
- [40] O'Donnell V B, Rossjohn J, Wakelam M J. Phospholipid signaling in innate immune cells [J]. *J Clin Invest*, 2019, 128(7): 2670-2679.
- [41] Feng S J, Liu C H, Xia X M, et al. Unraveling the role of PEGylation in the anti-aggregation stability of lipid nanoparticles [J]. *Nanoscale*, 2025, 17(47): 27530-27537.
- [42] Xiao Y, Lian X, Sun Y, et al. High-density brush-shaped polymer lipids reduce anti-PEG antibody binding for repeated administration of mRNA therapeutics [J]. *Nat Mater*, 2025, 24(11): 1840-1851.
- [43] Kozma G T, Mészáros T, Vashegyi I, et al. Pseudo-anaphylaxis to polyethylene glycol (PEG)-coated liposomes: roles of anti-PEG IgM and complement activation in a porcine model of human infusion reactions [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 9315-9324.
- [44] Chen B M, Cheng T L, Roffler S R. Polyethylene glycol immunogenicity: theoretical, clinical, and practical aspects of anti-polyethylene glycol antibodies [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(9): 14022-14048.
- [45] Xiong S, Liu C. Breaking the PEG barrier to boost mRNA-

- LNP therapeutics [J]. *Nat Rev Mater*, 2025, 10(11): 799-800.
- [46] Rampado R, Crotti S, Caliceti P, et al. Recent advances in understanding the protein corona of nanoparticles and in the formulation of “stealthy” nanomaterials [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 166.
- [47] García-Álvarez R, Vallet-Regí M. Hard and soft protein corona of nanomaterials: analysis and relevance [J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(4): 888.
- [48] Moghimi S M, Haroon H B, Yaghmur A, et al. Perspectives on complement and phagocytic cell responses to nanoparticles: From fundamentals to adverse reactions [J]. *J Control Release*, 2023, 356: 115-129.
- [49] Debnath M, Forster III J, Ramesh A, et al. Protein corona formation on lipid nanoparticles negatively affects the NLRP3 inflammasome activation [J]. *Biocon Chem*, 2023, 34(10): 1766-1779.
- [50] Omo L S, Wang Y, Patel M N, et al. Limiting endosomal damage sensing reduces inflammation triggered by lipid nanoparticle endosomal escape [J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(9): 1285-1297.
- [51] Qi H, Li X, Ma J, et al. Fullerenols hijack lysosomes to disrupt inter-organellar crosstalk and block autophagy pre-activated by mTOR inhibitors for cancer cell PANoptosis [J]. *Sci Bulletin*, 2025, 70(8): 1275-1294.
- [52] Kim S, Park C, Lee Y, et al. Inflammatory and immune-mediated toxicity of lipid nanoparticles [J]. *Biomed Pharmacother*, 2026, 199: 119385.
- [53] Hunter T L, Bao Y, Zhang Y, et al. *In vivo* CAR T cell generation to treat cancer and autoimmune disease [J]. *Science*, 2025, 388(6753): 1311-1317.
- [54] Rudra A, Gupta A, Reed K, et al. Degradable cyclic amino alcohol ionizable lipids as vectors for potent influenza mRNA vaccines [J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(12): 1831-1842.
- [55] Qiu X, Yang Y, Ma Q, et al. Thioketal-Incorporated Biodegradable Lipid Nanoparticles Deliver mRNA to Ductal Epithelial Cells for Improved Pancreatic Cancer Treatment [J]. *J Am Chem Society*, 2025, 147(48): 44605-44616.
- [56] Yamagata H M, Padilla M S, Hamilton A G, et al. Liver-detargeted aromatic bioreducible mRNA lipid nanoparticles confer lymph node tropism and robust antigen-specific immunity [J]. *J Am Chem Society*, 2026, 148(13): 14137-14150.
- [57] Wang C, Pan Q, Chen S, et al. Strain-Promoted mRNA Transdermal Delivery by Lipoic Lipid Nanoparticles for Therapeutic Skin Genome Editing [J]. *J Am Chem Society*, 2025, 147(38): 34449-34465.
- [58] Wang Z, Liu X, Jin J, et al. PEG-Free Monosialoganglioside lipid nanoparticles with spleen-selective mRNA delivery for cancer immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2026, 36(1): e20308.
- [59] Jin J, Liang Z, Wang Z, et al. Glycolipids substitute PEG lipids in lipid nanoparticles for mRNA delivery [J]. *J Am Chem Society*, 2025, 147(45): 41248-41255.
- [60] Kang D D, Hou X, Wang L, et al. Engineering LNPs with polysarcosine lipids for mRNA delivery [J]. *Bio Mater*, 2024, 37: 86-93.
- [61] Zeng J Y, Zhang Y, Zhao G, et al. Polypeptide-engineered lipid nanoparticles for mRNA delivery with limited immunogenicity [J]. *Nat Comm*, 2026, 17(1): 1-17.
- [62] Zhong S, Liu P, Li R, et al. Poly (carboxybetaine) lipids enhance mRNA therapeutics efficacy and reduce their immunogenicity [J]. *Nat Mater*, 2025, 24(11): 1852–1861.
- [63] Zeng A, Liu Y, Wang P, et al. Using siRNA-based anti-inflammatory lipid nanoparticles for gene regulation in psoriasis [J]. *Intern J Nanomed*, 2025, 20: 4519-4533.
- [64] Zhao Z, Shan X, Ding J, et al. Boosting RNA nanotherapeutics with V-ATPase activating non-inflammatory lipid nanoparticles to treat chronic lung injury [J]. *Nat Comm*, 2025, 16(1): 6477.
- [65] Zhao Z, Shan X, Wang W, et al. Lung-accumulating mucin 5AC silencing by noninflammatory lipid nanoparticles for asthma treatment [J]. *ACS Nano*, 2026, 20(11): 9105-9121.
- [66] Papp T E, Zeng J, Shah Nawaz H, et al. CD47 peptide-cloaked lipid nanoparticles promote cell-specific mRNA delivery [J]. *Molecular Therapy*, 2025, 33(7): 3195-3208.
- [67] Parhiz H, Shuvaev V V, Pardi N, et al. PECAM-1 directed re-targeting of exogenous mRNA providing two orders of magnitude enhancement of vascular delivery and expression in lungs independent of apolipoprotein E-mediated uptake [J]. *J Control Release*, 2018, 291: 10-115.
- [68] Breda L, Papp T E, Triebwasser M P, et al. *In vivo* hematopoietic stem cell modification by mRNA delivery [J]. *Science*, 2023, 381(6656): 436-443.
- [69] Yu X, Qi S, Cao W, et al. Metabolism-programming mRNA-lipid nanoparticles remodel the immune microenvironment to improve immunotherapy against MAFLD [J]. *Sci Trans Med*, 2025, 17(827): eadv2293.
- [70] Li H L, Xu Y, Mo J S, et al. Single intravitreal injection of lipid nanoparticles delivering circular mRNA of nicotinamide phosphoribosyltransferase protects against dry AMD [J]. *J Control Release*, 2026, 392: 114691.
- [71] Kawaguchi Y, Kimura M, Karaki T, et al. Modulating

- immunogenicity and rReactogenicity in mRNA-Lipid nanoparticle vaccines through lipid component optimization [J]. ACS Nano, 2025, 19(30): 27977-28001.
- [72] Liu Y, Liu Q, Zhang B, et al. Generation of tolerogenic antigen-presenting cells *in vivo* via the delivery of mRNA encoding PDL1 within lipid nanoparticles [J]. Nat Biomed Eng, 2025, 9(8): 1320-1334.
- [73] Zhao Y, Li R, Liu P, et al. Low reactogenicity and high tumour antigen expression from mRNA-LNPs with membrane-destabilizing zwitterionic lipids [J]. Nat Biomed Eng, 2025: 1-15.
- [74] Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. Nat Rev Rheumatol, 2020, 16(3): 155-166.
- [75] Bian X, Guo Q, Yau L F, et al. Berberine-inspired ionizable lipid for self-structure stabilization and brain targeting delivery of nucleic acid therapeutics [J]. Nat Comm, 2025, 16(1): 2368.
- [76] Vadovics M, Zhao W, Daley E F, et al. Tailoring the adjuvanticity of lipid nanoparticles by PEG lipid ratio and phospholipid modifications [J]. Nature Nanotechnology, 2025, 20(9): 1312-1322.
- [77] Aureli M, Mauri L, Ciampa M G, et al. GM1 ganglioside: Past studies and future potential [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(3): 1824-1842.
- [78] Shen Y, Wei Y, Weng W, et al. Quercetin glycoside-incorporated lipid nanoparticles for mRNA delivery exhibit reduced inflammatory response [J]. Chem Eng J, 2026, 536: 176034.
- [79] Patel M N, Tiwari S, Wang Y, et al. Safer non-viral DNA delivery using lipid nanoparticles loaded with endogenous anti-inflammatory lipids [J]. Nat Biotechnol, 2026, 44(1): 79-89.
- [80] Blaner W S, Shmarakov I O, Traber M G. Vitamin A and vitamin E: will the real antioxidant please stand up? [J]. Annual Review of Nutrition, 2021, 41(1): 105-131.
- [81] Zhou Z, Chen W, Yu H, et al. mRNA medicine for cardiovascular disease [J]. Nature Cardiovascular Research, 2026, 5(4): 291-307.
- [82] Gong N, Kim D, Alameh M G, et al. Mannich reaction-based combinatorial libraries identify antioxidant ionizable lipids for mRNA delivery with reduced immunogenicity [J]. Nat Biomed Eng, 2025, 9(12): 1-15.
- [83] Zhao G, Yang C, Zhang Y, et al. PEG immunogenicity-free LNPs targeting antigen-presenting cells enabling potent and safe H5N1 mRNA vaccination [J]. Materials Today, 2026, 98: 103389.
- [84] Feng Y, Tai W, Huang P, et al. Albumin-recruiting lipid nanoparticle potentiates the safety and efficacy of mRNA vaccines by avoiding liver accumulation [J]. Nat Mater, 2025, 24(11): 1826-1839.
- [85] Magadum A, Kaur K, Zangi L. mRNA-based protein replacement therapy for the heart [J]. Mol Ther, 2019, 27(4): 785-793.
- [86] Tang C, Feng W, Bao Y, et al. Long non-coding RNA TINCR promotes hepatocellular carcinoma proliferation and invasion via STAT3 signaling by direct interacting with T-cell protein tyrosine phosphatase (TCPTP) [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 2119-2131.
- [87] Hooper A J, Tang X L, Burnett J R. VERVE-101, a CRISPR base-editing therapy designed to permanently inactivate hepatic PCSK9 and reduce LDL-cholesterol [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2024, 33(8): 753-756.

[责任编辑 齐静雯]