

中药来源核酸成分在肺部疾病中的研究进展

郭钦华^{1,3}, 安思静^{1,2,3}, 冼星辰^{1,3}, 苗琳^{1,2,3*}, 孙娜^{1,2,3*}

1. 天津中医药大学中医药研究院, 天津 301617

2. 省部共建组分中药国家重点实验室, 天津中医药大学, 天津 301617

3. 现代中药创制全国重点实验室, 天津 301617

摘要: 肺部疾病发病率与死亡率居高不下, 传统疗法面临耐药性、副作用明显等局限, 亟需新的治疗策略。核酸类药物凭借其靶向性强、作用持久等优势, 为肺部疾病治疗提供了新方向。而传统中药在防治肺部疾病方面具有深厚理论与实践基础, 其来源的核酸成分可借助跨界调控机制发挥作用, 为肺部疾病干预提供了新思路。探讨了中药来源核酸成分作为一种新兴跨界治疗模式的潜力, 系统阐述了其在中医药理论指导下的药物类型、作用机制以及在药物稳定性、递送效率等方面的研究进展和独特优势, 进一步介绍了该类潜力药物在慢性阻塞性肺疾病、哮喘、肺炎、肺癌、急性肺损伤、肺纤维化及急性呼吸窘迫综合征等肺部疾病中的应用现状, 并讨论了当前面临的挑战与未来的发展前景, 以为该类药物的系统性开发提供理论依据和研究思路。

关键词: 中药; 核酸药物; 肺部疾病; 药物递送; 靶向性

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)13-5318-12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.13.032

Research progress on traditional Chinese medicine-derived nucleic acid components in pulmonary diseases

GUO Qinhu^{1,3}, AN Sijing^{1,2,3}, XIAN Xingchen^{1,3}, MIAO Lin^{1,2,3}, SUN Na^{1,2,3}

1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

2. State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

3. State Key Laboratory of Chinese Medicine Modernization, Tianjin 301617, China

Abstract: The incidence and mortality of pulmonary diseases remain persistently high. Conventional therapeutic modalities encounter restrictions, including drug resistance and notable side effects, underscoring the urgent need for novel treatment strategies. Nucleic acid drugs, with their strong target specificity and long-lasting effects, provide a promising new direction for treating pulmonary diseases. Meanwhile, traditional Chinese medicine (TCM), with its extensive theoretical and practical foundation the prevention and treatment of pulmonary diseases, offers innovative intervention strategies through its derived nucleic acid components, which can function via trans-kingdom regulatory mechanisms. This paper explores the potential of TCM-derived nucleic acid drugs as an emerging trans-kingdom therapeutic strategy. Guided by TCM theory, it systematically elaborates drug, type, mechanisms of action, and advances in areas such as drug stability and delivery efficiency, as well as the unique advantages of these agents. Furthermore, the article reviews the application status of nucleic acid drugs in various pulmonary diseases, including chronic obstructive pulmonary disease, asthma, pneumonia, lung cancer, acute lung injury, pulmonary fibrosis, and acute respiratory distress syndrome. Finally, the discussion then addresses the current challenges and future prospects to inform the theoretical foundation and research ideas for the systematic development of this drug class.

Key words: traditional Chinese medicine; nucleic acid drugs; pulmonary diseases; drug delivery; targeting specificity

收稿日期: 2026-01-17

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2023KJ139); 天津中医药大学新教师科研启动项目“雏鹰计划”项目 (XJS2024209)

作者简介: 郭钦华, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: guoqinhua@126.com

*通信作者: 苗琳, 博士, 研究员, 从事中药衰老与炎症研究工作。E-mail: mmmlin@tjutcm.edu.cn

孙娜, 博士, 助理研究员, 从事中药抗炎和肺部疾病研究工作。E-mail: sn1635093846@163.com

当前,肺部疾病的患病率持续攀升,总体生存率和治愈率仍处于较低水平^[1-3],对公众健康与社会发展构成严峻挑战^[4]。传统药物疗法是主要的治疗手段之一,然而现有的药物往往存在疗效不显著、症状缓解靶向性不佳、长期服用存在耐药以及伴随多种不良反应等问题^[5-7]。核酸药物是一类基于 DNA、RNA 或其合成类似物的新型基因治疗药物^[8-9],能够通过特异性调控疾病相关基因表达而发挥治疗作用,具有靶向性强、疾病适用性广泛、安全性和耐受性良好^[10-13]等特点。我国的传统中医药治疗肺部疾病历史悠久,效果显著,其核心理论在于通过“扶正祛邪”恢复“肺宣发肃降”的生理功能,系统调节人体气机平衡,从而发挥整体调和、标本兼治的独特疗效。近年来,天然核酸成分跨界调控哺乳动物靶基因表达的发现为中药来源的核酸药物的开发提供了潜在的可能性^[14-15],且中药来源核酸成分在肺部疾病的应用方面亦有成功的案例^[16],提示中药可能是一个天然的核酸药物资源库,识别和开发其核酸成分作为药物具有显著潜力。本文首先梳理了核酸药物的分类、作用机制,进一步聚焦肺部疾病,总结了中药来源核酸成分在多种呼吸系统疾病中的研究进展,为开发靶向性强的肺部疾病治疗药物提供新方向。

1 核酸药物的分类与机制

核酸药物是一类基于 DNA 或 RNA 分子,能直接靶向致病基因,通过基因表达精准调控或干预核酸代谢来实现疾病治疗的新型生物制剂,可以克服传统大分子生物药“不可成药”的问题,在新药开发及疾病治疗方面展现出独特的潜力^[8]。根据结构特点与作用机制,核酸药物主要分为以下几类:小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA)、反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO)、微小 RNA (microRNA, miRNA)、信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 以及其他类型。

1.1 siRNA

siRNA 是一种由 21~23 个核苷酸组成的较短的双链 RNA 分子。作为 RNA 干扰通路中的关键效应分子^[17],siRNA 能够特异性识别靶基因的 mRNA 序列,介导基因沉默^[18-19]。其过程为 siRNA 在细胞质中被 RNA 诱导沉默复合体 (RNA-induced silencing complex, RISC) 装载捕获,解旋后保留的引导链通过碱基互补配对与靶基因 mRNA 结合,引导真核翻译起始因子 2C2 (argonaute 2, Ago2) 对

mRNA 精确切割实现基因沉默。RISC-引导链复合物可被释放并寻找下一个靶标,使沉默效应持久高效^[20-22]。

1.2 ASO

ASO 是经化学修饰的由 13~25 个碱基组成的短链单链核苷酸^[23],可通过碱基互补配对特异性结合靶基因 mRNA 调控基因表达^[24]。为了增强其体内稳定性及结合靶基因的能力,ASO 通常会经过磷硫酰基化修饰磷酸骨架^[25],或添加 2'-O-甲基、2'-O-甲氧乙基等^[26]完成化学修饰。ASO 的作用机制主要分为 2 种:一是核糖核酸酶 H1 (ribonuclease H1, RNase H1) 依赖的降解机制^[27],即 ASO 与靶基因 mRNA 结合形成双链后,招募 RNase H1 特异性降解 RNA 链,从而阻止翻译^[28];二是空间位阻机制^[27],即物理阻断,包括结合 mRNA 起始密码子区域或编码区域 (coding sequence, CDS) 抑制翻译^[29]、结合 pre-mRNA 剪接位点调控剪接^[30-31]以及结合致病性 miRNA 阻止其发挥作用^[32]等方式。

1.3 miRNA

miRNA 是由 19~25 个碱基组成的内源基因编码的单链 RNA^[33]。其主要通过抑制靶基因的翻译发挥调控作用,少数情况下也可介导 mRNA 的降解^[34-35]。miRNA 的成熟经历核质 2 步:在细胞核中, RNA 聚合酶 II 催化基因转录产生初级 miRNA,经 Drosha 酶复合体加工成为前体 miRNA;进入细胞质,在 Dicer 酶的切割下形成双链,并与 Ago 蛋白结合组成 RISC,最终保留引导链形成成熟的 miRNA-RISC 复合体^[36-37]。该复合体通过 5'端第 2~8 位序列识别靶基因 mRNA 的 3'端非编码区域 (untranslated region, UTR) ^[38];多数情况下引起翻译抑制及去腺苷化降解,少数情况下由 Ago2 直接介导切割^[39-40],完成基因沉默。

1.4 mRNA

mRNA 药物是通过体外合成 mRNA 序列,递送到细胞质,由核糖体翻译为治疗性蛋白,从而达到预防或治疗疾病目的^[41-42]。为了防止外源性 mRNA 被免疫系统识别以及克服自身不稳定,该类药物首先通过核苷酸修饰来降低其免疫原性^[43];进而借助脂质纳米粒 (lipid nanoparticle, LNP) 实现递送。经内吞及内体酸化后释放 mRNA 至细胞质,最终由核糖体翻译为功能性治疗蛋白^[44]。

1.5 其他类型核酸药物

除了上述类别外,近年来新型核酸药物不断涌

现。小激活 RNA 靶向基因启动子区域,通过招募转录激活因子,启动转录实现基因表达的上调^[45-46]。向导 RNA 是 CRISPR-Cas 基因编辑系统的核心组件^[47],通过人工设计 5'端序列与目标 DNA 互补配对,引导 Cas9 蛋白精确定位并切割 DNA 双链,实现基因敲除或编辑^[48]。适配体是通过体外筛选技术获得的单链 DNA 或 RNA 寡核苷酸,借助其独特的三维空间结构与靶标分子高亲和力且特异性地结合^[49-50],直接干扰靶蛋白的活性功能域,调控其生物学功能^[51]。

2 中医对肺部疾病的认知

中医对肺部疾病的认知与实践源远流长,“肺主宣发肃降”的功能理论与呼吸免疫屏障的现代内涵相互印证,从“外邪犯肺”到“久病入络”的病机演变规律,揭示了疾病发展的阶段性特征。

2.1 “宣发肃降”与呼吸免疫屏障功能的现代诠释

《黄帝内经》有云:“肺者,气之本,魄之处也”“肺主宣发肃降”^[52],精确概括了肺脏的核心生理地位。“肺为娇脏”^[53],易受外邪侵袭。外邪犯肺导致“宣发肃降”功能失常,即核心病机。宣发失司则卫气不固、津液不布,导致皮肤腠理防御洞开,气道黏膜滋养不足、黏液分泌减少,对应现代病理中物理化学屏障的削弱^[54-55],邪气更易侵入。肃降失常其向下通达与清洁能力丧失,导致病原体停聚、津液代谢障碍而凝聚成“痰”,从而引发类似现代医学所述的黏液高分泌、炎症细胞浸润及继发感染^[56-57]。上述气机升降出入的整体失常,最终表现为免疫调节功能受损和炎症反应的加剧^[58]。恢复肺的宣降功能本质上是修复呼吸免疫屏障、调节异常免疫炎症反应的过程,这一认识为中药及现代药物(包括核酸药物)的干预提供了重要的理论与机制切入点。

2.2 从“外邪犯肺”到“久病入络”的疾病演变规律

外邪犯肺(急性期)指体表防御失司,外邪经肌肤腠理内传于肺,导致宣发肃降功能失常。此过程与现代医学中病原体入侵呼吸道、引发急性炎症反应并造成上皮损伤的阶段相对应:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6 等炎症因子释放^[59],肺上皮及黏膜急性损伤,黏液分泌异常^[60]。痰邪壅肺(迁延期)的核心病机为津液代谢失常凝聚成痰,阻塞气道。这与慢性炎症状态下信号通路持续活化[如信号转导和转录激活因子 6 (signal transducer

and activator of transcription 6, STAT6) 通路]、气道黏液细胞增生及黏液大量分泌积聚的病理改变一致^[61-62]。久病入络(慢性/纤维化期)其核心病机为“瘀阻肺络”,病邪由“气分”深入“血络”,其现代医学实质是慢性炎症引发血管内皮损伤与微血栓形成^[63],并持续刺激成纤维细胞增殖,引发肺组织纤维化^[64],使肺泡功能丧失。

综上,中医“外邪犯肺→痰邪壅肺→久病入络”的传变规律精准地概括了肺部疾病从急性损伤、慢性炎症到器质性纤维化的完整病理进程,为在不同阶段采取疏风宣肺、化痰散结、活血通络等治则,或开发相应的核酸药物奠定了坚实的理论基础。

3 中药来源核酸成分的潜在治疗优势

中医强调整体调节,在治疗上注重“扶正祛邪”。中药复方采用“君、臣、佐、使”的配伍原则,通过多成分、多靶点协同作用,在肺部疾病的治疗中可同步调节免疫、抗炎、抗纤维化等通路,实现“标本兼治”。核酸药物也具有同时调节多个基因网络的特点^[10,65]。源自中药及植物中的天然核酸成分进入人体调控靶基因表达,可调控宿主免疫与炎症信号^[66],其作用方式体现了“整体治疗”与“精准调控”的融合,为复杂肺部疾病的治疗提供了新范式。

3.1 中药来源核酸成分的发

中药作为一个巨大的天然分子资源库,其活性成分研究已从小分子扩展到核酸领域^[66]。自 2012 年张辰宇团队首次发现水稻中的 MIR168a 能够存在于动物血清中并参与跨界基因调控以来^[15],天然来源的小 RNA (small RNA, sRNA) 被陆续发现,包含 miRNA 以及与核糖体 RNA 和转运 RNA 等相关的 sRNA^[67]。报道指出,中药方剂金银花汤剂中的 microRNA2911 在体内外实验中能显著抑制 H5N1 和 H7N9 病毒复制,具有抗病毒活性^[16];并且中药来源核酸成分可通过天然递送系统外泌体纳米颗粒 (exosome-like nanoparticles, ELNs) 被人体吸收并发挥功能^[68];甘草中提取出的 miRNA 可调节人免疫细胞的基因表达,表现出抗炎效果^[69];植物来源 miR261、miR354、miR194 等具有体内免疫活性,靶向调控肿瘤细胞增殖,发挥积极的抗肿瘤作用^[70]。另外,2023 年蒋澄宇团队构建了高通量测序技术本草 sRNA 数据库^[67],为挖掘中药来源的核酸药物提供了系统的数据资源。

3.2 中药来源核酸成分的特点

源自中药或植物中的天然核酸成分能够跨界进

入人体并调控基因表达,其独特优势植根于三者构成的稳固基础:天然稳定性是其发挥功能的先决条件,高效的递送系统是跨越生物屏障的关键保障,而精准靶向的调控机制则是实现治疗作用的核心。

中药来源核酸成分具有天然稳定性。报道指出,中药来源核酸成分往往经过天然的修饰,拥有可在体内保持相对稳定的结构。植物 miRNA 在生物合成过程中会经历甲基转移酶催化的 3'端甲基化修饰^[71],该修饰能有效抵抗核酸酶降解,显著提升其在体内复杂环境中的稳定性。真核生物 mRNA 链内部的 N⁶-甲基腺苷修饰能够调控 mRNA 结构的稳定性,特定情况下可在其修饰位点上招募蛋白形成复合物,使其不易被核酸酶接近和切割^[72]。中药来源核酸成分常由 ELNs 包裹,其脂质双分子结构能有效保护其携带的 miRNA 免遭降解,使核酸成分在动物体内能保持稳定^[68]。

中药来源核酸成分具有高效的递送系统。ELNs 作为天然的递送载体,不仅有精准的肝脏、肺脏等组织的靶向性^[73],还赋予核酸药物良好的生物相容性,成为中药来源核酸成分的高效递送系统之一^[74]。由叶酸(folic acid, FA)、生姜衍生的 ELNs (ginger derived exosome-like nanovesicles, GDENs) 及靶向肿瘤存活蛋白基因的 siRNA 共同构建的 FA-3WJ/GDENs/siRNA 系统^[75],可实现 siRNA 的高效特异性递送,显著提升核酸药物的胞内递送效率,为基因治疗领域提供了具有良好转化潜力的递送平台。此外,其他天然递送载体也具有较好的应用前景。例如,人参皂苷 Rg₂ 及其衍生物植物甾醇原人参二醇在替代 LNP 时,具有低毒性、良好的封装效率、高递送效率的优点^[76]; N-乙酰半乳糖修饰可实现肝脏特异性递送^[77]; 精氨酸-组氨酸-二油酰磷脂酰乙醇胺系统 (R_mH_nC-DOPE, m=1-5, n=1-9) 可用于肝脏和肺脏的靶向递送,其肺部靶向效率超过 90%^[78]; 脂质鞘氨醇 (d18:1) 递送高效、载药稳定性好,可以有效突破口服吸收屏障^[79-80]。

中药来源核酸成分可精准发挥干预作用。中药来源核酸成分进入人体后,主要通过以下机制实现多靶点、网络状的精准干预。①靶向 mRNA 调控基因表达:这是其核心机制。如金银花中的 MIR2911 可直接靶向流感病毒基因,抑制病毒复制^[16]; 其他植物 miRNA 可通过与宿主 mRNA 的 3'-UTR 区域互补配对^[81-83],介导翻译抑制、mRNA 降解^[84-85],从而在抗病毒、抗炎及免疫调节中发挥作用。②表

观遗传层面的 NamiRNA 机制:部分外源 miRNA 可能通过“NamiRNA”机制,与增强子区域结合,激活增强子的转录活性,实现对多条信号通路的协同调控^[86]。此外,已有研究采用肺靶向-LNP 平台,同时递送 *IL-12* mRNA 和多西他赛前体药,既可激活 IL-12 介导的免疫应答,又能发挥化疗药物的细胞杀伤作用,从而协同抑制肺癌转移^[87]。

4 中药来源核酸成分治疗肺部疾病的应用现状

核酸药物凭借其特异性强、疗效显著及对“不可成药”靶点的干预能力,正成为用于肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、哮喘、肺炎、肺癌、急性肺损伤 (acute lung injury, ALI)、肺纤维化 (pulmonary fibrosis, PF)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) 等治疗的新兴策略^[88]。目前已有多项核酸药物应用于临床或处于临床前试验阶段。例如,卡介菌多糖核酸注射剂在临床用于预防和治疗哮喘^[89]; 针对新型冠状病毒感染 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 的 mRNA 疫苗 (如 mRNA-1273 和 BNT162b2 等) 已广泛投入使用^[90]; 靶向基质金属蛋白酶 7 的 siRNA 药物 (NCT05537025) ARO-MMP7 能延缓 PF 发展进程,正处于 II 期临床试验阶段; ASO-TPI1100 作为目前缓解 COPD 气道炎症的核酸药物 (NCT00914433), 已经进入 I 期临床试验阶段; ASO-Danvatirsen (NCT03819465) 减少转移性非小细胞肺癌的研究已进入 I 期临床研究。然而,中药来源核酸成分用于肺部疾病的研究尚处于基础研究阶段。

4.1 COPD

COPD 是一类因气流受限而产生气道持续性炎症、呼吸困难、咳嗽等肺部异常症状的疾病^[91]。其发病机制为慢性炎症导致的炎症细胞释放大量蛋白酶,从而破坏肺泡壁、损伤肺组织、诱发肺气肿,最终导致气道狭窄或塌陷、弹性收缩力下降^[92-93]。使用生物信息学与机器学习预测分析,得到了与 COPD 相关的 hsa-miR-543、hsa-miR-181c 和 hsa-miR-200a 等多条 miRNA^[94]。另有实验研究发现,参芪补肺方能上调 miRNA-146a 表达,激活抗氧化核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2) / 抗氧化反应元件 (oxidative response element, ARE) 通路并抑制炎症核因子-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路,减轻烟熏联合脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 COPD 大鼠

的氧化应激与肺部炎症,改善肺功能^[95]。此外,人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)的 miRNA 表达谱被认为是 COPD 进展的生物标志^[96];靶向其炎症网络可能对于 COPD 进展具有抑制效果。例如,甘草水提物中的 miR156 可降低 PBMC 中 *p53*、*STAT1* 等基因表达及 IL-6、IL-10 等炎症因子的水平,并能抑制 Th1 型免疫反应,miR1511 可双向调节 PBMC 中参与促炎与抗炎过程的 *NF-κB*、*p53*、*STAT1* 和 *IL-6* 的应答,miR8155 则主要抑制 *NF-κB* 和 *STAT1* 基因表达^[69]。

4.2 哮喘

哮喘是由慢性炎症引起的常见呼吸系统疾病,其核心为 2 型免疫炎症失调,即过敏原被树突状细胞捕获并呈递信号,促使 2 型辅助性 T 细胞(T helper 2 cell, Th2)分化,释放 IL-4、IL-5、IL-13 等因子,导致慢性炎症、气道病理变化、气道高反应性及结构重塑^[97-98]。多项研究发现中药来源的 miRNA 具有潜在干预哮喘的治疗作用。例如,通过网络药理学和分子对接发现,金欣口服液中 hsa-miR-133b、hsa-miR-302b-3p、hsa-miR-203a-3p、hsa-miR-19a-3p、hsa-miR-143-3p 和 hsa-miR-145-5p 共 6 个潜在 miRNA 可能通过调控磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路或环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)信号通路发挥抗哮喘作用^[99]。在卵白蛋白(ovalbumin, OVA)诱导的哮喘小鼠模型中,黄芪来源的 miR-396 经鼻滴可在小鼠肺组织中稳定存在,抑制 GATA 结合蛋白 3(GATA binding protein 3, GATA-3)的表达,降低 Th2 细胞中 IL-5 和 IL-13 等炎症因子水平,并减轻气道上皮炎症浸润与上皮损伤,从而缓解哮喘症状^[100]。全蝎、蜈蚣 M2 巨噬细胞外泌体来源的 miR-30b-5p 经尾 iv 至 OVA 诱导的哮喘小鼠模型中,可能通过调控 RIG-I 样受体、趋化因子、Jak-STAT 和 NF-κB 等多个信号通路,抑制干扰素调节因子 7(interferon regulatory factor 7, IRF7)、鸟苷酸结合蛋白 2(guanylate binding protein 2, GBP2)和 Toll 样受体 3(toll-like receptor 3, TLR3)基因表达,维持气道黏膜完整性,减少炎症细胞浸润,从而缓解重症哮喘^[101]。此外,通过靶基因预测、疾病关联分析发现簇豆来源的 cb-miRNA 可靶向与哮喘相关的受体型蛋白酪氨酸磷

酸酶 ε (protein tyrosine phosphatase receptor type E, PTPRE) 基因^[102],提示其作为哮喘新型候选药物的潜力。

4.3 肺炎

肺炎是一种主要由病原微生物引起,少数由免疫损伤引起的肺部细支气管、肺泡及肺间质炎症。其特征是病原微生物突破机体免疫屏障后触发固有免疫反应,导致巨噬细胞释放大量炎症因子^[103],引起肺泡腔纤维蛋白沉积,组织液渗出,造成肺部气体交换受阻^[104-105]。研究表明,中药来源核酸成分在干预肺炎尤其是病毒性肺炎方面展现出多层次的潜在治疗作用。例如,生姜 ELNs 中的 aly-miR396a-5p 可在 A549 细胞中降低严重呼吸综合征冠状病毒-2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)的非结构蛋白 12(non-structural protein 12, Nsp12)蛋白表达,实现抗病毒效果;通过气管内注射递送至小鼠肺部后,aly-miR396a-5p 可在巨噬细胞中减轻 SARS-CoV-2 导致的 NF-κB 通路介导的炎症反应,从而改善病毒性肺炎的病理状态^[85]。研究发现 COVID-19 患者服用透解祛瘟颗粒后数千个 sRNA 可吸收入血,下调 161 个差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),并通过抑制炎症与抗病毒相关信号通路,纠正 SARS-CoV-2 感染引起的全身性基因表达紊乱;进一步结合本草 sRNA 图谱筛选出 33 种上调 SARS-CoV-2 感染相关 DEGs 比例高于 50% 的 sRNA,其中橘红、瓜蒌皮、佛手来源的 sRNA 经细胞实验验证,证实其能精准调控 SARS-CoV-2 感染相关的 DEGs^[106]。鱼腥草作为炎症性肺部疾病的常用中药,其富含的 miR858a、miR858b 可靶向 H1N1 病毒中的核蛋白(nucleoprotein, NP)基因;miR166a-3p 可靶向 SARS-CoV-2 中的开放读码框 1ab(open reading frame 1ab, ORF1ab)区域阻断病毒复制,还可通过 PI3K-Akt 和 MAPK 信号通路缓解呼吸道炎症感染,发挥抗病毒作用^[107]。

4.4 肺癌

肺癌是一种定位于肺部支气管黏膜或肺泡上皮的恶性肿瘤^[108]。中药来源的核酸成分可以靶向异常激活的原癌基因或功能失活的抑癌基因,成为肺癌治疗研究中颇具前景的新方式。研究显示,荔枝来源的 miR261 与甜橙衍生的 miR354 可以靶向组蛋白去乙酰化酶 2,抑制肿瘤细胞的增殖;红豆杉来源的 miR194 通过靶向细胞毒性 T 淋巴细胞相

关蛋白4,在HepG2、A549、4T1d等多种肿瘤细胞系中显示出抗增殖作用^[70]。黄芩中存在的ASO HQi-sRNA-2能靶向环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)/前列腺素内过氧化物合酶2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2)的CDS区域,显著抑制人肺癌细胞NCI-H460增殖、迁移、侵袭并诱导其凋亡;经脂质鞘氨醇(d18:1)口服递送后可以显著减轻自发性肺癌小鼠的肿瘤负荷,且肺部的口服利用度高达67.9%,展现出良好的肺癌治疗潜力与安全性^[80]。

4.5 ALI

ALI是一种由严重炎症反应引起的弥漫性肺泡损伤,表现为以急性、进行性、缺氧性为特点的呼吸衰竭^[109],病理表现为肺部水肿、炎症细胞浸润、肺泡-毛细血管屏障损伤等^[110]。目前,已有多项研究从不同中药中鉴定出具有ALI治疗潜力的核酸成分。新鲜地黄来源的miR-7972由ELNs携带可减少RAW264.7细胞中促炎因子(IL-1 β 、IL-6和TNF- α)、活性氧和一氧化氮的生成,诱导巨噬细胞向M2极化,抑制LPS诱导的小鼠ALI症状,减少肺组织中中性粒细胞浸润与肺泡水肿^[111]。蛹虫草来源的miR-1321和miR-3188能够靶向CXC趋化因子受体2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)mRNA的3'-UTR区域抑制其在肺部的表达,减轻博来霉素诱导的小鼠ALI病变,降低肺微血管内皮细胞中IL-8水平^[82]。口服半枝莲来源的BZL-sRNA-20可以显著降低LPS和SARS-CoV-2感染的2种ALI小鼠细胞、支气管肺泡灌洗液及血浆中IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子水平,改善肺功能,其机制与抑制TLR4信号通路有关^[112]。

4.6 PF

PF是一类以慢性、进行性肺间质纤维化为特征的疾病,其病理核心是成纤维细胞的异常活化与过度增殖,导致细胞外基质大量沉积,进而引起气体交换障碍,临床表现为进行性呼吸困难、咳嗽与乏力^[113-114]。其中,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路及下游分子TGF- β 活化激酶1结合蛋白1(TGF- β -activated kinase 1-binding protein 1, Tab1)的激活在纤维化进程中起关键的驱动作用^[115]。研究发现,红景天来源的HJT-sRNA-m7和蒲公英来源的PGY-sRNA-6,可显著降低博来霉素诱导的PF小鼠肺组织中 α -平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白等纤维化标志物的表达水平;PGY-

sRNA-6还可降低血浆中IL-1 α 、IL-5等炎症因子水平,而HJT-sRNA-m7能显著改善肺部病理损伤^[116],且在二氧化硅诱导的PF小鼠模型中展现出同等良好的治疗效果^[117];在天然成分磷酸胆碱的帮助下可以促进肺细胞对核酸成分的摄取,增强其抗PF效果^[118]。此外,在博来霉素诱导的PF小鼠模型中,水稻来源的osa-miR172d-5p可以抑制Tab1表达,干扰TGF- β 信号通路;且能有效降低胶原蛋白、羟基脯氨酸等PF标志物水平,改善纤维化程度^[119]。

4.7 ARDS

ARDS是由严重肺炎、脓毒症、创伤等多种病因引起的急性、弥漫性肺损伤,并以顽固性低氧血症为特征^[120]。该病不仅是多种危重症的严重并发症,其病程中还可继发感染、休克及多器官衰竭等,形成难治性恶性循环,导致高死亡率^[121-124]。报道指出,炙甘草靶向TNF- α 的sRNA-9,能有效降低LPS或聚肌胞刺激的THP1和A549细胞中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的mRNA表达水平,抑制ARDS小鼠血清及支气管肺泡灌洗液中炎症因子水平,缓解ARDS症状^[125]。海洋中药牙鲆性腺中特异性高表达的miR-202-5p^[126]可以结合ROCK1 mRNA 3'-UTR区域,降低ROCK1蛋白质表达水平,阻断LPS诱导的ARDS大鼠体内TLR4/NF- κ B信号通路激活,减轻肺组织充血、红细胞浸润等病理损伤以及肺部水肿^[83]。

5 中药来源核酸成分治疗肺部疾病面临的挑战与展望

尽管中药来源核酸成分在肺部疾病治疗中存在众多优势,但其发展仍面临从实验室向临床转化的挑战。

5.1 核酸成分的药物安全性评价与质量控制瓶颈

目前,植物sRNA“跨界调控”学说仍存在争议,由此直接衍生出药物安全性评价与质量控制方面的根本性挑战。其一,植物sRNA在哺乳动物体内稳定存在并发挥特异性基因调控功能,这一前沿科学问题尚未形成广泛共识。争议聚焦于研究数据可重复性与特异性以及在体作用效果和机制尚未完全阐明^[127-128]。其二,在药物开发过程中,由于跨界调控的直接证据链尚不完整,潜在脱靶效应、免疫原性以及对内源核酸的干扰风险^[129]难以准确预测和评估,且中药提取物中sRNA成分复杂,中药材存在质量变异因素^[130],对中药来源的核酸药物安全性评价与质量控制的规范化形成阻碍。

5.2 中医理论指导下的中药来源核酸成分研发与应用

中医理念中“上工治未病”的思想，强调“未病先防”与“既病防变”。COVID-19 mRNA 疫苗的成功应用^[131]提示了中药资源中核酸类预防性药物的开发前景。同时，将中医关于肺部疾病的病机演变规律以及疾病各阶段的特征结合进行时序性药物设计也是重要的药物发现策略。例如，针对慢性肺部疾病的早期阶段设计 siRNA 或 mRNA 药物^[132-133]，阻止其向不可逆的重症阶段演变。

5.3 中药来源核酸成分与递送系统的匹配及应用

天然载体为核酸药物的高效靶向递送提供了理想方案，中药来源核酸成分更为复杂，如何实现其高效、稳定的递送，是有待解决的关键问题。目前主要通过化学修饰与新型递送系统两大策略来应对。

未来化学修饰的发展主要聚焦于结构元件的优化和计算机辅助的精准设计。例如，siRNA 通过磷酸骨架和 2'-O-甲基核糖修饰，可有效抵抗核酸酶降解并降低其免疫原性^[25,27]；COVID-19 mRNA 疫苗采用 N₁-甲基假尿苷修饰，在提升稳定性和表达效率的同时显著减弱了其固有免疫原性^[131]。此外，抗体结合域的蛋白质修饰（如双功能抗体的双链 RNA 结合结构域与 siRNA 末端连接）^[134]、纳米载体骨架和其表面靶向抗体的功能化自组装^[135]也为核酸的稳定高效递送提供了新兴途径。而计算机算法和人工智能的运用为核酸修饰的合理性设计与精准优化提供最优策略，如运用 AILinearDesign 算法进行结构与密码子的精准修饰，突破了 mRNA 设计的计算瓶颈并改善了其不稳定性^[136]。

未来递送系统的发展将主要依赖于载体材料的多样性、靶向策略的智能化和递送过程的可控性。近年来，新型递送材料不断涌现，如刺激响应材料（如 pH、ROS 等）^[137-138]、仿生材料（包括天然外泌体及同源细胞膜包被载体）^[68,139]以及 DNA 折纸自组装材料^[140]等正体现了载体材料的多元化趋势。未来在智能化靶向方面，刺激响应型纳米载体可依据肺部病灶特有的微环境（如特定 pH、酶或 ROS 水平）设计，并结合外部物理刺激（超声、红外等）^[141-142]实现药物的智能释放^[143-144]，展现了响应式、可调控的递送前景。此外，基于同源细胞膜仿生的递送系统已成功用于 siRNA 的精准投递^[139]，也为智能化靶向策略提供了重要技术借鉴。

6 结语

在中医理论的指导下，中药来源核酸成分可结合现代核酸技术，为肺部疾病治疗提供新思路。现代研究已初步证实，其在抗病毒、抗炎、抗纤维化及调节免疫等多个环节均展现出对肺部疾病良好的治疗潜力。未来，通过材料学、生物学与中医学的多学科交叉创新，精准助力中药来源的核酸药物的设计与发现，为肺部疾病患者带来变革性的治疗新策略。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Agustí A, Celli B R, Criner G J, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease 2023 report: GOLD executive summary [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2300239.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [3] Podolanczuk A J, Thomson C C, Remy-Jardin M, *et al.* Idiopathic pulmonary fibrosis: State of the art for 2023 [J]. *Eur Respir J*, 2023, 61(4): 2200957.
- [4] Cao Z, He L, Luo Y H, *et al.* Burden of chronic respiratory diseases and their attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990 — 2021: Results from the global burden of disease study 2021 [J]. *Chin Med J Pulm Crit Care Med*, 2025, 3(2): 100-110.
- [5] Leigh N B, Karaseva N, Nakagawa K, *et al.* Patient-reported outcomes from FLAURA: Osimertinib versus erlotinib or gefitinib in patients with EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 125: 49-57.
- [6] Singh D, Higham A, Mathioudakis A G, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Developments in pharmacological treatments [J]. *Drugs*, 2025, 85(7): 911-930.
- [7] Le X N, Puri S, Negrao M V, *et al.* Landscape of EGFR-dependent and-independent resistance mechanisms to osimertinib and continuation therapy beyond progression in EGFR-mutant NSCLC [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6195-6203.
- [8] Sun X Y, Setrerrahmane S, Li C C, *et al.* Nucleic acid drugs: Recent progress and future perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9: 316.
- [9] Chen S Y, Mao Q, Cheng H, *et al.* RNA-binding small molecules in drug discovery and delivery: An overview

- from fundamentals [J]. *J Med Chem*, 2024, 67(18): 16002-16017.
- [10] Liu X S, Chen Q, Jiang S X, *et al.* microRNA-26a in respiratory diseases: Mechanisms and therapeutic potential [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 627.
- [11] Rowe S M, Zuckerman J B, Dorgan D, *et al.* Inhaled mRNA therapy for treatment of cystic fibrosis: Interim results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 1/2 clinical study [J]. *J Cyst Fibros*, 2023, 22(4): 656-664.
- [12] Pardi N, Krammer F. mRNA vaccines for infectious diseases—Advances, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(11): 838-861.
- [13] 华桦, 田韦韦, 刘俐, 等. 中药及天然药物来源的小核酸新药发现与前景展望 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(9): 2273-2280.
- [14] Alshehri B. Plant-derived xenomiRs and cancer: Cross-Kingdom gene regulation [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2021, 28(4): 2408-2422.
- [15] Zhang L, Hou D X, Chen X, *et al.* Exogenous plant MIR168a specifically targets mammalian LDLRAP1: Evidence of cross-Kingdom regulation by microRNA [J]. *Cell Res*, 2012, 22(1): 107-126.
- [16] Zhou Z, Li X H, Liu J X, *et al.* Honeysuckle-encoded atypical microRNA2911 directly targets influenza A viruses [J]. *Cell Res*, 2015, 25(1): 39-49.
- [17] Fire A, Xu S Q, Montgomery M K, *et al.* Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature*, 1998, 391(6669): 806-811.
- [18] Elbashir S M, Harborth J, Lendeckel W, *et al.* Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells [J]. *Nature*, 2001, 411(6836): 494-498.
- [19] Hu B, Zhong L P, Weng Y H, *et al.* Therapeutic siRNA: State of the art [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5: 101.
- [20] Carthew R W, Sontheimer E J. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs [J]. *Cell*, 2009, 136(4): 642-655.
- [21] Dana H, Chalbatani G M, Mahmoodzadeh H, *et al.* Molecular mechanisms and biological functions of siRNA [J]. *Int J Biomed Sci*, 2017, 13(2): 48-57.
- [22] Setten R L, Rossi J J, Han S P. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(6): 421-446.
- [23] Zamecnik P C, Stephenson M L. Inhibition of Rous sarcoma virus replication and cell transformation by a specific oligodeoxynucleotide [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1978, 75(1): 280-284.
- [24] Crooke S T, Witztum J L, Bennett C F, *et al.* RNA-targeted therapeutics [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(4): 714-739.
- [25] Hyjek-Skladanowska M, Vickers T A, Napiórkowska A, *et al.* Origins of the increased affinity of phosphorothioate-modified therapeutic nucleic acids for proteins [J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(16): 7456-7468.
- [26] Prakash T P. 2'-O-[2-[(N,N-dimethylamino)oxy] ethyl]-modified oligonucleotides inhibit expression of mRNA *in vitro* and *in vivo* [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(2): 828-833.
- [27] Crooke S T, Baker B F, Crooke R M, *et al.* Antisense technology: An overview and prospectus [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(6): 427-453.
- [28] Lima W F, Crooke S T. Binding affinity and specificity of *Escherichia coli* RNase H1: Impact on the kinetics of catalysis of antisense oligonucleotide—RNA hybrids [J]. *Biochemistry*, 1997, 36(2): 390-398.
- [29] Baker B F, Lot S S, Condon T P, *et al.* 2'-O-(2-Methoxyethyl)-modified anti-intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) oligonucleotides selectively increase the ICAM-1 mRNA level and inhibit formation of the ICAM-1 translation initiation complex in human umbilical vein endothelial cells [J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(18): 11994-12000.
- [30] Havens M A, Hastings M L. Splice-switching antisense oligonucleotides as therapeutic drugs [J]. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44(14): 6549-6563.
- [31] Finkel R S, Mercuri E, Darras B T, *et al.* Nusinersen versus sham control in infantile-onset spinal muscular atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(18): 1723-1732.
- [32] Yan L Y, Su Y F, Hsia I, *et al.* Delivery of anti-microRNA-21 by lung-targeted liposomes for pulmonary fibrosis treatment [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2023, 32: 36-47.
- [33] Ambros V. microRNAs: Tiny regulators with great potential [J]. *Cell*, 2001, 107(7): 823-826.
- [34] Humphreys D T, Westman B J, Martin D I K, *et al.* microRNAs control translation initiation by inhibiting eukaryotic initiation factor 4E/cap and poly(A) tail function [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(47): 16961-16966.
- [35] Liu H Y, Lei C, He Q, *et al.* Nuclear functions of mammalian microRNAs in gene regulation, immunity and cancer [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 64.
- [36] Lee Y, Ahn C, Han J J, *et al.* The nuclear RNase III Drosha initiates microRNA processing [J]. *Nature*, 2003, 425(6956): 415-419.
- [37] Behm-Ansmant I, Rehwinkel J, Doerks T, *et al.* mRNA degradation by miRNAs and GW182 requires both CCR4:

- NOT deadenylase and DCP1: DCP2 decapping complexes [J]. *Genes Dev*, 2006, 20(14): 1885-1898.
- [38] Lewis B P, Burge C B, Bartel D P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. *Cell*, 2005, 120(1): 15-20.
- [39] Treiber T, Treiber N, Meister G. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 5-20.
- [40] Sheu-Gruttadauria J, MacRae I J. Phase transitions in the assembly and function of human miRISC [J]. *Cell*, 2018, 173(4): 946-957.
- [41] Brenner S, Jacob F, Meselson M. An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis [J]. *Nature*, 1961, 190: 576-581.
- [42] Sahin U, Karikó K, Türeci Ö. mRNA-based therapeutics: Developing a new class of drugs [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(10): 759-780.
- [43] Karikó K, Buckstein M, Ni H P, *et al.* Suppression of RNA recognition by toll-like receptors: The impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA [J]. *Immunity*, 2005, 23(2): 165-175.
- [44] Zong Y, Lin Y, Wei T, *et al.* Lipid nanoparticle (LNP) enables mRNA delivery for cancer therapy [J]. *Adv Mater*, 2023, 35(51): 2303261.
- [45] Li L C, Okino S T, Zhao H, *et al.* Small dsRNAs induce transcriptional activation in human cells [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(46): 17337-17342.
- [46] Wang L, Yao Q Y, Guo X R, *et al.* Targeted delivery of CEBPA-saRNA for the treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma by transferrin receptor aptamer decorated tetrahedral framework nucleic acid [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 392.
- [47] Jinek M, Chylinski K, Fonfara I, *et al.* A programmable dual-RNA — guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity [J]. *Science*, 2012, 337(6096): 816-821.
- [48] Pacesa M, Pelea O, Jinek M. Past, present, and future of CRISPR genome editing technologies [J]. *Cell*, 2024, 187(5): 1076-1100.
- [49] Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase [J]. *Science*, 1990, 249(4968): 505-510.
- [50] Ellington A D, Szostak J W. *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands [J]. *Nature*, 1990, 346(6287): 818-822.
- [51] Zhou J H, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: Current potential and challenges [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(6): 440.
- [52] 朱斐. 黄帝内经 [M]. 南昌: 二十一世纪出版社, 2014: 34-35.
- [53] 叶天士. 临证指南医案 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 214-215.
- [54] Raby K L, Michaeloudes C, Tonkin J, *et al.* Mechanisms of airway epithelial injury and abnormal repair in asthma and COPD [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1201658.
- [55] Joffre J, Rodriguez L, Matthay Z A, *et al.* COVID-19-associated lung microvascular endotheliopathy: A “from the bench” perspective [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(8): 961-972.
- [56] Zou Y, Chen X, He B M, *et al.* Neutrophil extracellular traps induced by cigarette smoke contribute to airway inflammation in mice [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 389(1): 111888.
- [57] Batson B D, Zorn B T, Radicioni G, *et al.* Cystic fibrosis airway mucus hyperconcentration produces a vicious cycle of mucin, pathogen, and inflammatory interactions that promotes disease persistence [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67(2): 253-265.
- [58] Keir H R, Chalmers J D. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: Implications for pathogenesis and therapy [J]. *Eur Respir Rev*, 2022, 31(163): 210241.
- [59] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant B E, Liu W C, *et al.* Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 [J]. *Cell*, 2020, 181(5): 1036-1045.e9.
- [60] Bezerra F S, Lanzetti M, Nesi R T, *et al.* Oxidative stress and inflammation in acute and chronic lung injuries [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(3): 548.
- [61] Evans C M, Raclawska D S, Ttofali F, *et al.* The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6281.
- [62] Ruhl A, Antão A V, Dietschmann A, *et al.* STAT6-induced production of mucus and resistin-like molecules in lung Club cells does not protect against helminth or influenza A virus infection [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(1): 2350558.
- [63] Wang T, Chen X, Li H N, *et al.* Pro-thrombotic changes associated with exposure to ambient ultrafine particles in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Roles of lipid peroxidation and systemic inflammation [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2022, 19(1): 65.
- [64] Tsukui T, Wolters P J, Sheppard D. Alveolar fibroblast lineage orchestrates lung inflammation and fibrosis [J]. *Nature*, 2024, 631(8021): 627-634.
- [65] Gilyazova I, Asadullina D, Kagirova E, *et al.* MiRNA-146a-a key player in immunity and diseases [J]. *Int J Mol*

- Sci*, 2023, 24(16): 12767.
- [66] 惠璇, 张竞研, 康安, 等. 中药物质基础新形式及其药动/药效研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(10): 1013-1023.
- [67] Cao Y H, Lin Y X, Sun N, *et al.* A comprehensive analysis of the Bencao (herbal) small RNA Atlas reveals novel RNA therapeutics for treating human diseases [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(10): 2380-2398.
- [68] Teng Y, Ren Y, Sayed M, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs shape the gut microbiota [J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24(5): 637-652.
- [69] 向静, 黄洁嫦, 徐畅, 等. 甘草水提取物中 miRNA 对人免疫细胞基因表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(9): 1752-1756.
- [70] 叶汉挹, 吕舜, 黎迎, 等. 植物来源 miR261、miR354 及 miR194 调控多种肿瘤细胞增殖并靶向 HDAC2 或 CTLA-4 [J]. 生命科学研究, 2024, 28(6): 483-492.
- [71] Yu B, Yang Z Y, Li J J, *et al.* Methylation as a crucial step in plant microRNA biogenesis [J]. *Science*, 2005, 307(5711): 932-935.
- [72] Hu J Z, Xu T, Kang H. Crosstalk between RNA m6A modification and epigenetic factors in plant gene regulation [J]. *Plant Commun*, 2024, 5(10): 101037.
- [73] Zhuang X Y, Deng Z B, Mu J Y, *et al.* Ginger-derived nanoparticles protect against alcohol-induced liver damage [J]. *J Extracell Vesicles*, 2015, 4: 28713.
- [74] Dad H A, Gu T W, Zhu A Q, *et al.* Plant exosome-like nanovesicles: Emerging therapeutics and drug delivery nanoplatfoms [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(1): 13-31.
- [75] Li Z F, Wang H Z, Yin H R, *et al.* Arrowtail RNA for ligand display on ginger exosome-like nanovesicles to systemic deliver siRNA for cancer suppression [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 14644.
- [76] Park S A, Hwang D, Kim J H, *et al.* Formulation of lipid nanoparticles containing ginsenoside Rg2 and protopanaxadiol for highly efficient delivery of mRNA [J]. *Biomater Sci*, 2024, 12(24): 6299-6309.
- [77] Qin Z X, University G M, Zuo L, *et al.* GalNac-siRNA conjugate delivery technology promotes the treatment of typical chronic liver diseases [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2025, 22(4): 455-469.
- [78] Xiao H, Feng B L, Gao D D, *et al.* A naturally derived lipopeptide lipid nanoparticle platform enabling multiple nucleic acids delivery [J]. *Bioact Mater*, 2025, 54: 829-849.
- [79] 汤克功, 王小娜, 赵煜, 等. 口服草药来源的小 RNA (XKC-sRNA-h3) 可治疗血管紧张素 II 诱导的小鼠高血压 [J]. 中国科学: 生命科学, 2024, 54(5): 925-935.
- [80] Lin Y X, Sun N, Liu D Y, *et al.* COX-2/PTGS2-targeted herbal-derived oligonucleotide drug HQi-sRNA-2 was effective in spontaneous mouse lung cancer model [J]. *IUBMB Life*, 2024, 76(11): 937-950.
- [81] Komori H, Fujita D, Shirasaki Y, *et al.* microRNAs in apple-derived nanoparticles modulate intestinal expression of organic anion—transporting peptide 2B1/SLCO2B1 in caco-2 cells [J]. *Drug Metab Dispos*, 2021, 49(9): 803-809.
- [82] Liu S, Tang J, Huang L, *et al.* *Cordyceps Militaris* alleviates severity of murine acute lung injury through miRNAs-mediated CXCR2 inhibition [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(5): 2003-2011.
- [83] 杨英阁, 张晋雷, 孙岩, 等. miR-202-5p 通过靶向抑制 ROCK1 表达减轻急性呼吸窘迫综合征新生大鼠肺损伤 [J]. 中国医科大学学报, 2025, 54(9): 814-820.
- [84] Yao S Z, Yang Z R, Yang R X, *et al.* Transcriptional regulation of miR528 by OsSPL9 orchestrates antiviral response in rice [J]. *Mol Plant*, 2019, 12(8): 1114-1122.
- [85] Teng Y, Xu F Y, Zhang X C, *et al.* Plant-derived exosomal microRNAs inhibit lung inflammation induced by exosomes SARS-CoV-2 Nsp12 [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(8): 2424-2440.
- [86] Chen L, Liang Y, Wei H Y, *et al.* NamiRNA-enhancer network: The changing era challenge and chance of miRNA [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(39): e06830.
- [87] Jin J H, Liu X Y, Zhu G F, *et al.* Co-delivery of IL-12 mRNA and small-molecule prodrug with lung-tropic lipid nanoparticles for synergistic cancer therapy [J]. *Int J Pharm*, 2025, 681: 125843.
- [88] Kulkarni J A, Witzigmann D, Thomson S B, *et al.* The current landscape of nucleic acid therapeutics [J]. *Nat Nanotechnol*, 2021, 16(6): 630-643.
- [89] 李泽建. 咳嗽变异性哮喘采用苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸治疗的临床疗效分析 [J]. 基层医学论坛, 2023, 27(7): 145-147.
- [90] Verbeke R, Lentacker I, De Smedt S C, *et al.* The dawn of mRNA vaccines: The COVID-19 case [J]. *J Control Release*, 2021, 333: 511-520.
- [91] Celli B, Fabbri L, Criner G, *et al.* Definition and nomenclature of chronic obstructive pulmonary disease: Time for its revision [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2022, 206(11): 1317-1325.
- [92] Brightling C, Greening N. Airway inflammation in COPD: Progress to precision medicine [J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(2): 1900651.
- [93] Christenson S A, Smith B M, Bafadhel M, *et al.* Chronic

- obstructive pulmonary disease [J]. *Lancet*, 2022, 399(10342): 2227-2242.
- [94] Cao Z H, Zhao S K, Hu S D, *et al.* Screening COPD-related biomarkers and traditional Chinese medicine prediction based on bioinformatics and machine learning [J]. *Int J Chronic Obstr Pulm Dis*, 2024, 19: 2073-2095.
- [95] 彭先祝. 参芪补肺方通过 miRNA-146a 调控 COPD 大鼠模型 Nrf2 和 NF- κ B 的机理研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [96] Bertrams W, Griss K, Han M, *et al.* Transcriptional analysis identifies potential biomarkers and molecular regulators in pneumonia and COPD exacerbation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 241.
- [97] Howell I, Howell A, Pavord I D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(7): e20221212.
- [98] Harker J A, Lloyd C M. T helper 2 cells in asthma [J]. *J Exp Med*, 2023, 220(6): e20221094.
- [99] Chen J, Zhu Q Z, Mo Y L, *et al.* Exploring the action mechanism of Jinxin oral liquid on asthma by network pharmacology, molecular docking, and microRNA recognition [J]. *Medicine*, 2023, 102(43): e35438.
- [100] 沈朝斌, 郁兰, 顾燕妮, 等. 体内转染黄芪来源 miR-396 可抑制哮喘小鼠 Th2 细胞的 GATA-3 表达 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(24): 3001-3007.
- [101] Tang B Q, Wu Y G, Zhang Y D, *et al.* Scorpion and centipede alleviates severe asthma through M2 macrophage-derived exosomal miR-30b-5p [J]. *Aging*, 2022, 14(9): 3921-3940.
- [102] Sahu S, Rao A R, Sahu T K, *et al.* Predictive role of cluster bean (*Cyamopsis tetragonoloba*) derived miRNAs in human and cattle health [J]. *Genes*, 2024, 15(4): 448.
- [103] Torres A, Cilloniz C, Niederman M S, *et al.* Pneumonia [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7: 25.
- [104] Metlay J P, Waterer G W, Long A C, *et al.* Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. an official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200(7): e45-e67.
- [105] Hajishengallis G, Chavakis T. Mechanisms and therapeutic modulation of neutrophil-mediated inflammation [J]. *J Dent Res*, 2022, 101(13): 1563-1571.
- [106] Qiao X Y, Huang F M, Shi X H, *et al.* Herbal small RNAs in patients with COVID-19 linked to reduced DEG expression [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(6): 1280-1289.
- [107] Zhu H, Chang M J, Wang Q L, *et al.* Identifying the potential of miRNAs in *Houttuynia cordata*-derived exosome-like nanoparticles against respiratory RNA viruses [J]. *Int J Nanomed*, 2023, 18: 5983-6000.
- [108] Rina A, Maffeo D, Minnai F, *et al.* The genetic analysis and clinical therapy in lung cancer: Current advances and future directions [J]. *Cancers*, 2024, 16(16): 2882.
- [109] Mokra D. Acute lung injury—from pathophysiology to treatment [J]. *Physiol Res*, 2021: S353-S366.
- [110] Liu H Q, Dong J L, Xu C L, *et al.* Acute lung injury: Pathogenesis and treatment [J]. *J Transl Med*, 2025, 23(1): 926.
- [111] Qiu F S, Wang J F, Guo M Y, *et al.* Rgi-exomiR-7972, a novel plant exosomal microRNA derived from fresh *Rehmanniae Radix*, ameliorated lipopolysaccharide-induced acute lung injury and gut dysbiosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115007.
- [112] Zhao D D, Qin Y H, Liu J Q, *et al.* Orally administered BZL-sRNA-20 oligonucleotide targeting TLR4 effectively ameliorates acute lung injury in mice [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(7): 1589-1599.
- [113] Richeldi L, Collard H R, Jones M G. Idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Lancet*, 2017, 389(10082): 1941-1952.
- [114] Habermann A C, Gutierrez A J, Bui L T, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(28): eaba1972.
- [115] Ono K, Ohtomo T, Ninomiya-Tsuji J, *et al.* A dominant negative TAK1 inhibits cellular fibrotic responses induced by TGF- β [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 307(2): 332-337.
- [116] Li X Y, Liang Z, Du J C, *et al.* Herbal decoctosome is a novel form of medicine [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 333-348.
- [117] 常佳慧, 任鹏举, 周赟懿, 等. HJT-sRNA-m7 本草体控制硅肺模型小鼠的纤维化进程 [J]. 基础医学与临床, 2025, 45(7): 874-881.
- [118] Du J C, Liang Z, Xu J T, *et al.* Plant-derived phosphocholine facilitates cellular uptake of anti-pulmonary fibrotic HJT-sRNA-m7 [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 309-320.
- [119] Kumazoe M, Ogawa F, Hikida A, *et al.* Plant miRNA *Osa-miR172d-5p* suppressed lung fibrosis by targeting *Tab1* [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2128.
- [120] Luyt C E, Bouadma L, Morris A C, *et al.* Pulmonary infections complicating ARDS [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(12): 2168-2183.
- [121] Margaroli C, Benson P, Sharma N S, *et al.* Spatial mapping of SARS-CoV-2 and H1N1 lung injury identifies differential transcriptional signatures [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(4): 100242.

- [122] Lupu L, Palmer A, Huber-Lang M. Inflammation, thrombosis, and destruction: The three-headed *Cerberus* of trauma- and SARS-CoV-2-induced ARDS [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 584514.
- [123] Sheu C C, Gong M N, Zhai R H, *et al.* Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS [J]. *Chest*, 2010, 138(3): 559-567.
- [124] Qian F, van den Boom W, See K C. The new global definition of acute respiratory distress syndrome: Insights from the MIMIC-IV database [J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(4): 608-609.
- [125] 姜振宇, 王小娜, 汤克功, 等. 炙甘草来源的 sRNA 可能通过靶向 TNF- α 缓解轻度 ADPS 模型小鼠的肺损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(7): 1030-1039.
- [126] 申峰峰, 晁青何, 黄沁怡, 等. miR-202-5p 在牙髓性腺中的表达分析及其与 *cbx2* 靶向关系验证 [J]. *水生生物学报*, 2021, 45(4): 741-748.
- [127] Dickinson B, Zhang Y J, Petrick J S, *et al.* Lack of detectable oral bioavailability of plant microRNAs after feeding in mice [J]. *Nat Biotechnol*, 2013, 31(11): 965-967.
- [128] Xu T L, Zhu Y T, Lin Z Q, *et al.* Evidence of cross-Kingdom gene regulation by plant microRNAs and possible reasons for inconsistencies [J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(9): 4564-4573.
- [129] Khvorova A, Watts J K. The chemical evolution of oligonucleotide therapies of clinical utility [J]. *Nat Biotechnol*, 2017, 35(3): 238-248.
- [130] 陈明龙, 覃桂, 占方玲, 等. 中药材全生命周期的溯源体系构建与实践 [J]. *中草药*, 2026, 57(6): 2406-2418.
- [131] Park J W, Lagniton P N P, Liu Y, *et al.* mRNA vaccines for COVID-19: What, why and how [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(6): 1446-1460.
- [132] Thakur D, Taliaferro O, Atkinson M, *et al.* Inhibition of nuclear factor κ B in the lungs protect bleomycin-induced lung fibrosis in mice [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(5): 3481-3490.
- [133] Zeng C X, Wang Q, Liu X H, *et al.* Localized administration of Bcar3 siRNA via nano-self-assembly to treat idiopathic pulmonary fibrosis by disrupting macrophage-fibroblast crosstalk [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 1827-1842.
- [134] Liu Y H, Zheng Y, Xu R L, *et al.* Staufen dsRNA-binding domain as modules to design bifunctional antibodies for siRNA delivery [J]. *Nucleic Acids Res*, 2026, 54(3): gkaf1539.
- [135] Sardoiwala M N, Mrunalini B, Ghosh D, *et al.* Antibody functionalized targeted siRNA nanodelivery epigenetically controls Slug-Vimentin cross-talk for neuroblastoma inhibition [J]. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2026, 72: 102899.
- [136] Zhang H, Zhang L, Lin A, *et al.* Algorithm for optimized mRNA design improves stability and immunogenicity [J]. *Nature*, 2023, 621(7978): 396-403.
- [137] Moradi S, Zamanloo M R, Ahmadian Z, *et al.* Dual pH and redox-responsive tri-block configuration of PEG/PCL micelle for targeted doxorubicin delivery in cancer therapy [J]. *Iran Polym J*, 2025, 35: 1443-1453.
- [138] Li Q R, *et al.* Construction of ROS-responsive poly(β -amino ester)-poly(β -thioether ester) copolymer for enhancing gene delivery and gene therapy [J]. *Biomacromolecules*, 2025, 26(10): 6702-6715.
- [139] Zhang J, Zhang Y P, Sun Q, *et al.* Cancer cell membrane-camouflaged pH-responsive nanoparticles for enhancing siRNA effect and synergistic anti-tumor therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 471.
- [140] Zhao C Y, Jiang X R, Wang M, *et al.* Constructing protein-functionalized DNA origami nanodevices for biological applications [J]. *Nanoscale*, 2025, 17(1): 142-157.
- [141] Ren J J, Zhang L, Zhang J Y, *et al.* Light-activated oxygen self-supplied starving therapy in near-infrared (NIR) window and adjuvant hyperthermia-induced tumor ablation with an augmented sensitivity [J]. *Biomaterials*, 2020, 234: 119771.
- [142] Snipstad S, Vikedal K, Maardalen M, *et al.* Ultrasound and microbubbles to beat barriers in tumors: Improving delivery of nanomedicine [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 177: 113847.
- [143] Shi Y Q, Yu Q Q, Tan L J, *et al.* Tumor microenvironment-responsive polymer delivery platforms for cancer therapy [J]. *Angew Chem Int Ed*, 2025, 64(26): e202503776.
- [144] Saravanakumar K, Hu X W, Ali D M, *et al.* Emerging strategies in stimuli-responsive nanocarriers as the drug delivery system for enhanced cancer therapy [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(24): 2609-2625.

[责任编辑 潘明佳]