DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20210111

siRNA 非病毒纳米载体研究进展

耿响，黄美州，李剑勇 *

（中国农业科学院兰州畜牧与兽药研究所，农业农村部兽用药物创制重点实验室，
甘肃省新兽药工程重点实验室，甘肃 兰州 730050）

【摘要】当前，小分子干扰 RNA 的递送方式主要包括病毒载体载送、化学修饰载送、显微注射载送、非病毒纳米载体载送。非病毒纳米载体载送与其它载送方式相比具有简便、安全、易被患者接受等优点，但由于 siRNA 易水解以及被细胞摄取能力较差等原因，细胞呈递效率普遍较低。因此，近年来旨在优化 siRNA、增加其应用范围而对其进行修饰的研究越来越多。本文就近期 siRNA 非病毒纳米载体研究进行综述，为其临床应用提供理论依据。

【关键词】siRNA；非病毒；纳米载体

中图分类号：R452 **文献标识码：**A **文章编号：**2096-8965（2021）01-0075-08

Advances of non-viral nanometer vectors delivery system for siRNA

Geng Xiang, Huang Meizhou, Li Jianyong*

（Lanzhou Institute of Husbandry and Pharmaceutical Science of CAAS, Key Lab of Veterinary Pharmaceutical Development, Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Key Lab of New Animal Drug Project of Gansu Province, Lanzhou 730050, Gansu, China）

【**Abstract**】The delivery of small interfering RNA is now mainly through viral vector delivery, chemical modification delivery, microinjection delivery, and non-viral nanometer vector delivery. Compared with other delivery methods, non-viral nanometer vector delivery has the advantages of simplicity, safety, and easy acceptance by patients. However, due to the easy hydrolytic of siRNA and the poor absorption ability of cells to siRNA, low cell delivery efficiency, more and more study had been conducted on modification methods to optimize siRNA and increase their application range in recent years. In this paper, we review the design of siRNA non-viral nano-vectors in recent years and provide theoretical basis for their clinical applications.

【**Keywords**】siRNA; Non-viral vector delivery; Nano-vectors

前言

干扰 RNA（interfering RNA, iRNA）第一次被应用于控制病毒感染的试验结果显示：iRNA 以序列特异性的方式将靶向 mRNA 进行切割 [1]，通过使用 iRNA 可导致受感染细胞中的病毒停止复制，从此，iRNA 被广泛应用于病毒感染性疾病的治疗领域 [2]。但由于 iRNA 易被核酸酶降解的特性，若未经一定方法的保护，iRNA 的生物活性将会下降甚至丧失；并且 iRNA 的细胞穿透能力也较差，只有增强它的穿透能力，才能进一步提高其疗效 [2-4]。小分子干扰 RNA（small interfering RNA, siRNA）是长约 21~25 bp 的双链小分子 RNA。siRNA 通过干扰 RNA 途径能够使特定基因降解，从而阻断特

基金项目：中国农业科学院科技创新工程（CAAS-ASTIP-2014-LIHPS-02）

通讯作者：李剑勇（1971-），男，甘肃天水人，博士生导师，主要从事新兽药的研究与开发。E-mail：lijy1971@163.com

定蛋白质的表达[5]，可用于治疗或治愈由特定基因的过度表达或失调而引起的疾病[6]，因此，siRNA具有成为新型核酸药物的潜力[7]。目前限制 siRNA 临床应用的主要问题是：siRNA 在机体内非特异性分布会降低其在靶组织的浓度，从而降低其转染效率；siRNA 需要克服血管壁及各组织的物理屏障才能到达靶细胞；siRNA 被细胞摄取和内吞效应低，且在细胞内易被核酸酶降解。为了解决这些限制性问题，现在常用的方案有：对 siRNA 直接进行化学修饰，通过显微注射、高压注射等技术呈递 siRNA，使用病毒载体[8]和非病毒载体递送 siRNA。对 siRNA 进行化学修饰虽然能提高 siRNA 的稳定性，但 siRNA 的活性也将受到影响；采用局部给药虽可提高其靶向性，减少非特异分布，但是易引起一些副作用，如高压注射易引起急性心力衰竭；腺病毒、逆转录病毒、慢病毒载体系统虽能高效介导 siRNA 转染，但易引起免疫反应，并存在与体内其他病毒重组等问题；另外，体内无法实时监测 siRNA 在细胞内的行为，也是另一个重要的障碍[9]。非病毒载体具有低抗原性，易合成，不受基因片段大小的限制，而且安全性明显优于直接化学修饰、局部给药、病毒载体给药技术[2, 4, 10]，成为近年来研究的热点。纳米非病毒载体由于能够在一定程度上提高 siRNA 的稳定性以及转染效率和靶向性，减少了毒性作用，因此成为近些年 siRNA 递送载体研究的焦点。本文就近年来国内外一些关于 siRNA 的非病毒纳米载体研究的文献报道做一综述。

1 siRNA的非病毒纳米载体

由于 siRNA 在体内稳定性差且半衰期短，其临床应用受到了明显的限制。当前的研究表明，该难题可通过多种非病毒纳米给药系统进行解决。纳米技术可以将多种治疗方式整合到一个系统中，在克服单一疗法的局限性方面具有巨大的潜力并取得了较大的进展[11, 12]。近几年，贻贝激发的多巴胺（Dopamine，DA）因其在湿性粘附、光热转化和易于功能化等方面的优势，在药物传递纳米载体领域引起了极大的关注[13]，研究人员可通过非病毒纳米粒子载体进一步地修饰 siRNA，也可以进一步地提高细胞质对 siRNA 的摄取。近些年，科学家们设计出了多种多样的 siRNA 的非病毒纳米给药载体，各具优势。

1.1 siRNA-金纳米粒子（siRNA-NPs）给药载体的设计

为了使 siRNA-NPs 到达细胞内特定的部位，通常优化小的、单分散的纳米粒子化学表面性质和电势[2]，从而发挥特定的作用。当前许多研究集中在调整纳米粒子的大小和纳米粒子表面特性去达到输送 siRNA 的目的[14]。金纳米粒子作为纳米复合物的核心是容易合成的，且具有较高的生物相容性，因此金纳米粒子被广泛用作 siRNA 的给药载体。Giljohann 等[15]制备的多价 siRNA-NPs 通过实验已经证明这种纳米粒子载体能够延长 siRNA 的半衰期，其半衰期是自由 siRNA 半衰期的六倍。

1.2 siRNA-脂质体纳米粒子给药载体的设计

Kim 等[16]利用溶剂乳化法将天然的低密度脂蛋白重新构建得到的脂质体，制备成的 siRNA 脂质体纳米粒子给药载体已被广泛地应用于 siRNA 的呈递系统中[17, 18]。Kim 等[16]将聚乙二醇（Polyethylene Glyco，PEG）修饰过的 siRNA 通过静电作用固定在脂质体纳米载体上，实验结果显示，固体脂质体，能够将 siRNA 聚合成纳米颗粒，并在进入细胞质后有效地释放 siRNA，使用这种聚合物的 siRNA 载体几乎完全敲除了原代人胶质母细胞瘤中的荧光标记基因，而且没有细胞毒性[1]，提高了 siRNA 的稳定性，而且能增加细胞对 siRNA 的吸收效率，抑制肿瘤生长[19]。Tan 等[20]在对 siRNA 工程纳米载体的报道中对常用的脂质体纳米载体进行小结（见图 1）。

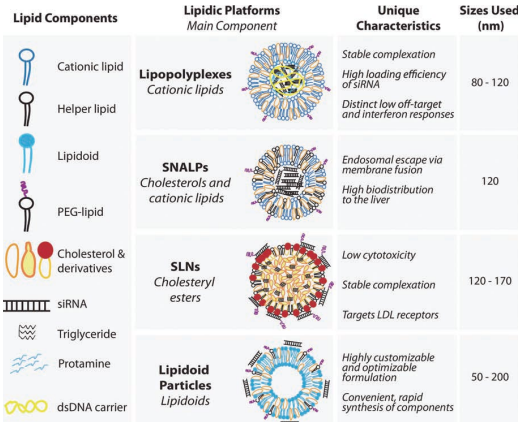


图1 不同的脂质体载体形式[20]

1.3 siRNA-聚合物纳米粒子给药载体的设计

纳米凝胶具有较高的孔隙率，因此具有较高的药物负载能力，而且还能在纳米凝胶表面进行特殊化的修饰，可以达到靶向给药的目的[21]。

Blackburn 等 [22] 合成了一种表面通过多肽修饰的凝胶纳米粒子，这种凝胶纳米粒子能够靶向地作用于卵巢癌细胞系，而且已经被证明这种凝胶纳米粒子能够有效地以非共价键的形式包载 siRNA，这种凝胶纳米粒子在试验条件下没有检测到细胞毒性，在核内体吞噬 siRNA 和 siRNA 从核内体逃逸的过程中，这种凝胶纳米粒子能够有效地保护 siRNA。Tan 等 [20] 在对 siRNA 工程纳米载体的研究和分析中对常用的聚合物纳米粒子载体进行了概括，其中包括阳离子聚合物、树枝状聚合物、胶束纳米囊、纳米凝胶等（见图 2）。Biswas 等 [23] 制备了一种经脂质修饰的三嵌段聚酰胺树枝状的纳米药物载体：第四代聚胺基酰胺 - 聚乙二醇 -1，2- 二油酰基 -3- 磷酸乙醇胺，第四代聚胺基酰胺被用作一种阳离子源对 siRNA 进行缩合，二油酰基磷脂酰乙醇胺（1, 2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine，DOPE）提供一种优化的疏水环境和较好的细胞相容性从而促进细胞的吸收作用，PEG 为第四代聚胺基酰胺提供一定的弹性从而使其容易和 siRNA 缩合。PEG-DOPE 系统在复合胶束系统中提供稳定的胶束化作用。结果表明这种载体具有很好的血清稳定性，显著地提高了细胞对 siRNA 的摄入，从而使靶蛋白的表达量下降。Xiong 等 [24] 设计了一种可追踪的多功能胶束纳米粒子作为 siRNA 的载体，这个可追踪的多功能胶束纳米粒子是由可降解的聚氧乙烯嵌段聚乙内酯［Poly（ethylene oxide）-block-poly（ε -caprolactone），PEO-b-PCL］形成嵌段共聚物，然后在嵌段共聚物上连接上功能基团，在 PCL 嵌段上连接的功能基团被用作连接用于络合 siRNA 的短聚酰胺链（见图 3），最终的结果表明，这种可追踪的多功能胶束纳米粒子能够提高 siRNA 的稳定性且具有靶向的作用。Kataoka 等 [25] 设计了智能的聚合物胶束作为 siRNA 的递送载体，一种是具有联胺侧链的 PEG 多聚氧离子两嵌段共聚物通过特定的药物解离常数 PKa 把 siRNA 包封到共聚物胶束中，通过这种载体包载的 siRNA 具有较高的核小体逃逸能力。第二种是乳糖化 PEG-siRNA 通过酸不稳定 β - 硫代丙酸糠酯连接到 pH 敏感的 PCI 胶束上，实验结果证明，与那些仅仅通过胶束系统自由的与 siRNA 组装的系统相比，其构建的这种载体能够使靶基因沉默的效率增加十倍。Mousazadeh 等 [26] 介绍了环糊精（Cyclodextrin，CD）类碳水化合物聚合物的合成方法，及 CD- 阳离子聚合物、CD- 多聚轮烷、CD- 树枝状大分子和 CD- 修饰的肿瘤特异性靶向配体等非病毒纳米载体用于 siRNA 肿瘤治疗的最新进展，并描述了

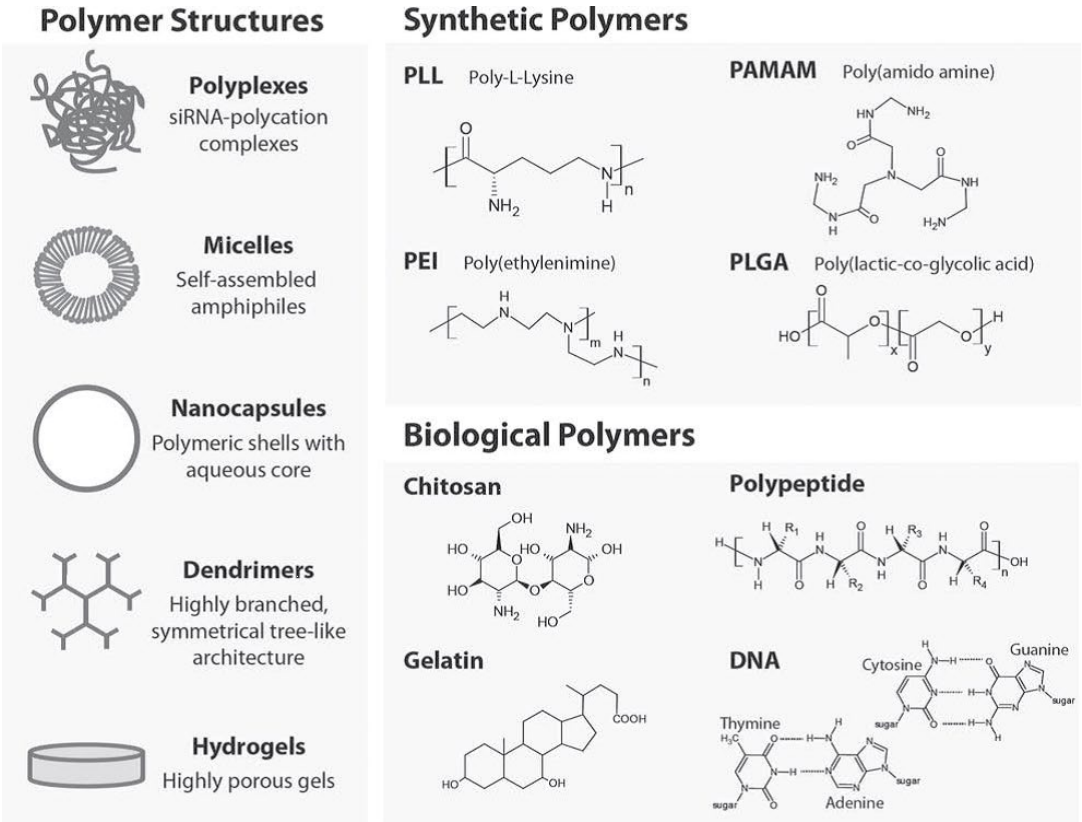
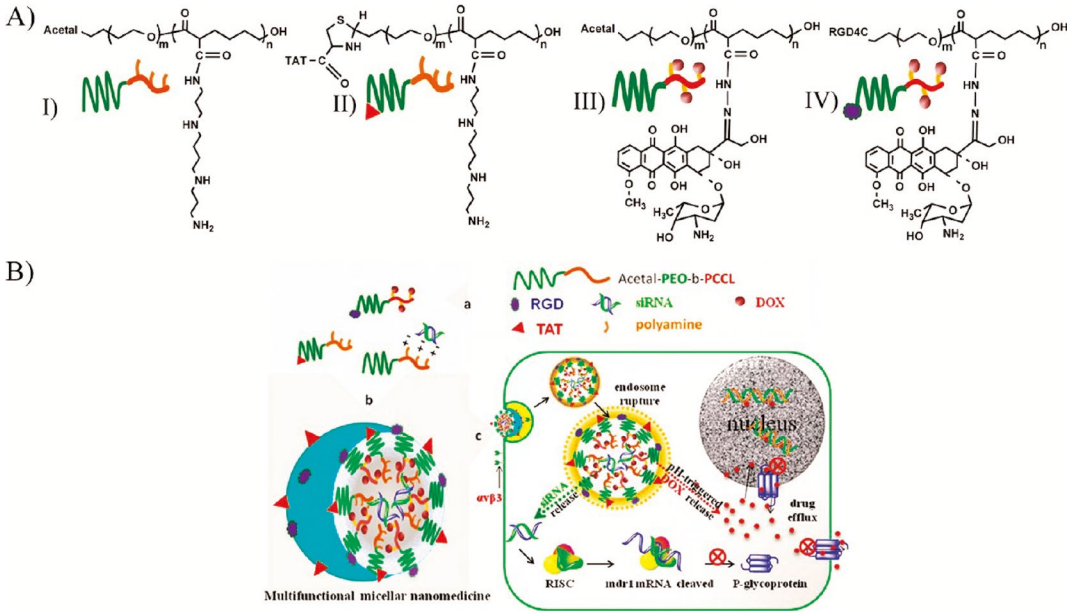


图2　不同的聚合物纳米粒子结构及合成其的聚合物材料[20]

基于纳米载体刺激相应型 CDS 同时输送 siRNA 和化疗药物的效率。Tzeng 等 [27] 评估了一系列基于合成端基修饰的聚（β - 氨基酯）[Poly (β -amino ester)，PBAE] 纳米颗粒，以优化 siRNA 向人骨髓间充质干细胞（Human Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells，HMSCs）的输送，相关试验结果表明，修饰的 PBAE 能够与 siRNA 形成紧密的相互作用，然后在细胞质中引起有效的、环境触发的释放。



（A） acetal- 与TAT-PEO-b-p（CL-g-sp）（Ⅰ与Ⅱ）和acetal-与RGD4C-PEO-b-P（CL-Hyd-DOX）（Ⅲ与Ⅳ）示意图。（B）合理设计一种多功能胶束纳米药物，用于靶向联合传递siRNA和亚德里亚霉素（Doxorubicin，DOX），以克服多种药物耐药性。（a）具有PEO嵌断末端配体和PCL嵌断末端共轭部分的官能化聚合物的化学结构。（b）以DOX与siRNA为胶束核心，RGD和/或TAT为胶束外壳的多功能胶束的组装。（c）示意图展示了所提出的模型，该模型在受体介导的内吞作用后，在多药耐药性（Multi-drug Resistance）MDR癌细胞中处理靶向胶束，导致细胞质siRNA传递，随后DOX聚集，糖蛋白P下调细胞和核膜上的DOX释放

图3　可追踪的多功能的胶束纳米粒子的合成过程[24]

1.4　siRNA-无机物纳米粒子载体的设计

双层金属氧化物是一个阴离子粘土材料家族，以天然矿物水滑石为代表，层状双氢氧化物被认为是 siRNA 非病毒载体中的一种重要载体。它具有较高的生物相容性、较低的毒性，对阴离子药物或极性药物有较高的装载量 [28]，而且在释放药物过程中受 pH 的控制，还能使药物进入夹层中免受外界降解作用的干扰等优良属性 [29]。Ladewig 等 [29] 利用层状双氢氧化物作为 siRNA 的载体，将 siRNA 递送至哺乳动物细胞的研究中，证实层状双氢氧化物能够通过网格蛋白介导的内吞作用进入细胞，而且在研究中也证明了当层状双氢氧化物的浓度小于 0.050 mg/mL 时，对细胞的增殖和细胞膜的稳定性几乎没有影响，双层金属氧化物和 siRNA 有较强的结合能力，此外 siRNA 的释放受 pH 的控制，能够保护药物免受酸的影响。Wang 等 [11] 研究磷酸钙包覆的介孔聚多巴胺纳米颗粒，具有相应的膜渗透能力，可用于光热和 siRNA 联合治疗。

1.5　siRNA-pH敏感纳米粒子载体的设计

许多 siRNA 的非病毒纳米载体在运送 siRNA 过程中，大部分都需经过从内涵体快速地转移到溶酶体的过程，在这个过程中具有丰富的酶和较强的酸性，内涵体的酸性环境是纳米载体呈递 siRNA 的巨大障碍 [30]。为了克服这个障碍，许多学者和科研人员设计了 pH 敏感纳米粒子载体，Dehousse 等 [30] 用三甲基壳聚糖（Trimethylchitosan，TMC）构建了一种 pH 敏感的聚合物纳米粒子载体去递送 siRNA，他们通过向 TMC-siRNA 加入对 pH 敏感的甲基丙烯酸（Methacrylic Acid，MAA）共聚物形成 pH 敏感的 MAA-TMC-siRNA 给药系统，试验结果显示：MAA-TMC-siRNA 容易制备，而且毒性较低，其对 L929 细胞的转染效率显著高于 TMC-siRNA 的转染效率，而且也能提高 siRNA 从核内体中逃逸的速度和量。Kataoka 等 [25] 设计的乳糖化 PEG-siRNA 通过酸不稳定 β - 硫代丙酸糠酯连接到 pH 敏感的 PCI 胶束上载体，实验结果证明，与那些仅仅通过胶束系统自由的与 siRNA 组

装的系统相比，其构建的这种载体能够使靶基因沉默的效率增加十倍。Tang 等 [31] 设计一种基于 pH 敏感纳米颗粒的、不带正电荷的 siRNA 递送系统（pH-sensitive Nanoparticles-based siRNA Delivery Systems，PNSDS），由 siRNA 与多臂 PEG 载体通过酸不稳定的缩醛连接物化学交联而成，该结构具有最小的细胞毒性，较高的 siRNA 负载效率，以及刺激相应的特性，使其能够在细胞内根据 pH 条件选择释放 siRNA。

1.6 siRNA-磁性纳米粒子载体的设计

磁性纳米粒子具有内在的磁性性质以至于它可以保证体内的信息能被同步记录，现在已经被用作递送 siRNA 的载体，能制成不同形状和大小的磁性纳米粒子 [32]，具有很高的载药量和定量成像能力，在未来的应用中具有广阔的应用前景 [33]。但是，进一步的表面保护和纳米粒子表面的功能化仍是一个挑战。多功能磁性纳米粒子 MN-NIRF-siEGFP 是由超顺磁性氧化铁纳米粒子连接近红外荧光染料。用 MN-NIRF-siEGFP 作为载体去递送 siRNA 的过程中，siRNA- 磁性纳米粒子载体系统通过细胞的内吞作用进入细胞，且 siRNA 也能很好地从核内体中逃逸出来，对靶细胞有较强的基因沉默效应 [34]。Wang 等 [35] 在研究用磁性氧化铁纳米粒子递送 siRNA 治疗胰岛移植中的问题时，合成了由磁性氧化铁纳米粒子通过葡聚糖等物质的修饰和 siRNA 构成的 MN-siRNA 探针（见图 4），去降低半胱氨酸蛋白酶基因的表达，结果证明他们设计的这种 siRNA 递送载体明显地提高了基因的沉默效率和相应蛋白质的表达量。

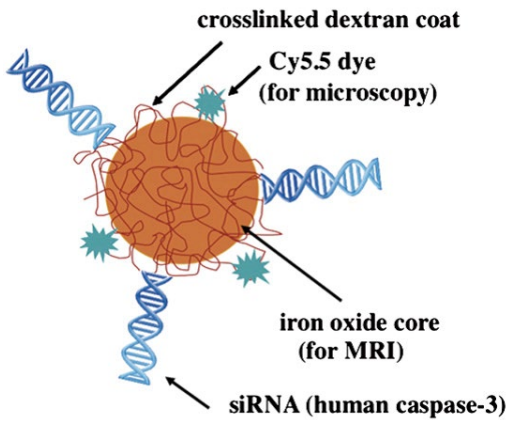


图4 MN-siRNA的示意图 [35]

1.7 siRNA-外泌体载体的设计

外泌体是纳米大小的囊泡，通过携带遗传物质和功能生物分子促进细胞间的通讯 [36]。由于其独特的大小和结构，外泌体已经成为一种新型的生物治疗和诊断分子的递送系统。外泌体作为 siRNA 载体具有以下几个优点：（1）能够通过血脑屏障和逃避网状内皮系统的吞噬；（2）由自体树突状细胞和单核细胞释放的外泌体，具有生物相容性、无毒和免疫惰性；（3）外泌体与质膜融合的能力能够使囊内 siRNA 直接输送到胞浆中，有助于减少外泌体与凝血因子、补体蛋白等物质的相互作用，增强 siRNA 的稳定性 [37-39]。由于这些特点，人们采用不同的方法来开发基于外泌体的递送系统：第一种是基于外泌体胞外蛋白具有组织靶向性，将 siRNA 呈递至靶细胞中，利用这一方法，狂犬病病毒糖蛋白（Rabies Virus Glycoprotein，RVG）衍生的多肽与完整的外膜蛋白 Lamp2b 融合在一起的外泌体载体，成功地将 siRNA 靶向输送到脑组织 [40]；第二种是外泌体表面展示技术，将抗原特异性地融合到乳胶粘连蛋白的 C1C2 结构域，该结构域与磷脂酰丝氨酸结合，暴露在外泌体的表面，这个结构增强了抗原向免疫系统的呈递，可适用于疫苗的接种 [41, 42]。

1.8 siRNA-其它纳米粒子载体的设计

其他纳米载体，如天然产物 [43] 和环糊精纳米粒子载体 [44]，由于一些特殊性质已经被越来越多的研究用来作为 siRNA 的递送载体 [45]。环糊精具有较低的细胞毒性，在环糊精的三维结构中，有许多疏水性的空穴，而空穴外为亲水性，这种特殊的性质决定了环糊精具有较强的包载各种药物的能力。在 siRNA 非病毒纳米粒子载体中，由于环糊精可以被制备成 50~200 nm 不同大小的颗粒，可以充当 siRNA 的接头分子，并且环糊精的结构也容易被修饰，可以连接各种功能基团，聚环糊精（Cyclodextrin Polymer，CDP）可以保护 siRNA 在血清中被改装或降解 [46]。Chaturvedi 等 [46] 在对环糊精为载体的 siRNA 给药系统中提到 Bartlett 等用金刚烷（Adamantane，AD）和环糊精（Cyclodextrin，CD）黏附到聚乙二醇形成复合物然后连接靶配体形成一个复杂的复合体去包载 siRNA，实验结果证明通过这种载体去递送 siRNA 提高了 siRNA 的转染效率，治疗的靶向性也明显提高（见图 5）。Son 等 [47] 为了进一步提高 siRNA 载体的安全性，利用人的血清白蛋白作为 siRNA 的纳米载体，通过将血清白蛋白硫醇化增强其与 siRNA 的亲和能力，

然后通过自交联和化学交联形成稳定的血清白蛋白纳米粒子复合物，通过实验证实这种 siRNA 的纳米载体比传统的阳离子脂质体纳米载体的毒性要低，而且对靶基因的沉默效应也较强。

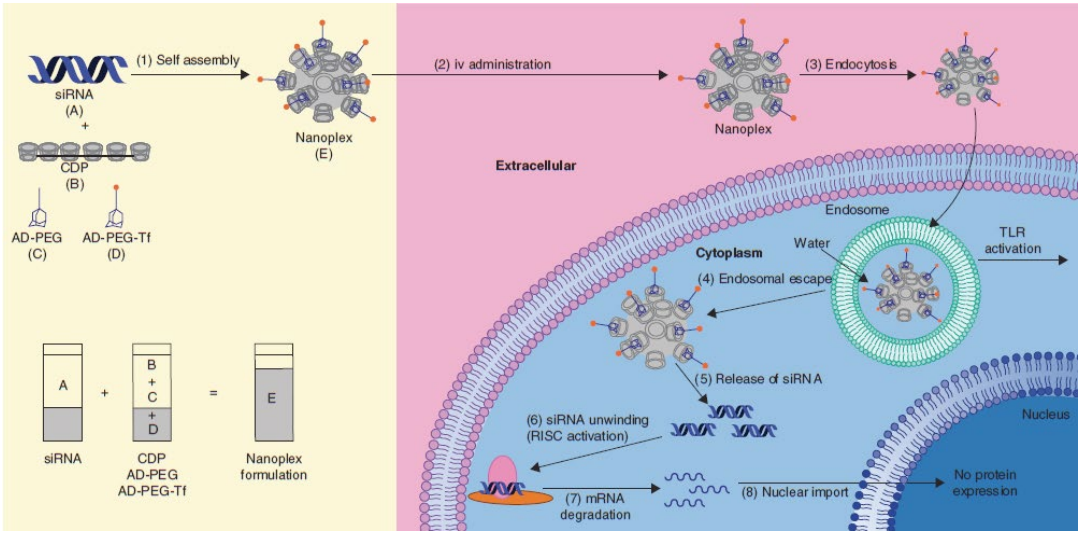


图5　CDPs-siRNA合成及作用机制示意图[46]

2　展望

综上所述，近年来对可载送 siRNA 的非病毒纳米载体的研究不断深入，不断创新，新的 siRNA 非病毒纳米载体不断出现，包括对传统常用的阳离子脂质体纳米粒子的改造、聚合物纳米粒子的修饰、无机纳米粒子载体的出现、金纳米粒子的应用、对环糊精纳米粒子的不断创新及血清白蛋白纳米粒子的设计，都在一定程度上提高了 siRNA 的稳定性以及转染效率和靶向性，减少了给药系统中的毒性作用，为 siRNA 的进一步应用打下了基础。

但是，目前对 siRNA 载体的研究还存在着巨大的障碍。首先，siRNA 仍缺乏穿越物理屏障的能力，且易被酶降解；其次，现在的纳米载体很难适应生物体复杂的环境；第三，研究人员在体外和动物模型中设计和测试纳米载体，但实验室和医院之间的临床转化仍有巨大的鸿沟；第四，在生物水平上，人类与动物模型可能存在种属差异，患者之间可能存在个体差异，在疾病的不同阶段，同一患者机体也可能存在一定的差异。因此，还没有哪一种载体的设计能取得突破性的进展，因此还需对 siRNA 的载体做进一步的研究。

磁性纳米粒子具有可追踪的性质，而对其表面的保护以及功能修饰化仍需改善和研究，对 pH 敏感的纳米粒子能够提高 siRNA 从内吞体中逃逸的效率，而且还具有一定的靶向性，环糊精纳米粒子具有较低的毒性，而且可以连接各种功能基团，通过一些 pH 敏感的材料将一些具有磁性的材料连接到环糊精聚合物上，可形成既具有 pH 敏感又具有磁性的环糊精纳米载体递送 siRNA。不同纳米载体的优缺点不尽相同，为进一步提高治疗的精确性和疗效，可以采用协同刺激响应系统以及顺序刺激响应系统；为了精确定位病变、评估药代动力学和检测治疗反应，可以将显像剂作为纳米载体的重要组成部分。

参 考 文 献

[1] KOZIELSKI K L, TZENG S Y, GREEN J J. A bioreducible linear poly (β -amino ester) for siRNA delivery[J]. Chem Commun (Camb)，2013, 49(46): 5319-5321.

[2] DE MARTIMPREY H, VAUTHIER C, MALVY C, et al. Polymer nanocarriers for the delivery of small fragments of nucleic acids: oligonucleotides and siRNA[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2009, 71(3): 490-504.

[3] KUMARI A, KUMAR V, YADAV S K. Nanocarriers: a tool to overcome biological barriers in siRNA delivery[J]. Expert Opinion on Biological Therapy, 2011, 11(10): 1327-1339.

[4] FATTAL E, BOCHOT A. State of the art and perspectives for the delivery of antisense oligonucleotides and siRNA by polymeric nanocarriers[J]. Int J Pharm, 2008, 364(2): 237-248.

[5] HE X W, YIN F, WANG D Y, et al. AIE featured inorganic-organic core@shell nanoparticles for high-

efficiency siRNA delivery and real-time monitoring[J]. Nano Lett, 2019, 19(4): 2272-2279.

[6] KOZIELSKI K L, GREEN J J. Bioreducible poly (Beta-Amino Ester)s for intracellular delivery of siRNA[M]. New York, NY: Springer New York, 2016: 1364, 79-87.

[7] 杨传旭 , 葛志强 . 以适体作为药物“靶向载体”的研究进展 [J]. 中国医药生物技术 , 2010, 5(04): 297-299.

[8] DEMIRER G S, ZHANG H, GOH N S, et al. Carbon nanocarriers deliver siRNA to intact plant cells for efficient gene knockdown[J]. Science Advances, 2020, 6(26): eaaz0495.

[9] TANG Y, LIU Y, XIE Y, et al. Apoptosis of A549 cells by small interfering RNA targeting survivin delivery using poly-beta-amino ester/guanidinylated O-carboxymethyl chitosan nanoparticles[J]. Asian J Pharm Sci, 2020, 15(1): 121-128.

[10] KHURANA B, GOYAL A K, BUDHIRAJA A, et al. siRNA delivery using nanocarriers - an efficient tool for gene silencing[J]. Curr Gene Ther, 2010, 10(2): 139-155.

[11] WANG Z Q, WANG L C, PRABHAKAR N, et al. CaP coated mesoporous polydopamine nanoparticles with responsive membrane permeation ability for combined photothermal and siRNA therapy[J]. Acta Biomater, 2019, 86: 416-428.

[12] FAN W P, YUNG B, HUANG P, et al. Nanotechnology for multimodal synergistic cancer therapy[J]. Chem Rev, 2017, 117(22): 13566-13638.

[13] BATUL R, TAMANNA T, KHALIQ A, et al. Recent progress in the biomedical applications of polydopamine nanostructures[J]. Biomater Sci, 2017, 5(7): 1204-1229.

[14] SHARMA A, JHA N K, DAHIYA K, et al. Nanoparticulate RNA delivery systems in cancer[J]. Cancer Rep (Hoboken), 2020, 3(5): e1271.

[15] GILJOHANN D A, SEFEROS D S, PRIGODICH A E, et al. Gene regulation with polyvalent siRNA-nanoparticle conjugates[J]. J Am Chem Soc, 2009, 131(6): 2072-2073.

[16] KIM H R, KIM I K, BAE K H, et al. Cationic solid lipid nanoparticles reconstituted from low density lipoprotein components for delivery of siRNA[J]. Mol pharm, 2008, 5(4): 622-631.

[17] ALABI C A, LOVE K T, SAHAY G, et al. Multiparametric approach for the evaluation of lipid nanoparticles for siRNA delivery[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(32): 12881-12886.

[18] SOUSA A R, OLIVEIRA A V, OLIVEIRA M J, et al. Nanotechnology-based siRNA delivery strategies for metastatic colorectal cancer therapy[J]. Int J Pharm, 2019, 568: 118530.

[19] JIN J, BAE K H, YANG H, et al. In vivo specific delivery of c-Met siRNA to glioblastoma using cationic solid lipid nanoparticles[J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(12): 2568-2572.

[20] TAN S J, KIATWUTHINON P, ROH Y H, et al. Engineering Nanocarriers for siRNA Delivery[J]. Small, 2011, 7(7): 841-856.

[21] LEE K, MIN D, CHOI Y, et al. Self-assembling β-glucan nanomedicine for the delivery of siRNA[J]. Biomedicines, 2020, 8(11): 497.

[22] BLACKBURN W H, DICKERSON E B, SMITH M H, et al. Peptide-functionalized nanogels for targeted siRNA delivery[J]. Bioconjug Chem, 2009, 20(5): 960-968.

[23] BISWAS S, DESHPANDE P P, NAVARRO G, et al. Lipid modified triblock PAMAM-based nanocarriers for siRNA drug co-delivery[J]. Biomaterials, 2013, 34(4): 1289-1301.

[24] XIONG X B, LAVASANIFAR A. Traceable multifunctional micellar nanocarriers for cancer-targeted co-delivery of MDR-1 siRNA and doxorubicin[J]. ACS Nano, 2011, 5(6): 5202-5213.

[25] KATAOKA K, ITAKA K, NISHIYAMA N, et al. Smart polymeric micelles as nanocarriers for oligonucleotides and siRNA delivery[J]. Nucleic Acids Symp Ser (Oxf), 2005, 49(49): 17-18.

[26] MOUSAZADEH H, PILEHVAR-SOLTANAHMADI Y, DADASHPOUR M, et al. Cyclodextrin based natural nanostructured carbohydrate polymers as effective non-viral siRNA delivery systems for cancer gene therapy[J]. J Control Release, 2021(330): 1046-1070.

[27] TZENG S Y, HUNG B P, GRAYSON W L, et al. Cystamine-terminated poly (beta-amino ester)s for siRNA delivery to human mesenchymal stem cells and enhancement of osteogenic differentiation[J]. Biomaterials, 2012, 33(32): 8142-8151.

[28] KARA G, PARLAR A, CAKMAK M C, et al. Silencing of survivin and cyclin B1 through siRNA-loaded arginine modified calcium phosphate nanoparticles for non-small-

cell lung cancer therapy[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020, 196: 111340.

[29] LADEWIG K, NIEBERT M, XU Z P, et al. Efficient siRNA delivery to mammalian cells using layered double hydroxide nanoparticles[J]. Biomaterials, 2010, 31(7): 1821-1829.

[30] DEHOUSSE V, GARBACKI N, COLIGE A, et al. Development of pH-responsive nanocarriers using trimethylchitosans and methacrylic acid copolymer for siRNA delivery[J]. Biomaterials, 2009, 31(7): 1839-1849.

[31] TANG Y Q, ZENG Z Y, HE X, et al. SiRNA crosslinked nanoparticles for the treatment of inflammation-induced liver injury[J]. Adv Sci(Weinh), 2017, 4(2): 1600228.

[32] GUISASOLA E, ASÍN L, BEOLA L, et al. Beyond traditional hyperthermia: in vivo cancer treatment with magnetic-responsive mesoporous silica nanocarriers[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10(15): 12518-12525.

[33] FULLER E G, SCHEUTZ G M, JIMENEZ A, et al. Theranostic nanocarriers combining high drug loading and magnetic particle imaging[J]. Int J Pharm, 2019, 572: 118796.

[34] MEDAROVA Z, KUMAR M, NG S W, et al. Multifunctional magnetic nanocarriers for image-tagged SiRNA delivery to intact pancreatic islets[J]. Transplantation, 2008, 86(9): 1170-1177.

[35] WANG P, YIGIT M V, MEDAROVA Z, et al. Combined small interfering RNA therapy and in vivo magnetic resonance imaging in islet transplantation[J]. Diabetes, 2011, 60(2): 565-571.

[36] VLASSOV A V, MAGDALENO S, SETTERQUIST R, et al. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1820 (7): 940-948.

[37] CLAYTON A, HARRIS C L, COURT J, et al. Antigen-presenting cell exosomes are protected from complement-mediated lysis by expression of CD55 and CD59[J]. Eur J Immunol, 2003, 33(2): 522-531.

[38] SHTAM T A, KOVALEV R A, VARFOLOMEEVA E Y, et al. Exosomes are natural carriers of exogenous siRNA to human cells in vitro[J]. Cell Commun Signal, 2013, 11: 88.

[39] VAN DEN BOORN J G, SCHLEE M, COCH C, et al. SiRNA delivery with exosome nanoparticles[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(4): 325-326.

[40] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, YIN H F, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes[J]. Nat Biotechnol, 2011, 29(4): 341-345.

[41] KOOIJMANS S A A, VADER P, VAN DOMMELEN S M, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 1525-1541.

[42] HARTMAN Z C, WEI J P, GLASS O K, et al. Increasing vaccine potency through exosome antigen targeting[J]. Vaccine, 2011, 29(50): 9361-9367.

[43] ASHRAFIZADEH M, ZARRABI A, HUSHMANDI K, et al. Progress in natural compounds/siRNA co-delivery employing nanovehicles for cancer therapy[J]. ACS Comb Sci, 2020, 22(12): 669-700.

[44] KARPKIRD T, MANAPRASERTSAK A, PENKITTI A, et al. A novel chitosan-citric acid crosslinked beta-cyclodextrin nanocarriers for insoluble drug delivery[J]. Carbohydrate Res, 2020, 498:108184.

[45] LI J M, WANG Y Y, XUE S S, et al. Effective combination treatment of lung cancer cells by single vehicular delivery of siRNA and different anticancer drugs[J]. Int J Nanomedicine, 2016, 11: 4609-4624.

[46] CHATURVEDI K, GANGULY K, KULKARNI A R, et al. Cyclodextrin-based siRNA delivery nanocarriers: a state-of-the-art review[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2011, 8(11): 1455-1468.

[47] SON S, SONG S, LEE S J, et al. Self-crosslinked human serum albumin nanocarriers for systemic delivery of polymerized siRNA to tumors[J]. Biomaterials, 2013, 34(37): 9475-9485.

[收稿日期] 2020-11-20