·药咖论坛·
INSIDERS FORUM



脂质纳米粒在先进治疗药品中的应用进展

付淑军[1#]，朱含[2,3#]，陆惠平[2]，龚婧如[2]，卢懿[3]，吴伟[2,3*]，黄芳华[1**]

（1. 国家药品监督管理局药品审评中心，北京 100022；2. 复旦大学附属浦东医院药剂科，上海 201399；3. 复旦大学药学院智能化递药教育部重点实验室，上海 201203）

[摘要] 脂质纳米粒（lipid nanoparticle，LNP）作为一种新兴的药物递送系统，在先进疗法中展现出广阔的应用潜力。近年来，LNP在基因治疗、细胞治疗和疫苗等领域取得显著进展，尤其是在 mRNA 疫苗中的应用，为应对新型冠状病毒感染提供了有效的解决方案。综述 LNP 的组成、制备方法、作用机制及其在先进治疗药品中的应用，重点分析已上市的 LNP 产品及其临床应用情况，并总结国内外主要监管机构对 LNP 产品的相关监管要求，以期为该类药物的研究与评价提供参考。

[关键词] 脂质纳米粒；药物递送系统；先进治疗药品；监管要求

[中图分类号] R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094（2026）02-0115-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.202601060027

Advances in the Application of Lipid Nanoparticles in Advanced Therapy Medicinal Products

FU Shujun[1], ZHU Han[2,3], LU Huiping[2], GONG Jingru[2], LU Yi[3], WU Wei[2,3], HUANG Fanghua[1]

(1. Center for Drug Evaluation, National Medical Products Administration, Beijing 100022, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai 201399, China; 3. Ministry of Education Key Laboratory of Smart Drug Delivery, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China)

[Abstract] As an emerging drug delivery system, lipid nanoparticle (LNP) has demonstrated potential of broad application in advanced therapies. In recent years, significant breakthroughs have been made with LNP in gene therapy, cell therapy and vaccines, particularly in the application of mRNA vaccines in providing an effective solution for combating the COVID-19 pandemic. This article reviews the composition, preparation methods, mechanisms of action of LNP, and its applications in advanced therapy medicinal products, focusing on the analysis of the marketed LNP products and their clinical applications, and the summary of the relevant regulatory requirements for LNP-based drugs from major regulatory agencies at home and abroad, aiming to provide some reference for the research and evaluation of such drugs.

[Key words] lipid nanoparticle; drug delivery system; advanced therapy medicinal product; regulatory requirement

先进治疗药品（advanced therapy medicinal products，ATMPs）已成为全球药物研发领域的战略高地，全球药品监管机构持续推进 ATMPs 的研发。2025 年 6 月，国家药品监督管理局（National Medical Products Administration，NMPA）药品审评中心（Center for Drug Evaluation，CDE）发布《先进治疗药品的范围、归类和释义（征求意见稿）》，为促进 ATMPs 的分级分类科学监管，推动该类药品的研发申报及审评审批，促进其在我国的高质量发展，首次明确了 ATMPs 的范围与释义、具体归类以及类别划分的总体原则与科学逻辑[1]。美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administr-ation，FDA）也先后发布 3 份指南，为细胞与基因治疗（cellular and gene therapy，CGT）产品开发、再生医学疗法的加速审批以及药品上市后安全性与有效性数据收集提供指导[2-4]。尽管 ATMPs 已展示出巨大的治疗潜力，其临床转化仍面临诸多挑战，其中，

贡献等同
接受日期：2026-02-12
基金项目：复旦大学附属浦东医院院级课题（No. YJ2023-15）
*通信作者：吴伟，教授，博士生导师
研究方向：药物载体给药系统体内时空命运、口服给药系统、药物新剂型与新技术
E-mail：wuwei@shmu.edu.cn
**通信作者：黄芳华，主任药师
研究方向：药品药理毒理审评工作
E-mail：huangfh@cde.org.cn

如何克服体内复杂的生物屏障，实现核酸和蛋白质等活性成分的高效、靶向体内递送，已成为制约其成药性的关键瓶颈。

脂质纳米粒（lipid nanoparticle，LNP）作为新一代高效、非病毒药物递送系统，凭借其独特的组成设计与作用机制，成功突破了生物大分子药物递送效率低、稳定性差、靶向性不足等瓶颈，已成为核酸药物、蛋白药物等研发与转化的核心支撑技术，亦是 ATMPs 中备受各国研究者关注的新型递送系统[5-8]。LNP 技术的发展源于几代科学家历经近 60 年的持续积累，实现了从基础研究到临床转化的跨越：自 1965 年多聚阳离子二乙氨乙基（diethylaminoethyl，DEAE）葡聚糖被发现以来，到 2018 年首个小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）药物 Onpattro 获批上市，标志着 LNP 技术正式实现临床转化；2020 年以来，基于 LNP 的新型冠状病毒感染（COVID-19）mRNA 疫苗（BNT162b2、mRNA-1273）的成功研发与大规模应用，不仅验证了 LNP 在应对重大突发公共卫生事件中的重要应用价值，也进一步推动了 LNP 技术的快速发展与全球广泛关注[9]。

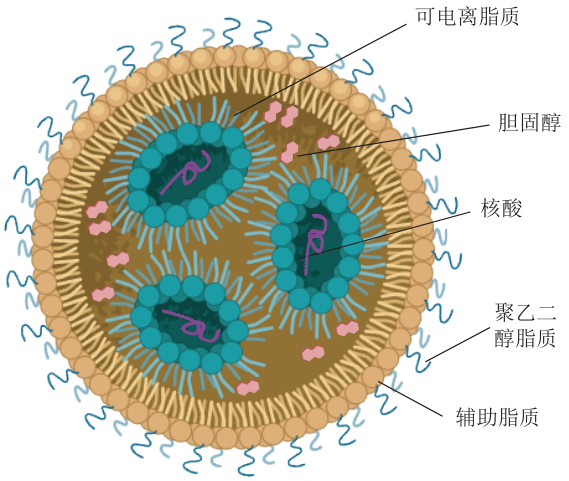
本文系统梳理 LNP 的组成、制备方法、作用机制及其在 ATMPs 中的应用等，重点分析已上市的 LNP 产品及其临床应用情况，并总结了国内外主要监管机构的相关监管要求，以期为该类药物的研究与评价提供参考。

1 脂质纳米粒递送系统

1.1 脂质纳米粒的组成与制备

LNP 是由脂质分子自组装形成的纳米级球形颗粒，具有独特的核-壳结构，直径通常为 20～200 nm。经典的 LNP 通常由以下 4 种关键组分构成：1）可电离脂质（ionizable lipids）是 LNP 的主要成分，占脂质总量的 40%～50%，由具有带正电荷的亲水性胺基头部与长链疏水性脂质尾部组成，其酸解离常数（pK_a）决定了 LNP 的电离行为和表面电荷特征。该特性赋予可电离脂质两大核心功能：一是酸性条件下质子化带正电，可与带负电的核酸药物通过静电相互作用形成稳定的复合物，实现药物的高效包封，包封率可达 90% 以上[10]；二是生理中性条件下呈电中性，大幅降低了脂质与血浆蛋白的非特异性结合，减少了网状内皮系统的清除，同时降低了因正电荷引起的细胞毒性与体内炎症反应[11]。此外，可电离脂质的质子化特性也是实现内体逃逸的关键，即“质子海绵效应”的核心基础[12]。可电离脂质可分为单胺基脂质与多胺基脂质。目前 FDA 批准用于 RNA 递送的代表性可电离阳离子脂质如 DLin-MC3-DMA（MC3）、SM-102 和 ALC-0315 均为单胺基脂质。2）磷脂（lipids）是 LNP 自组装和内涵体逃逸的辅助脂质，是构成 LNP 结构骨架的组分，占脂质总量的 5%～10%[13]。常用的磷脂包括二硬脂酰磷脂酰胆碱（1, 2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DSPC）和 1, 2-二油酰-sn-甘油-3-磷脂酰乙醇胺（1, 2-dioleoyl-sn-glycerol-3-phosphoethanolamine，DOPE）等。3）胆固醇（cholesterol）作为关键的结构调节剂，占脂质总量的 30%～45%，通过调节脂质双分子层的堆积密度与膜流动性，增强 LNP 的机械强度。此外，胆固醇能特异性结合血浆中的载脂蛋白 E（apolipoprotein，ApoE），介导 LNP 通过低密度脂蛋白受体（low density lipoprotein receptor，LDLR）途径被肝细胞摄取，这不仅影响细胞摄取效率，也是决定 LNP 在体内器官分布的关键因素。4）聚乙二醇化脂质（PEG-lipids）是 LNP 的表面修饰组分，通过形成水化层产生空间位阻，可有效抑制血浆调理素的吸附，赋予 LNP “隐形”特性，从而逃逸单核-巨噬细胞系统的免疫清除，延长 LNP 在体循环中的半衰期，并维持制剂的胶体稳定性。

LNP 的关键质量属性（critical quality attribute，CQA）具有独特性，如粒径、电荷和表面特性等。LNP 通常呈现出具有电子致密实心核特征的超微结构（见图 1），其体内药代动力学行为与胞内递送效率高度依赖于各脂质组分的理化性质与协同效应。



本图由 Biorender 创建（https://app.biorender.com/）

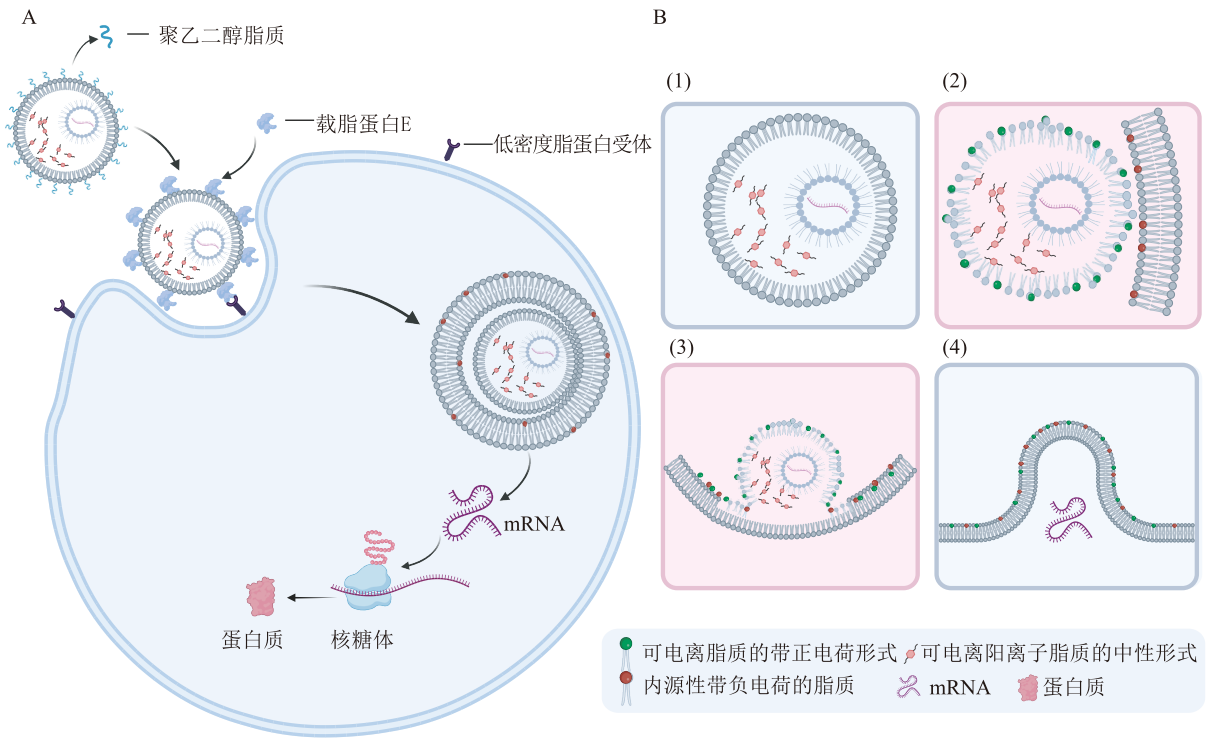
图 1 脂质纳米粒的结构示意图

LNP 制备工艺的稳健性与可扩展性是实现其临床转化与商业化生产的决定性因素。现代 LNP 制备技术的核心理论基础是控制性纳米沉淀原理，即通

过将溶解有脂质组分的有机相与含有核酸载荷的酸性水相进行受控混合，利用溶剂极性剧变诱导脂质分子达到过饱和状态，进而通过疏水效应与静电相互作用驱动超分子自组装。目前，微流控技术（microfluidics）是常用的 LNP 制备工艺。微流控芯片利用微米级通道内的层流或混沌对流，实现毫秒级的两相混合，可生产出粒径均一、分布狭窄的 LNP 产品。凭借这种精密控制能力，微流控技术能制备出具有高度单分散性和优异批间一致性的 LNP，同时满足从实验室研发到药品生产质量管理规范（good manufacturing practice，GMP）商业化生产的线性放大需求。该技术可提升 LNP 的均一性和包封效率，有效降低批次间差异性。混合速率是决定 LNP 结构的关键工艺参数。在快速混合（微流控）条件下，LNP 通过“动力学捕获”机制形成电子致密的实心结构；在慢速混合条件下，脂质分子自组装过程更易趋向形成囊泡状结构。LNP 自组装过程完成后，下游纯化工艺通常采用切向流超滤技术进行渗滤处理，以去除残留的有机溶剂，并将分散介质置换为生理 pH 缓冲液，以满足后续应用需求。

1.2 脂质纳米粒的作用机制

LNP 递送系统的体内过程是一个多步骤、受多重微环境调控的复杂过程，其核心过程主要包括：体外高效包封、体内稳定循环、靶向识别与细胞内吞、内体逃逸及药物释放与效应发挥，各步骤紧密衔接、协同作用，最终实现药物的高效靶向递送[9−10]。LNP 的作用机制与其化学组成成分、核-壳结构密切相关，各组分在递送的不同步骤发挥不同作用，构成完整协同的递送体系[14]。其中，内体逃逸是 LNP 实现细胞内高效递送的关键步骤，也是区别于其他非病毒递送载体的核心机制[12]。图 2 以 LNP 介导的 mRNA 为例，展示其体内递送全过程及其内体逃逸分子机制。



本图由 Biorender 创建（https://app.biorender.com/）

图 2 脂质纳米粒介导的 mRNA 体内递送全过程及其内体逃逸分子机制示意图

1.3 脂质纳米粒的优势与局限性

目前先进药物递送载体主要包括脂质体、LNP、病毒载体、细胞载体等。尽管病毒递送系统（如腺相关病毒载体等）在基因治疗产品中应用广泛并取得显著进展，但其有限的装载能力、较强的免疫原性和生产相关问题等阻碍了其研发进展。相较之下，作为非病毒递送载体的 LNP，凭借其独特的组成设计、作用机制与结构特征，在递送效率、重复给药、研究设计、生产工艺等方面均展现出潜在优势，具体如下。

1）递送效率与内涵体逃逸机制：LNP 通过空间位阻效应可有效屏蔽核酸酶降解，并突破内涵体逃逸，确保药物能够进入细胞质发挥作用。可电离脂质具备独特的 pK_a 可调控性。在内体酸性环境中

可电离脂质被质子化，与内体膜的阴离子脂质发生相互作用，促使脂质形成非层状（六角形 HII 相）结构，导致膜破裂并释放核酸有效载荷进入细胞质[5]。这一基于物理化学相变的逃逸机制，是 COVID-19 mRNA 疫苗 Comirnaty 实现高效抗原表达的分子基础。2）优异的生物相容性：LNP 由具备生物降解性的脂质与内源性代谢物（如胆固醇、磷脂）组装而成，相较于阳离子聚合物或无机纳米材料，具有更宽的安全治疗窗口。经优化的脂质组分可通过机体正常代谢通路快速清除，使剂量限制性毒性（dose-limiting toxicity，DLT）与适应性免疫应答风险降低[15]。3）组织靶向性：传统 LNP 主要依赖吸附血浆 ApoE 蛋白实现肝脏靶向，而选择性器官靶向（selective organ targeting，SORT）技术通过在配方中引入补充性 SORT 分子，调控 LNP 表面的蛋白冠组成，从而在不改变外观形态的前提下，实现对肺、脾乃至基因编辑难以触达的肝外组织的精准递送[16]。此外，通过表面偶联配体实现主动靶向策略，可显著提升其在肿瘤微环境中的蓄积与摄取。4）载药范围及应用场景：LNP 具有广谱的适用性，可高效递送核酸药物[siRNA、mRNA、miRNA、反义寡核苷酸（antisense oligonucleotides，ASO）等]、小分子化合物及蛋白多肽类药物，其载药范围较病毒载体及部分传统非病毒载体更广[15,17]。5）化学、制造和控制（chemistry，manufacturing and controls，CMC）：通过精确控制流体动力学参数（如总流速、流速比），可在大规模生产中保持 LNP 关键质量属性（如粒径、多分散系数、包封率）的一致性，满足 GMP 对复杂制剂的严格质控要求[18]。

值得注意的是，LNP 递送系统目前确实处于快速发展阶段，当然也存在诸多局限性，而制约了其临床应用拓展，主要包括：1）靶向性局限，非肝脏组织递送效率低；2）免疫原性风险，影响重复给药的安全性与有效性；3）稳定性挑战，对储存与运输条件要求严格；4）质量控制难度大，LNP 的关键质量属性尚未完全标准化；5）长期安全性数据不足，LNP 在体内的蓄积风险仍需进一步验证。

2 脂质纳米粒药物研究进展

近年来，LNP 技术在核酸药物递送领域取得显著进展，逐步实现从实验室概念验证到全球大规模临床应用。目前全球已有 4 款基于 LNP 递送系统的药物成功获批上市（见表 1），涵盖 siRNA 药物、mRNA 疫苗等多种类型，在罕见病、感染性疾病等治疗领域实现临床应用，验证了 LNP 作为核酸递送载体的临床成药性与安全性。同时，全球范围内尚有百余个 LNP 类在研药物处于不同临床试验阶段，研发领域涵盖肿瘤、代谢性疾病、神经退行性疾病等多个方向；当前研发趋势聚焦于非肝脏靶向递送、新型脂质材料开发、免疫原性降低等方面。

表 1 已上市脂质纳米粒产品及其组成

组成	Patisiran	BNT162b2	mRNA-1273	mRNA-1345
核酸类型	siRNA	mRNA	mRNA	mRNA
可电离脂质	DLin-MC3-DMA	ALC-0315	SM-102	SM-102
辅助磷脂	DSPC	DSPC	DSPC	DSPC
胆固醇	胆固醇	胆固醇	胆固醇	胆固醇
PEG 化磷脂	DMG-PEG2000	ALC-0159	DMG-PEG2000	DMG-PEG2000
脂质摩尔比	50∶10∶38.5∶1.5	46.3∶9.4∶42.7∶1.6	50∶10∶38.5∶1.5	50∶10∶38.5∶1.5

siRNA：小干扰 RNA；mRNA：信使核糖核酸；DSPC：二硬脂酰磷脂酰胆碱；PEG：聚乙二醇

2.1 已上市脂质纳米粒产品

2.1.1 BNT162b2 BNT162b2（商品名：Comirnaty®）是由 Pfizer/BioNTech 公司开发的 COVID-19 mRNA 疫苗，于 2020 年 12 月首次获得美国 FDA 紧急使用授权（emergency use authorization，EUA），并于 2021 年 8 月获得完全的生物制品许可申请（biologics license application，BLA）。BNT162b2 采用含有可电离脂质（ALC-0315）的脂质纳米粒，通过基于微流控原理放大的撞击射流混合技术，实现对核酸的高效包载。BNT162b2 负载的核苷修饰信使核糖核酸（nucleoside-modified messenger RNA，modRNA）经过序列优化，特异性编码带有双脯氨酸突变（S-2P）的融合前稳定构象全长刺突糖蛋白。LNP 可保护 modRNA 免受胞外核酸酶降解，并通过胞质递送诱导强效的 Th1 偏向性 T 细胞应答及中和抗体产生，同时激活体液免疫与细胞免疫[19]。临床试验共纳入 43 548 名受试者，BNT162b2 在接种两剂后对 COVID-19 的保护效力高达 95%，且在不同年龄、性别及种族亚组中均表现出一致的安全性。Comirnaty®作为首个获批上市的以 LNP 为递送系统的 mRNA 疫苗，其 CQA 控制、生产工艺以及非临床与临床研究，为后续该类药物的研发提供了重要

参考。

2.2.2 mRNA-1273 mRNA-1273（商品名：Spikevax®）是由 Moderna 公司开发的另一款基于 LNP 递送系统的 mRNA 疫苗，于 2020 年 12 月获得美国 FDA 的 EUA，并于 2022 年 2 月获得完全的 BLA 批准。该产品采用 SM-102 可电离脂质构建 LNP 载体系统。在一项纳入 30 420 名受试者的关键性Ⅲ期临床试验中，mRNA-1273 疫苗在完成第 2 剂接种 14 d 后，COVID-19 的预防有效率为 93.2%，对重症 COVID-19 的保护效力高达 98.2% [20]。FDA 审评综述资料显示，本品临床研究中考察了从早期剂量探索（Ⅰ期）至大规模确证性研究（Ⅲ期）的完整证据链闭环；CMC 研究中，高度关注基于 SM-102 可电离脂质的 LN 自组装工艺的稳健性，并对其 CQAs（如包封率、粒径分布、特定降解杂质等）进行系统评估，为 LNP 复杂制剂工业化生产及质量控制提供参考。

2.2.3 patisiran Patisiran（商品名：Onpattro®）是由 Alnylam 公司开发的美国 FDA 于 2018 年 8 月批准上市的首个 siRNA 药物，用于治疗遗传性转甲状腺素蛋白淀粉样变性（hereditary transthyretin-mediated amyloidosis，hATTR）相关的多发性神经病变。Patisiran 采用经临床验证的第 1 代可电离脂质 DLin-MC3-DMA（MC3）构建 LNP 载体，实现对 siRNA 的有效包载。Patisiran 利用 LNP 在血液循环中可吸附内源性 ApoE 的特性，通过与肝细胞表面 LDLR 结合而被内吞进入肝细胞，实现特异性靶向递送，进而在胞质内介导转甲状腺素蛋白（transthyretin，TTR）mRNA 的转录后基因沉默，从而克服了此前 siRNA 难以成药的瓶颈。Ⅲ期临床试验 APOLLO 研究（n = 225）结果显示，patisiran 在改善神经病变损伤评分（mNIS + 7）和生活质量评分（Norfolk QoL-DN）方面均显著优于安慰剂[21]。

2.2.4 mRNA-1345 mRNA-1345（商品名：mRESVIA）是由 Moderna 公司研发的美国 FDA 于 2024 年批准上市的全球首款呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）mRNA 疫苗，采用 LNP 递送系统，用于预防 60 岁及以上老年人 RSV 感染。mRNA-1345 采用与 mRNA-1273 相同的 LNP 配方，其可电离脂质为 SM-102，给药途径为肌肉注射。mRNA-1345 编码 RSV 融合蛋白（F 蛋白）的预融合构象，该构象可诱导机体产生高效价的中和抗体。临床试验 CONCERTO 研究结果显示，mRNA-1345 对 60 岁及以上老年人 RSV 感染的保护率可达 83.7%，对严重 RSV 感染的保护率可达 94.1%，且安全性良好，不良反应主要为轻至中度局部反应与全身反应。RSV 是导致老年人与婴幼儿严重呼吸道感染的重要病原体，此前全球尚无获批的 RSV 疫苗，mRNA-1345 的上市不仅填补了这一临床空白，也进一步验证了 LNP 递送 mRNA 疫苗技术在其他感染性疾病中的临床应用潜力，推动了 mRNA 疫苗在流感、带状疱疹、巨细胞病毒等感染性疾病中的研发进程[22]。

2.3 在研脂质纳米粒药物

在已上市药物的成功推动下，全球 LNP 类在研药物的研发呈现快速增长、领域拓展、技术优化的趋势，研发企业以 BioNTech、Moderna、Alnylam、赛诺菲、罗氏等国际药企为主，国内药企如石药集团、恒瑞医药、瑞博生物等也在积极布局。LNP 在研药物的治疗领域已从最初的罕见病、感染性疾病，逐步向肿瘤、代谢性疾病（主要包括高胆固醇血症、糖尿病、非酒精性脂肪性肝炎等）及神经退行性疾病等领域拓展，逐渐覆盖更多未满足的临床需求。其中，肿瘤是目前 LNP 在研药物研发最活跃的领域，以 siRNA 和 miRNA 类抗肿瘤药物为主，研发重点聚焦于与免疫检查点抑制剂、化疗、放疗等联合使用，以期提升抗肿瘤治疗效果。神经退行性疾病则是 LNP 在研药物研发的新兴领域，主要针对阿尔茨海默病、帕金森病等疾病，其研发难点与重点在于突破血脑屏障，实现药物向中枢神经系统的高效、靶向递送，目前该领域处于早期临床研究阶段。研究显示，截至 2025 年 10 月，全球在研 LNP 产品临床试验管线已超 500 项（其中肿瘤领域占比最高）[23]，其中 mRNA-LNP 300 余个，siRNA-LNP 150 余个，LNP-成簇规律间隔短回文重复序列（clustered regularly interspaced short palindromic repeats，CRISPR）基因编辑产品 20 ~ 30 个，体内嵌合抗原受体 T 细胞（chimeric antigen recepter T-cell，CAR-T）20 余个，LNP 的应用已从 COVID-19 疫苗平台快速拓展至肿瘤疫苗、基因编辑、siRNA 沉默致癌基因、体内 CAR-T 等方向，正逐步成为下一代肿瘤等重大疾病精准治疗的核心递送技术。目前处于临床研发阶段的基于 LNP 递送系统的部分先进治疗产品见表 2。

目前已上市 LNP 类药物的主要给药途径为静脉注射与肌肉注射，而在研药物的给药途径正逐步向多样化、局部化方向发展，以提升局部递送效率、降低全身性不良反应、提高患者依从性[24]，主要给药途径包括吸入给药、皮下注射、瘤内注射、鞘内注射、颅内注射等。口服给药是 LNP 领域研发的难点与热点，通过对 LNP 载体进行表面修饰，提高其在胃肠道中的稳定性，避免被胃酸与消化酶降解，

实现核酸药物的口服有效递送，目前仍处于基础研发阶段[25]。

体内嵌合抗原受体T细胞（*in vivo* CAR-T）技术作为细胞治疗领域的新兴策略，利用LNP将CAR mRNA靶向递送至体内T淋巴细胞或自然杀伤（natural killer，NK）细胞，原位生成CAR-T细胞，该技术无清淋预处理、制备周期短、成本相对较低，正日益受到关注[26]。例如Myeloid Therapeutics公司的在研品种MT-302（靶向TROP2）和MT-303（靶向GPC3），利用髓系细胞嗜性LNP递送CAR mRNA，已进入Ⅰ期临床试验阶段，初步研究结果显示具有一定的抗肿瘤作用。

表2 处于临床研发阶段的全球脂质纳米粒相关的部分先进治疗药品（截至2025年8月）

产品名称	类型	靶点	适应证	临床研发阶段
ARCT-810	mRNA	OTCase	鸟氨酸氨甲酰转移酶缺乏症	Ⅱ期
VMB-100	mRNA	IGF-1	女性压力性尿失禁	Ⅱ期
MRT5005	mRNA	CFTR	囊性纤维化	Ⅰ/Ⅱ期*
mRNA-3927	mRNA	PCCA、PCCB	丙酸血症	Ⅰ/Ⅱ期
BNT141	mRNA	CLDN18.2	晚期实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期*
mRNA-3705	mRNA	MUT	甲基丙二酸血症	Ⅰ/Ⅱ期
UX053	mRNA	AGL	糖原贮积病Ⅲ型	Ⅰ/Ⅱ期
mRNA-3745	mRNA	G6Pase-α	糖原贮积病Ⅰa型	Ⅰ/Ⅱ期*
OTX-2002	mRNA	c-Myc	肝细胞癌及其他与Myc过表达相关的实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
VX-522	mRNA	CFTR	囊性纤维化	Ⅰ/Ⅱ期
STI-7349	mRNA	IL-2	晚期实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
ABO2011	mRNA	IL-12	晚期实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
mRNA-3283	个体化mRNA肿瘤疫苗	PAH	手术后的高风险黑色素瘤	临床前
STX-001	mRNA	IL-12	晚期实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
mRNA-2752	mRNA	IL-36γ、IL-23、OX40L	实体瘤和淋巴瘤、高危导管原位癌	Ⅰ期
mRNA-1944	mRNA	CHIKV E2单克隆中和抗体	基孔肯雅病毒感染	Ⅰ期
SAR441000	mRNA	IFNα、GM-CSF、IL-15、IL-12	晚期实体瘤	Ⅰ期
BNT152	mRNA	IL-7	实体瘤	Ⅰ期
BNT153	mRNA	IL-2	晚期实体瘤	Ⅰ期
JCXH-211	mRNA	IL-12	晚期实体瘤	Ⅰ期
AZD7970	mRNA	松弛素-2	慢性心力衰竭	Ⅰ期*
ARCT-032	mRNA	CFTR	囊性纤维化	Ⅰ期
RCT1100	mRNA	DNAI1	原发性纤毛运动障碍	Ⅰ期
ETH47	mRNA	IFNλ	病毒性呼吸道感染、哮喘	Ⅰ期
RGL-2102	mRNA	hHGF	下肢缺血性疾病（注射用）；慢性创面（外用）	Ⅱ期（注射用） Ⅱ/Ⅲ期（外用）
CTM103	mRNA	IL-2v	实体瘤	Ⅰ期
NTLA-2001	体内CRISPR/Cas9基因编辑	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变性多发性神经病、转甲状腺素蛋白淀粉样变性心肌病	Ⅲ期
SGT-53	DNA	p53	实体瘤、脑胶质瘤	Ⅱ期
quaratusugene ozeplasmid	DNA	TUSC2	非小细胞肺癌、小细胞肺癌	Ⅰ/Ⅱ期
YOLT-201	体内CRISPR/Cas9基因编辑	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉样变性	Ⅰ/Ⅱ期
BEAM-302	体内单碱基编辑	A1AT（*PiZ*突变）	α1-抗胰蛋白酶缺乏症	Ⅰ/Ⅱ期
NTLA-2002	体内CRISPR/Cas9基因编辑	KLKB1	遗传性血管性水肿	Ⅲ期
NTLA-3001	体内CRISPR/Cas9基因编辑	A1AT	α1-抗胰蛋白酶缺乏症	Ⅰ/Ⅱ期*
ART001	体内CRISPR/Cas9基因编辑	TTR	转甲状腺素蛋白淀粉变性	Ⅰ期
YOLT-101	体内碱基编辑	PCSK9	家族性高胆固醇血症	Ⅰ期

续表 2

产品名称	类型	靶点	适应证	临床研发阶段
YOLT-203	体内 CRISPR/Cas9 基因编辑	*HAO1* 基因	原发性高草酸尿症 1 型	Ⅰ期
CTX310	体内 CRISPR/Cas9 基因编辑	ANGPTL3	心血管疾病、血脂异常	Ⅰ期
CTX320	体内 CRISPR/Cas9 基因编辑	脂蛋白（a）	动脉粥样硬化心血管疾病	Ⅰ期
VERVE-101	体内碱基编辑	PCSK9	杂合子型家族性高胆固醇血症	Ⅰb期
VERVE-102	体内碱基编辑	PCSK9	动脉粥样硬化心血管疾病	Ⅰb期
VERVE-201	体内碱基编辑	ANGPTL3	高胆固醇血症、纯合子型家族性高胆固醇血症	Ⅰb期
NTLA-5001	体内 CRISPR/Cas9 基因编辑的自体 TCR-T	WT1	急性髓系白血病及 WT1 阳性实体瘤	Ⅰ/Ⅱ期
SYS6020	体外 CAR-T	BCMA	系统性红斑狼疮、多发性骨髓瘤、重症肌无力	Ⅰ期
MT-302	体内 CAR-T	TROP2	晚期实体瘤	Ⅰ期
MT-303	体内 CAR-T	GPC3	肝细胞癌	Ⅰ/Ⅱ期

*表示已终止临床试验或不再继续推进后续临床试验；OTCase：鸟氨酸氨甲酰基转移酶；IGF-1：胰岛素样生长因子 1；CFTR：囊性纤维化跨膜传导调节因子；PCCA：丙酰辅酶 A 羧化酶 α 亚基；PCCB：丙酰辅酶 A 羧化酶 β 亚基；CLDN18.2：紧密连接蛋白 18.2；MUT：甲基丙二酸单酰辅酶 A 变位酶；AGL：α-葡萄糖苷酶，4-α-葡聚糖转移酶；G6Pase-α：葡萄糖-6-磷酸酶-α；c-Myc：髓细胞增生原癌基因；IL：白细胞介素；PAH：苯丙氨酸羟化酶；OX40L：肿瘤坏死因子配体超家族成员 4 配体；CHIKV E2：基孔肯雅病毒包膜蛋白 E2；IFN：干扰素；GM-CSF：粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；DNAI1：动力蛋白轴突中间链 1 蛋白；hHGF：人类肝细胞生长因子；TUSC2：肿瘤抑制候选基因 2；TTR：转甲状腺素蛋白；A1AT：α-1 抗胰蛋白酶；KLKB1：激肽释放酶 B1 基因；PCSK9：前蛋白转化酶枯草溶菌素 9；ANGPTL3：血管生成素样蛋白 3；WT1：肾母细胞瘤 1；BCMA：B 细胞成熟抗原；TROP2：人滋养层细胞表面抗原 2；GPC3：磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3；CRISPR/Cas9：成簇规律间隔短回文重复序列及其相关蛋白 9；TCR：T 细胞受体；CAR-T：嵌合抗原受体 T 细胞

3 监管机构相关要求

LNP 递送系统药物的快速研发与临床转化，对全球药品监管体系提出了新的挑战与要求。LNP 作为复杂的纳米药物，且多与核酸药物等结合，其监管评价既涉及递送载体，也涉及荷载成分本身。目前全球主要国家及地区的药品监管机构[（如 FDA、欧洲药品管理局（European Medicines Agency，EMA）、NMPA、日本药品医疗器械综合管理机构（Pharmaceuticals and Medical Device Agency，PMDA 等）]均未发布专门针对 LNP 药物的指导原则，尚未形成统一的监管要求，而是在一般药物监管要求的基础上，根据 LNP 及其荷载成分的具体特点，进行监管和审评。如 FDA、EMA 及 PMDA，针对 mRNA 疫苗、寡核苷酸类药物等发布了技术指导原则[27–29]，NMPA 亦发布了部分专项指南，如《新型冠状病毒预防用 mRNA 疫苗药学研究技术指导原则（试行）》《核酸类药物质量控制指导原则》等（见表 3）。LNP 是纳米药物的一种重要载体，纳米技术的最新进展也推动了 LNP 的研发。此前，为规范和指导纳米药物研究与评价，在 NMPA 的部署下，CDE 于 2021 年 8 月发布了纳米药物质量控制、非临床药代动力学、安全性评价研究 3 项指导原则[30–32]，建立了纳米药物药学和非临床评价的技术要求。然而基于 2019—2021 年开展纳米药物监管研究时该类药物尚处于早期开发阶段，因此该 3 项指导原则适用范围并未涵盖 LNP 药物。尽管如此，该 3 项指导原则所提出的纳米药物总体研究思路可作为参考，尤其需基于纳米药物特殊的纳米尺度效应和纳米结构效应等理化特性而带来的特殊生物学特性，进行针对性的研究和表征，并遵循具体问题具体分析的原则。

4 结语与展望

LNP 作为新一代非病毒药物递送系统，凭借其独特的组成设计、高效的递送机制及良好的生物相容性，成功突破了生物大分子药物的递送瓶颈，成为核酸药物等 ATMPs 主要递送系统，在递送效率、重复给药能力、可放大性、易制性等方面显示出潜在优势。然而，目前 LNP 技术仍存在靶向性局限、免疫原性风险、稳定性挑战、质量控制标准化不足、模型构建难度大等诸多问题。同时，全球主要国家/地区对 LNP 药物的监管框架仍在不断建立与完善，以应对这类药物面临的复杂挑战。

目前人工智能（artificial intelligence，AI）的迅速发展，加速了 LNP 的合理设计和优化，为提升其治疗效果和转化潜力创造了新机遇，如通过构建和训练深度学习模型，研究人员可预测多种脂质结构的 mRNA 递送能力，从而筛选出具有优异性能的新

脂质结构[33]。“抗体捕获型”LNP平台利用基因工程改造的Fc特异性纳米抗体（TP1107）为“分子魔术贴”，能在LNP表面以最优取向锚定未经任何化学修饰的抗体，实现一步法、高通量的靶向mRNA递送[34]。基于mRNA-4157在黑色素瘤辅助治疗中的有效性[35]及胰腺癌新抗原疫苗诱导长效T细胞应答的突破性进展[36]，未来研发可聚焦于构建模块化LNP递送系统。为突破单一疗法的耐药瓶颈，可开发多负载共递送系统，通过在同一LNP递送系统中实现mRNA与免疫检查点抑制剂、siRNA或基因编辑工具的共包载，利用多通路协同机制重塑免疫抑制性肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME），克服肿瘤异质性，从而提升临床疗效[37]。

表3 主要监管机构相关文件汇总表

监管机构	文件名称	发布时间/年
FDA	mRNA Vaccines for the Prevention of Infectious Diseases: Quality, Safety, and Efficacy Considerations	2022
FDA	siRNA Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls (CMC) Considerations	2021
FDA	Nanotechnology-Based Drug Products: Guidance for Industry	2017
FDA	Nonclinical Safety Assessment of Oligonucleotide-Based Therapeutics Guidance for Industry	2024
EMA	Guideline on the Quality, Safety and Efficacy of Messenger RNA Vaccines	2021
EMA	Guideline on the Development of SiRNA-Based Therapeutic Products	2020
EMA	Reflection Paper on Nanomedicinal Products	2014
EMA	Guideline on the Development and Manufacture of Oligonucleotides	2024
NMPA	新型冠状病毒预防用mRNA疫苗药学研究技术指导原则（试行）	2021
NMPA	药物纳米粒系统药学研究技术指导原则（试行）	2023
NMPA	核酸类药物质量控制指导原则	2020
PMDA	Guidance on Quality, Safety and Efficacy of mRNA Vaccines	2021
PMDA	Guidance on Development of Oligonucleotide Therapeutic Products（包括siRNA）	2020
PMDA	Basic Principles for Evaluation of Nanomedicines	2018
ICH	S13：Nonclinical safety evaluation of oligonucleotide-based therapeutics	协调中

FDA：美国食品和药品监督管理局；EMA：欧洲药品管理局；NMPA：中国国家药品监督管理局；PMDA：日本药品医疗器械综合管理机构；ICH：国际人用药品注册技术协调会

未来，随着新型可降解、低免疫原性、高组织靶向性的新型脂质材料研发，主动靶向、智能靶向技术的创新，制备工艺的规模化升级，LNP递送系统有望克服现有局限，实现靶向精准化、功能多样化、给药便捷化的跨越，向多功能协同递送、联合治疗方向发展[38]。同时，LNP的临床应用将更加关注特殊人群，包括老年人、儿童、孕妇、肝肾功能不全患者、肿瘤患者等，通过剂量优化、配方定制、给药方案调整，实现个体化治疗，为未满足的临床需求提供全新解决方案。结合我国LNP技术的发展现状与本土化需求，考虑到LNP药物的特殊性及前沿性，在药物研发过程中，鼓励申请人就试验策略、设计、结果分析等与审评机构沟通交流，以推动国内LNP药物的高质量研发与产业发展，为更多患者能够尽早获得安全、有效的药物治疗作出贡献。

[参考文献]

[1] 国家药品监督管理局药品审评中心. 先进治疗药品的范围、归类和释义(征求意见稿)[EB/OL]. (2025-06-10)[2025-12-10]. https://www. cde. org. cn/main/att/download/7b9c04fc5bebae726c5ca51db9e30c8b.

[2] U. S. Food and Drug Administration. Expedited programs for regenerative medicine therapies for serious conditions: guidance for industry[EB/OL]. (2019-02-19) [2025-12-10]. https://www.fda.gov/media/120267/download.

[3] U. S. Food and Drug Administration. Postapproval methods to capture safety and efficacy data for cell and gene therapy products: draft guidance for industry[EB/OL]. (2025-09-25) [2025-12-10]. https://www.fda.gov/media/188891/download.

[4] U. S. Food and Drug Administration. Innovative designs for clinical trials of cellular and gene therapy products in small populations: draft guidance for industry[EB/OL]. (2025-09-25) [2025-12-10]. https://www.fda.gov/media/188892/download.

[5] Hou X, Zaks T, Langer R, *et al*. Lipid nanoparticles for mRNA delivery[J]. *Nat Rev Mater*, 2021, 6(12): 1078−1094.

[6] Polack F P, Thomas S J, Kitchin N, *et al*. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(27): 2603−2615.

[7] Gillmore J D, Gane E, Taubel J, *et al*. CRISPR-Cas9 *in vivo* gene editing for transthyretin amyloidosis[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(6): 493−502.

[8] Rurik J G, Tombácz I, Yadegari A, *et al*. CAR T cells produced *in vivo* to treat cardiac injury[J]. *Science*, 2022, 375(6576):

91−96.

[9] Cullis P R, Felgner P L. The 60-year evolution of lipid nanoparticles for nucleic acid delivery[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(9): 709−722.

[10] El Moukhtari S H, Garbayo E, Amundarain A, *et al*. Lipid nanoparticles for siRNA delivery in cancer treatment[J]. *J Control Release*, 2023, 361: 130−146.

[11] Xu Y, Gong F, Golubovic A, *et al*. Rational design and modular synthesis of biodegradable ionizable lipids *via* the Passerini reaction for mRNA delivery[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(5): e2409572122.

[12] Alshehry Y, Liu X, Li W, *et al*. Lipid nanoparticles for mRNA delivery in cancer immunotherapy[J]. *AAPS J*, 2025, 27(3): 66.

[13] 何顺, 刘帅. 脂质纳米粒信使RNA递送系统研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2025, 54(4): 446−454.

[14] Paunovska K, Loughrey D, Dahlman J E. Drug delivery systems for RNA therapeutics[J]. *Nat Rev Genet*, 2022, 23(5): 265−280.

[15] Tenchov R, Bird R, Curtze A E, *et al*. Lipid nanoparticles—from liposomes to mRNA vaccine delivery, a landscape of research diversity and advancement[J]. *ACS Nano*, 2021, 15 (11): 16982−17015.

[16] Cheng Q, Wei T, Farbiak L, *et al*. Selective organ targeting (SORT) nanoparticles for tissue-specific mRNA delivery and CRISPR-Cas gene editing[J]. *Nat Nanotechnol*, 2020, 15(4): 313−320.

[17] Bulcha J T, Wang Y, Ma H, *et al*. Viral vector platforms within the gene therapy landscape[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 53.

[18] Udepurkar A, Devos C, Sagmeister P, *et al*. Structure and morphology of lipid nanoparticles for nucleic acid drug delivery: a review[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(23): 21206−21242.

[19] U.S. Food and Drug Administration. COMIRNATY (COVID-19 vaccine, mRNA) full prescribing information[EB/OL]. (2024-08-31)[2026-02-03]. https://www.fda.gov/media/151707/download.

[20] U.S. Food and Drug Administration. SPIKEVAX (COVID-19 vaccine, mRNA) full prescribing information[EB/OL]. (2025-08-22) [2026-02-03]. https://www. fda. gov/media/155675/download.

[21] Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ONPATTRO (patisiran) lipid complex injection, for intravenous use: full prescribing information[EB/OL]. (2023-01-11) [2026-02-03]. https://www.alnylam. com/sites/default/files/pdfs/ONPATTRO-Prescribing-Information.pdf.

[22] U. S. Food and Drug Administration. MRESVIA (respiratory syncytial virus vaccine) [EB/OL]. (2024-05-31) [2026-02-03]. https://www. fda. gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia.

[23] Rachamala H K. Translational advances in lipid nanoparticle drug delivery systems for cancer therapy: current status and future horizons[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(10): 1315.

[24] Vlatkovic I. Non-immunotherapy application of LNP-mRNA: maximizing efficacy and safety[J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (5): 530.

[25] Khan M S, Alqahtani T, Al Shmrany H, *et al*. Enhanced permeability and retention (EPR) effect: advances in nanomedicine for improved tumor targeting[J]. *Biomater Adv*, 2026, 181: 214636.

[26] 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.

[27] U.S. Food and Drug Administration. Chemistry, manufacturing, and control (CMC) information for human gene therapy investigational new drug applications (INDs): guidance for industry[EB/OL]. (2020-01-28) [2025-12-10]. https://collections.nlm.nih.gov/pdfdownload/nlm:nlmuid-101767656-pdf.

[28] U. S. Food and Drug Administration. Potency assurance for cellular and gene therapy products: draft guidance for industry [EB/OL]. (2023-12-28) [2025-12-10]. https://www. fda. gov/media/175132/download.

[29] European Medicines Agency. Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials[EB/OL]. (2025-01-20)[2025-12-10]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-non-clinical-clinical-requirements-investigational-advanced-therapy-medicinal-products-clinical-trials_en.pdf.

[30] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物质量控制研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-08-26) [2025-12-10]. https://www. cde. org. cn/main/att/download/932f7130ed4b4b075e54ab15e8d3ada2.

[31] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床药代动力学研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-08-26) [2025-12-10]. https://www. cde. org. cn/main/att/download/3e8bf40b628a998a1f254ab265e179ce.

[32] 国家药品监督管理局药品审评中心. 纳米药物非临床安全性研究技术指导原则(试行)[EB/OL]. (2021-08-26) [2025-12-10]. https://www. cde. org. cn/main/att/download/bc8d3fbe4848edae1c48a84a145650e5.

[33] Witten J, Raji I, Manan R S, *et al*. Artificial intelligence-guided design of lipid nanoparticles for pulmonary gene therapy[J]. *Nat Biotechnol*, 2025, 43(11): 1790−1799.

[34] Chen M Z, Yuen D, McLeod V M, *et al*. A versatile antibody capture system drives specific *in vivo* delivery of mRNA-loaded lipid nanoparticles[J]. *Nat Nanotechnol*, 2025, 20(9): 1273−1284.

[35] 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.

[36] Rojas L A, Sethna Z, Soares K C, *et al*. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer[J]. *Nature*, 2023, 618(7963): 144−150.

[37] Fernandes S, Cassani M, Cavalieri F, *et al*. Emerging strategies for immunotherapy of solid tumors using lipid-based nanoparticles[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(8): e2305769.

[38] Yu M Z, Wang N N, Zhu J Q, *et al*. The clinical progress and challenges of mRNA vaccines[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2023, 15 (5): e1894.



[专家介绍] 黄芳华：国家药品监督管理局药品审评中心药理毒理学部，主任药师，博士。长期从事化药、生物制品和中药的药理毒理专业审评工作，大力促进和提高药物非临床安全性、有效性研究和评价的科学性、规范性。参与药品注册法规和配套文件的起草制定。负责起草了多项非临床研究技术指导原则（包括单次给药毒性、遗传毒性、生殖毒性、依赖性、儿科用药、纳米药物、脂质体药物、干细胞产品、AAV 载体基因治疗产品等）。为 ICH S11 的专家组（EWG）专家，并负责 ICH S11、S5、S2 等在中国的翻译转化。作为课题实施者完成了 3 项中国药品监管科学研究行动计划重点项目（纳米药物、中药药效学研究等）。以第一或通信作者在核心期刊发表论文 60 余篇。



[专家介绍] 吴伟：复旦大学药学院教授（二级），博士生导师。曾任复旦大学药学院科研副院长、智能化递药教育部重点实验室副主任、药学研究所常务副所长。教育部新世纪优秀人才、上海市曙光学者、上海优秀学术带头人。*Acta Pharm Sin B* 执行副主编，*Pharmaceutics* 栏目主编，*Chin Chem Lett*，*J Drug Deliv Sci Tech* 副主编；*AAPS PharmSciTech*，*Int J Pharm*，*Pharm Res* 及《药学学报》《药学进展》等期刊编委。主持国家和上海市项目数十项；从事 30 余种药物制剂的研发工作，代表性产品包括转化糖电解质注射液（田力）与盐酸氨酮戊酸散（艾拉）。发表论文 300 余篇，其中 SCI 论文 200 余篇。连续入选“全球 2% 顶尖科学家”年度与生涯榜单。申请与获得中国发明专利数十项。

主要研究方向为纳米给药系统、口服给药系统、药物新剂型与新技术。主要学术贡献包括：基于“聚集导致淬灭”效应，建立了纳米粒体内实时荧光检测专有技术平台；推动离子液体技术广泛应用于药物递送与皮肤健康领域；基于脂质体系显著促进了难溶性药物的口服吸收。

（责任编辑：康银花）