

· 生命科学与新药探索 ·

代谢性疾病治疗新策略——靶向脂质代谢通路的药物递送

黄丹¹, 邵光杰², 徐明², 胡罗娟^{1*}, 韩思飞^{1,3**}

(1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009; 2. 中国药科大学基础医学与临床药学院, 江苏 南京 210009; 3. 中国药科大学 江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室, 江苏 南京 210009)

【摘要】脂质代谢紊乱是驱动肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化等代谢性疾病发生发展的关键机制之一。近年来的研究表明靶向脂质代谢关键节点的药物干预策略展现出突破传统药物的潜力。首先简要总结了代谢性疾病相关的脂质代谢通路靶点, 随后系统性地介绍了靶向肝脏、脂肪组织、巨噬细胞、动脉粥样硬化斑块等脂代谢活跃部位的新型靶向输送策略, 旨在为探索更安全有效的代谢性疾病新疗法提供参考。

【关键词】脂质代谢通路; 代谢性疾病; 靶向递送; 糖尿病; 肥胖症; 动脉粥样硬化

【中图分类号】R945; R589

【文献标志码】A

【文章编号】1001-5094 (2026) 04-0354-07

DOI: 10.20053/i.issn1001-5094.202503120105

Novel Therapeutic Strategies for Metabolic Diseases—Targeting Lipid Metabolic Pathways for Drug Delivery

HUANG Dan¹, TAI Guangjie², XU Ming², HU Luojuan^{1*}, HAN Sifei^{1,3**}

(1. School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 3. Jiangsu Key Laboratory of Drug Design and Optimization, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

【Abstract】 Disorders in lipid metabolism are one of the key mechanisms driving the development of metabolic syndrome such as obesity, diabetes, and atherosclerosis. Recent studies have shown that drug targeting to critical steps in lipid metabolism demonstrated potentially enhanced therapeutic efficacy compared to conventional therapies. This review article first briefly summarizes the lipid metabolism pathway targets associated with metabolic syndrome. Subsequently, we systematically elaborate on emerging targeted delivery strategies directed toward active sites of lipid metabolism such as the liver, adipose tissue, macrophages, and atherosclerotic plaques. The article aims to provide insights developing safer and more effective new therapies against metabolic diseases.

【Key words】 lipid metabolism pathway; metabolic disease; targeted delivery; diabetes; obesity; atherosclerosis

代谢性疾病, 一类与机体代谢紊乱相关的疾病, 表现为体内糖与脂肪等物质的代谢异常, 涵盖了肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 等。这类疾病病因错综复杂, 既包括遗传背景的影响, 也涉及环境因素和生活方式的诸多方面, 如高热量、低纤维饮食以及缺乏运动等^[1]。代谢性疾病的发展不仅提高了心血管疾病风险, 同时也给医疗体系带来沉重负担。目前, 代谢性疾病每年导致的医疗保健费用及潜在经济损失高达数万亿美元^[2-3]。

肥胖症是一种与代谢紊乱相关的代谢性疾病, 常与糖尿病并发^[4], 主要是体内脂肪过量积累及能

量摄入与消耗失衡所致^[5]。2019 年全球疾病负担研究显示, 全球超过 6.037 亿成年人遭受肥胖症困扰, 每年约 400 万人因肥胖症直接或间接死亡^[6-7]。2024 年发布的《肥胖症诊疗指南 (2024 年版)》预计到 2030 年, 我国成年人的超重和肥胖率可能高达 65.3%, 届时相关医疗费用预计将达 4 180 亿元, 约占全国医疗费用总额的 21.5%^[8]。

糖尿病, 作为一种常见的慢性代谢性疾病, 主要与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗等因素有关^[9]。机体在长期高血糖状态下, 会导致心、眼、肾、脑等多种靶器官受损, 进而引发一系列并发症, 严重时危及生命^[10]。根据 200 个国家和地区糖尿病患病率的统计数据, 2022 年全球约有 8.28 亿成年人患糖尿病^[11]。糖尿病发病率逐年上升, 已成为全球性的公共卫生问题。

AS 也是一种以脂质代谢紊乱为特征的代谢性疾病, 其进展涉及脂质蓄积、内皮功能障碍、氧化应激和慢性炎症反应的交互作用, 是一个多因素驱动的慢性病理过程^[12-13]。动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular diseases, ASCVD), 包括冠心病、缺血性脑卒中和外周动脉疾病, 是 AS

接受日期: 2025-06-06

基金项目: 江苏省药物分子设计与成药性优化重点实验室项目 (No. DDORC202202)

***通信作者:** 胡罗娟, 副研究员

研究方向: 前体药物促口服吸收, 大分子淋巴系统转运与优化, 淋巴递送与疾病治疗

E-mail: luojuan.hu@cpu.edu.cn

****通信作者:** 韩思飞, 副研究员

研究方向: 淋巴系统药物转运与脂质药物系统

E-mail: sifei.han@cpu.edu.cn

的终末临床表现^[14]。根据 2024 年美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 报告, ASCVD 是美国致死率最高的疾病类别, 占据了全部死亡病例的 28.4%^[15]。

1 脂质代谢通路概述

1.1 脂质代谢稳态失衡的危害

脂质代谢是维持能量平衡的关键环节, 机体通过对脂质合成、分解和转运网络的精密调控, 实现能量需求与供应的动态平衡状态^[16]。一旦这一平衡被打破, 脂质代谢紊乱便会通过多种机制驱动糖尿病、肥胖症和 AS 等代谢性疾病^[17]。例如肝细胞内游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平升高会引发线粒体 β -氧化超载, 导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 大量产生和肝脂肪变性, 进而破坏胰岛素信号通路, 诱发胰岛素抵抗, 并可能损害胰岛素分泌功能。胰岛素信号传导受损会进一步增强脂肪细胞的脂解作用, 引发脂解亢进, 从而加剧肝脏的脂质负荷, 形成脂质蓄积、炎症, 以及胰岛素抵抗的级联放大效应^[18-19]。

1.2 脂质代谢通路的动态网络调控

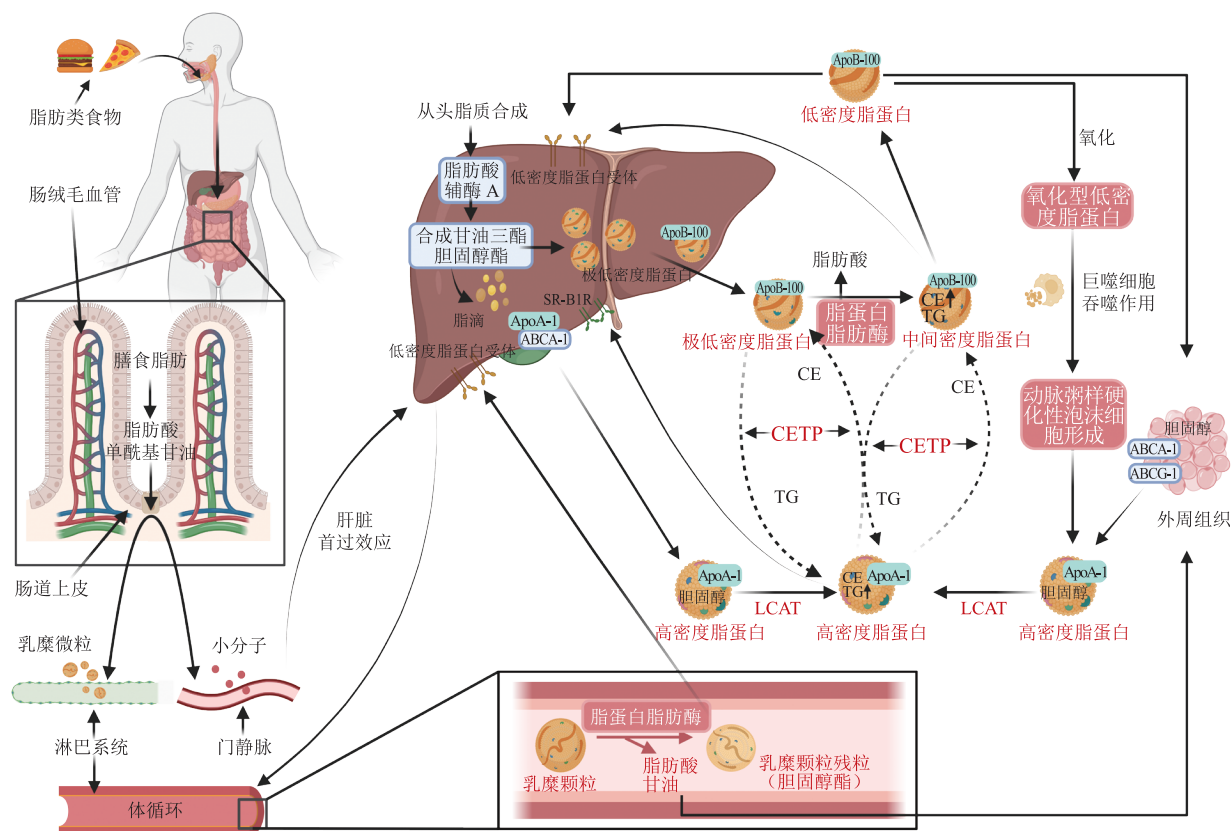
脂蛋白是人体脂质代谢与运输的重要载体, 依据脂蛋白中主要脂质成分的来源不同, 可将脂质代谢通路分为外源性代谢途径和内源性代谢途径两大类^[20], 相关过程如图 1 所示。

脂质的外源性代谢途径以乳糜微粒 (chylomicron, CM) 的形成和代谢为核心, 主要负责膳食脂质的消化、吸收和转运^[20]。食物中的主要脂质—甘油三酯 (triglyceride, TG), 在小肠中被胆汁盐乳化并经胰脂肪酶水解为 FFA 和甘油单酯等^[21-22], 随后被肠上皮细胞吸收并在内质网中重新酯化为 TG, 与磷脂、胆固醇酯 (cholesterol ester, CE) 和载脂蛋白等组装形成 CM。因 CM 粒径较大 (100 ~ 1 000 nm), 无法直接通过小肠毛细血管吸收, 而是经淋巴系统进入血液循环^[23]。在血液中, CM 中的 TG 被脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 水解为 FFA 和甘油, 为各组织提供能量或用于储存。CM 则转化为富含 CE 的 CM 残骸, 通过肝细胞表面的低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR) 被肝脏清除^[24]。

脂质的内源性代谢途径是机体维持能量稳态的核心, 它以肝脏为主要调控器官, 通过极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 的合成、转化及高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的逆向胆固醇转运 (reverse cholesterol

transport, RCT) 实现脂质的动态平衡。肝脏合成 TG 和 CE, 在肝细胞滑面内质网中与载脂蛋白 B-100 (apolipoprotein B-100, ApoB-100) 结合, 形成 VLDL 颗粒, 并分泌至血液循环。VLDL 中的 TG 在 LPL 催化下逐步水解, 释放 FFA 供外周组织利用。同时, 在血浆胆固醇酯转运蛋白 (cholesterol ester transport protein, CETP) 的介导下, VLDL 与 HDL 交换 TG 和 CE, VLDL 逐渐转化为中间密度脂蛋白 (intermediate density lipoprotein, IDL)。一部分 IDL 直接被肝脏 LDLR 受体识别并清除, 而剩余部分 IDL 继续经历 TG 的水解及与 HDL 中 CE 的交换, 最终转化为 LDL。约 80% 的 LDL 通过肝脏 LDLR 受体清除, 其余则被外周组织摄取利用^[25]。LDL 可穿过动脉内皮进入血管壁, 在氧化应激及炎症微环境的影响下可被氧化修饰为氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)^[26]。这些 ox-LDL 可被巨噬细胞大量吞噬, 形成脂质蓄积的泡沫细胞^[27]。血管内膜中胆固醇的持续沉积进一步加速泡沫细胞的生成与凋亡。大量坏死细胞及富含胆固醇的碎片在动脉壁内堆积, 逐渐形成粥样斑块的脂质坏死核心, 最终驱动 AS 病变的进展^[28-29]。

HDL 介导的 RCT 是内源性脂质代谢途径的另一关键环节, 涉及 HDL 从外周组织收集胆固醇并将其运输回肝脏的过程, 是体内清除多余胆固醇的重要机制^[30]。该过程包括胆固醇的流出、HDL 的成熟以及胆固醇的最终清除。肝脏合成的载脂蛋白 A-I (apolipoprotein A-I, ApoA-I) 与外周组织表面的 ATP 结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA-1) 和 ATP 结合盒转运体 G1 (ATP-binding cassette transporter G1, ABCG-1) 转运蛋白结合, 摄取细胞内的游离胆固醇, 形成初始 HDL 颗粒。初始 HDL 颗粒中的游离胆固醇在血浆卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (lecithin:cholesterol acyltransferase, LCAT) 作用下被酯化, 形成 CE。这一过程使 HDL 颗粒逐渐增大, 转变为成熟的 HDL。成熟 HDL 在血液中循环, 在 CETP 的介导下与其他脂蛋白 (如 VLDL, LDL) 进行脂质交换, HDL 将 CE 转移至其他富含 TG 的脂蛋白, 同时从其他脂蛋白获取 TG 以维持颗粒稳定性。最终, HDL 与肝细胞表面的清道夫受体 B 类 1 型受体 (scavenger receptor class B type 1 receptor, SR-B1R) 结合, 实现胆固醇的逆向转运至肝脏, 肝脏随后将其转化为胆汁酸, 通过胆道排出体外^[25], 或重新分泌至血液中参与脂蛋白合成。这一精细调控的机制对维持全身脂质稳态及血管健康至关重要。



CE: 胆固醇酯; TG: 甘油三酯; CETP: 胆固醇酯转运蛋白; LCAT: 卵磷脂胆固醇酰基转移酶; ABCA-1: ATP结合盒转运体A1; ABCG-1: ATP结合盒转运体G1; SR-B1: 清道夫受体B类1型受体; ApoA-1: 载脂蛋白A1; ApoB-100: 载脂蛋白B-100

图1 脂质代谢通路示意图

2 精准靶向脂质代谢通路的代谢性疾病治疗策略

脂质代谢通路通过动态调控能量稳态、炎症反应网络和细胞信号传导系统，在代谢性疾病的病理进程中发挥核心作用。研究证实，异位脂质沉积、慢性低度炎症及胰岛素信号转导障碍三者可形成恶性反馈环路，共同驱动此类疾病的进展^[16]。因此，靶向脂质代谢通路药物在疾病治疗中具有巨大潜力，然而，其临床应用仍面临挑战。例如，他汀类脂代谢调控药物可改善血脂等生化指标，但由于其作用靶点的组织分布较为广泛，可引发脱靶效应，导致外周器官毒性不良反应发生（如横纹肌损伤等）^[31]。近年来，基于精准递送系统的靶向治疗策略正在突破传统疗法困境。通过构建特异性靶向脂质核心代谢部位的载体系统，可实现药物在疾病特异性病理微环境中的精准定位。这种靶向递送模式不仅能通过增强局部药物浓度来保证药物活性，还能显著降低系统循环中的药物暴露，从而减少脱靶毒性。

脂质代谢是由肝脏、脂肪组织、巨噬细胞及AS斑块等多个关键部位协同调控的动态网络。本部分将围绕这些关键部位，介绍基于脂代谢通路的代谢

性疾病精准靶向递送治疗策略，解析其作用机制、递送系统设计原理及其在代谢性疾病治疗中的转化医学优势，为未来临床治疗提供新的思路 and 方向。

2.1 靶向肝脏的代谢调控策略

肝脏作为系统性脂质代谢的核心器官，通过调控脂肪酸从头生成、 β 氧化、VLDL分泌及LDL介导的脂蛋白摄取等关键通路，维持全身脂质稳态。其功能失调可驱动肥胖症、糖尿病及AS等代谢性疾病的病理进程^[32]。近年来，靶向肝脏的精准治疗策略已成为代谢性疾病干预的研究焦点。

以重组胰岛素原-转铁蛋白融合蛋白（proinsulin-transferrin fusion protein, ProINS-Tf）为例，这是一种高度靶向肝脏的胰岛素前药，其由ProINS与Tf共价偶联而成。ProINS-Tf通过与肝细胞膜表面的转铁蛋白受体（transferrin receptor, TfR）结合，内吞进入肝细胞，并被激活为活性形式的免疫反应性胰岛素转铁蛋白（immune reactivity insulin-transferrin, irINS-Tf）。irINS-Tf是一种双功能融合蛋白，可以同时结合肝脏中的TfR和胰岛素受体，显著延长在肝脏中的滞留时间（肝脏 $t_{1/2} = 11.72$ h，血液 $t_{1/2} = 4.61$ h）。临床前研究表明，静脉注射后，ProINS-Tf

在肝脏中特异性积累, 其在肝组织/血液的比率随时间显著增加, 证实了其肝靶向优势^[33]。

Modder 等^[34]的最新研究表明, 三聚体 *N*-乙酰半乳糖胺 (*N*-acetylgalactosamine, GalNAc) 靶向递送系统与反义寡核苷酸 (antisense oligonucleotide, ASO) 技术联用, 可精准调控肝细胞脂代谢。GalNAc 三聚体通过高亲和力结合肝细胞表面的去唾液酸糖蛋白受体 (asialoglycoprotein receptor, ASGPR)^[35], 介导 ASO 的肝细胞内吞, 实现 ASO 的肝脏特异性靶向。ASO 沉默 *ANGPTL4* 基因 (LPL 的抑制因子) 可解除 LPL 活性抑制, 激活 LPL, 加速富含甘油三酯脂蛋白 (triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 的分解, 降低血清 TG 水平, 减少 AS 斑块。GalNAc-ASO 联用技术显著提升 *ANGPTL4* 基因在肝组织的特异性沉默, 抑制肝脏 *ANGPTL4* 蛋白的表达, 减少药物全身暴露量, 有效延缓 AS 斑块形成。

抑制素 β -E (inhibin beta E, INHBE), 作为转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族的重要成员, 在肝脏中特异性表达, 通过转录因子 SMAD2 和 SMAD3 (SMAD2/3) 信号通路抑制脂肪分解, 促进脂质储存。其 mRNA 表达水平与胰岛素抵抗指数及内脏脂肪体积呈显著正相关。INHBE 的罕见预测功能缺失 (predicted loss of function, pLOF) 突变可促进内脏脂肪分解、改善糖脂代谢, 有效预防肝脏炎症、血脂异常和 2 型糖尿病^[36]。基于此, 研究者们利用 RNA 干扰技术, 通过 GalNAc 递送系统将 INHBE siRNA 靶向肝脏, 特异性敲低 INHBE mRNA 的表达, 促进脂肪分解并改善脂肪分布, 减少腹部脂肪堆积, 进而治疗肥胖及其相关代谢疾病^[37-38]。

2.2 靶向脂肪组织的代谢调控策略

脂肪组织是动态内分泌器官^[39], 调节能量储存、产热及分泌脂肪因子, 对糖脂代谢稳态至关重要。根据形态和功能差异, 脂肪组织分为储能的白色脂肪组织 (white adipose tissue, WAT) 和产热耗能的褐色脂肪组织 (brown adipose tissue, BAT)。WAT 过度增生与肥大导致肥胖相关代谢紊乱, 而激活 BAT 或诱导 WAT 褐变可显著提高基础代谢率, 减少脂肪积累, 改善代谢紊乱^[40-42]。脂肪组织的代谢可塑性使其成为代谢性疾病靶向治疗的另一核心组织, 相关药物递送系统的开发具有重要的研究价值和应用前景^[43]。

Zhang 等^[44]成功开发了一种基于微针技术的经皮贴片褐变剂贴片, 该贴片采用 pH 敏感的葡聚糖纳米颗粒作为褐变剂 CL316243 或罗格列酮的载体,

并将其嵌入可生物降解的微针内, 从而实现了药物对皮下脂肪组织的持续和靶向释放, 在预防脂肪细胞肥大, 增加身体能量消耗, 治疗糖尿病方面展示出了巨大潜力。在对照实验中, 与接受空白微针贴片治疗的肥胖小鼠相比, 应用了这款褐变剂微针贴片的治疗组小鼠质量显著下降, 空腹血糖水平明显降低, 葡萄糖耐量也得到了明显改善。这一研究成果不仅为糖尿病和肥胖症的治疗提供了新的思路, 也为经皮给药系统的发展开辟了新的道路。

相关研究创新性地开发了封装甲状腺激素 (thyroid hormones, TH) 的纳米颗粒^[45], 并通过脂肪归巢肽对其进行修饰, 实现了对脂肪组织的选择性靶向递送。该方法比全身 TH 疗法更为有效, 且对非脂肪组织无明显副作用, 能够有效促进 WAT 向 BAT 的转化, 有效缓解肥胖症和 AS。

Xue 等^[46]利用纳米颗粒技术封装罗格列酮和前列腺素 E2 类似物 (prostaglandin E2, PGE2), 并结合靶向肽, 如内化型 RGD 多肽 (internalizing RGD peptide, iRGD) 和 P3 多肽, 实现药物对脂肪组织血管的精准递送。iRGD 多肽能够特异性地与血管内皮细胞上的整合素 $\alpha_v\beta_3/\beta_5$ 受体结合, 而 P3 多肽则能够与 WAT 血管上的膜蛋白结合, 当靶向纳米颗粒注入体内后, 靶向肽会引导它们特异性地结合到 WAT 血管上, 随后, 纳米颗粒在 WAT 中释放罗格列酮和 PGE2 后, 促进 WAT 向 BAT 的转化, 为肥胖症的靶向治疗提供了新思路。

Han 等^[47]设计的负载重组 HDL 的温度敏感水凝胶药物递送系统 (rHDL@Res/gel), 实现了白藜芦醇 (一种脂肪褐变激活剂) 在脂肪组织中的靶向递送。该研究利用重组 HDL 对脂肪组织的天然靶向能力 (即能有效靶向脂肪细胞表面的 SR-BI 受体), 并结合温敏水凝胶的局部长效控释特征, 有效实现了靶向脂肪细胞、促进白色脂肪细胞褐化、调节脂代谢和控制炎症的肥胖治疗策略。

腹型肥胖等代谢综合征常伴随肠系膜淋巴管分支异常与淋巴液渗漏, 这些病理变化可导致肠系膜脂肪组织的炎症反应和胰岛素抵抗^[48]。局部炎症进一步刺激血管内皮生长因子 C 等因子的释放, 而这些因子又加重淋巴管新生分支紊乱与淋巴液渗漏, 从而形成恶性循环。Cao 等^[49]在体内动物实验证实, 与直接给予塞来昔布治疗相比, 对高脂肪喂养后的小鼠使用塞来昔布的 TG 前药, 能将药物靶向递送至淋巴管及其周围的脂肪组织及免疫细胞, 能够有效抑制淋巴管及其周围的炎症反应, 纠正淋巴管渗漏问题, 并且改善脂肪组织的葡萄糖代谢, 显著提升塞来昔布的药效, 改善治疗窗。

2.3 靶向巨噬细胞的代谢调控策略

巨噬细胞通过调节炎症反应、脂质代谢和纤维化过程^[50],在AS、肥胖症、糖尿病等代谢性疾病的发病机制中扮演着至关重要的角色。特别是脂肪组织巨噬细胞(adipose tissue macrophage, ATM),其极化、募集和功能失调与肥胖、胰岛素抵抗以及脂肪组织纤维化等密切相关^[51]。目前,针对巨噬细胞的精准靶向治疗策略在代谢性疾病的研究领域备受关注。

杭越^[52]成功研发了一种基于聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(ethylene glycol)-poly(lactic-co-glycolic acid), PEG-PLGA]纳米颗粒和巨噬细胞膜涂层的仿生载药系统。该系统利用降解性PEG-PLGA作为药物载体,搭载抗AS药物雷帕霉素(rapamycin, RAP),并通过巨噬细胞膜包被纳米颗粒,巨噬细胞膜与AS病变处存在大量的巨噬细胞具有高亲和力,显著提升了药物对病变部位的靶向性,有效抑制了AS斑块的发展并稳定了斑块。

Gao等^[53]则设计了一种基于巨噬细胞膜涂覆的ROS响应纳米粒子的仿生药物靶向递送系统,旨在治疗AS。巨噬细胞膜的应用不仅避免了纳米颗粒被网状内皮系统清除,还能将其精准引导至炎症组织的巨噬细胞。纳米颗粒的ROS响应性使得负载的阿托伐他汀得以在目标部位释放,从而减轻巨噬细胞的炎症反应,抑制泡沫细胞的形成。同时,巨噬细胞膜还能隔离促炎细胞因子,进一步抑制局部炎症。这种将药物精准靶向递送至巨噬细胞的策略,极大地提升了AS的治疗效果。

有研究发现,近红外荧光团(IR-61)是一种靶向ATM线粒体的新型抗炎药,其亲脂性阳离子特性,使其能够自发地在水溶液中组装形成球形纳米颗粒,并更容易被巨噬细胞线粒体的负电荷环境识别和摄取,促使IR-61精准靶向ATM的线粒体^[54]。IR-61被ATM高效摄取,通过提升线粒体复合物和氧化磷酸化水平,有效抑制ATM的经典活化,进而改善慢性炎症,为肥胖及相关代谢性疾病的临床治疗提供了新思路。

2.4 靶向动脉粥样硬化斑块的代谢调控策略

AS斑块作为AS过程中的一个关键病理特征,其形成和发展是疾病进展的重要标志。AS斑块的稳定性取决于脂质核心与纤维帽(覆盖于脂质核心之上的致密层)之间动态平衡的影响,并与巨噬细胞泡沫化、血管平滑肌细胞迁移等过程密切相关^[27]。

在AS的发展过程中,泡沫细胞中的ABCA-1扮演着举足轻重的角色,其通过促进巨噬细胞衍生的泡沫细胞中胆固醇的外流,从而影响疾病进程。

近期,一种基于清道夫受体A1(scavenger receptor class A type 1, SR-A1)靶向的诊疗一体化纳米颗粒被成功研发。该纳米颗粒(SAU-NPS)的核心是PEG-PLGA胶束包裹的ABCA-1激动剂,通过激活泡沫细胞内ABCA-1介导的胆固醇逆向转运,从而促进斑块消退。该纳米颗粒表面偶联SR-A1特异性靶向肽,利用病变部位SR-A1高表达的特性(免疫染色证实其在ApoE^{-/-}小鼠斑块巨噬细胞中显著富集),实现了精准递送。实验结果显示,相较于非靶向的纳米颗粒,该纳米颗粒的斑块靶向效率提升约2.3倍,且在体内的循环稳定性显著增强(半衰期延长至对照组的4.1倍),为高效低毒治疗奠定了基础^[55]。这种纳米颗粒能够精确地将药物输送到AS斑块处的泡沫细胞,有效降低胆固醇沉积,从而显著促进斑块的消退。

Chen等^[56]提出了一种利用血小板膜包裹纳米颗粒的仿生策略。他们将分化群47(cluster of differentiation 47, CD47)抗体装载于介孔硅纳米载体中,并通过血小板膜的后包被处理,高效地将抗体递送到AS斑块处。CD47抗体在斑块内的富集能封闭坏死核心中平滑肌细胞表面的CD47,从而促进巨噬细胞对这些坏死细胞的胞葬作用,实现斑块内坏死细胞的清除。

此外,一项开创性研究首次利用具有抗ROS功能的黑磷纳米片(black phosphorus nanosheet, BPNS),结合能靶向斑块巨噬细胞的S2P多肽,开发了一种新型的纳米递送系统(BPNSs@PEG-S2P)^[57]。该系统不仅能将炎症缓解脂质介质resolvin D1高效且特异性地递送至AS斑块处的巨噬细胞,而且BPNS本身也具有卓越的ROS清除能力和显著的抗炎效果,为治疗AS提供了双重作用。

3 结语与展望

脂质代谢通路作为调控机体能量平衡和代谢稳态的核心网络,其紊乱与代谢性疾病的发生发展密切相关。因此,开发针对脂质代谢通路关键部位的精准靶向递送策略,有望改善现有治疗手段在生物利用度及脱靶效应方面的局限性,实现治疗瓶颈的突破。

目前,在肝脏靶向治疗领域,GalNAc-ASO和ProINS-Tf融合蛋白等技术的应用,显著提升了药物在肝脏的精准富集能力;脂肪组织靶向策略方面,通过脂质前药与纳米载体的创新设计,有效突破了脂肪组织渗透屏障。同时,在巨噬细胞和AS斑块的靶向递送方面,仿生纳米载体和多功能黑磷纳米技术的应用,可实现病变部位的精准调控和多维度干预。

尽管这些靶向策略展现出巨大的治疗潜力, 其临床转化仍面临多维挑战。例如, 当前策略多局限于器官或组织层面, 难以精准作用于功能亚群; 此外, 纳米载体的生物相容性、长期安全性和潜在毒性等问题尚需深入探索。面对这些挑战, 未来研究可以着重于以下方面: 利用单细胞空间转录组技术解析细胞异质性, 筛选特异性标记物, 实现更为精

准的调控; 采用“一药多靶”策略, 同时干预代谢网络的多个关键节点; 结合人工智能和计算生物学, 优化载体材料设计, 预测体内代谢过程; 运用类器官芯片和活体成像技术, 建立全面的药效-毒性评价体系。相信通过系统、深入的研究, 以靶向脂代谢通路为核心的精准治疗策略将更多地从实验室走向临床, 为代谢性疾病的治疗带来革命性的进步。

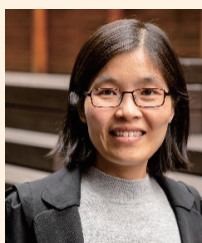
【参考文献】

- [1] Madan K, Paliwal S, Sharma S, *et al.* Metabolic syndrome: the constellation of co-morbidities, a global threat[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2023, 23(12): 1491–1504.
- [2] Saklayen M G. The global epidemic of the metabolic syndrome[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20(2): 12.
- [3] Yao F, Bo Y, Zhao L, *et al.* Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017[J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4475.
- [4] Piché M E, Tchernof A, Després J P. Obesity phenotypes, diabetes, and cardiovascular diseases[J]. *Circ Res*, 2020, 126(11): 1477–1500.
- [5] Sinha S, Ahmad R, Chowdhury K, *et al.* Childhood obesity: a narrative review[J]. *Cureus*, 2025, 17(4): e82233.
- [6] Koliaki C, Dalamaga M, Liatis S. Update on the obesity epidemic: after the sudden rise, is the upward trajectory beginning to flatten?[J]. *Curr Obes Rep*, 2023, 12(4): 514–527.
- [7] Chew N W S, Ng C H, Tan D J H, *et al.* The global burden of metabolic disease: data from 2000 to 2019[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(3): 414–428.e3.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 肥胖症中国诊疗指南(2024年版)[J]. *协和医学杂志*, 2025, 16(1): 90–108.
- [9] Cheng Y, Wang H, Li M. The promise of CRISPR/Cas9 technology in diabetes mellitus therapy: how gene editing is revolutionizing diabetes research and treatment[J]. *J Diabetes Complications*, 2023, 37(8): 108524.
- [10] Kumar S, Mittal A, Babu D, *et al.* Herbal medicines for diabetes management and its secondary complications[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2021, 17(4): 437–456.
- [11] NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants[J]. *Lancet*, 2024, 404(10467): 2077–2093.
- [12] Karakasis P, Theofilis P, Patoulas D, *et al.* Diabetes-driven atherosclerosis: updated mechanistic insights and novel therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2196.
- [13] Tasouli-Drakou V, Ogurek I, Shaikh T, *et al.* Atherosclerosis: a comprehensive review of molecular factors and mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1364.
- [14] Porsch F, Binder C J. Autoimmune diseases and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2024, 21(11): 780–807.
- [15] Martin S S, Aday A W, Almarzooq Z I, *et al.* 2024 Heart disease and stroke statistics: a report of US and global data from the American heart association[J]. *Circulation*, 2024, 149(8): e347–e913.
- [16] Petrenko V, Sinturel F, Riezman H, *et al.* Lipid metabolism around the body clocks[J]. *Prog Lipid Res*, 2023, 91: 101235.
- [17] Badmus O O, Hillhouse S A, Anderson C D, *et al.* Molecular mechanisms of metabolic associated fatty liver disease (MAFLD): functional analysis of lipid metabolism pathways[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(18): 1347–1366.
- [18] Li M, Chi X, Wang Y, *et al.* Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 216.
- [19] Chen Z, Tian R, She Z, *et al.* Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 152: 116–141.
- [20] Real J T, Ascaso J F. Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias[J]. *Clin Investig Arterioscler*, 2021, 33(Suppl 1): 3–9.
- [21] Porter C J H, Trevaskis N L, Charman W N. Lipids and lipid-based formulations: optimizing the oral delivery of lipophilic drugs[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2007, 6(3): 231–248.
- [22] Omer E, Chiodi C. Fat digestion and absorption: normal physiology and pathophysiology of malabsorption, including diagnostic testing[J]. *Nutr Clin Pract*, 2024, 39(Suppl 1): S6–S16.
- [23] Kochappan R, Cao E, Han S, *et al.* Targeted delivery of mycophenolic acid to the mesenteric lymph node using a triglyceride mimetic prodrug approach enhances gut-specific immunomodulation in mice[J]. *J Control Release*, 2021, 332: 636–651.
- [24] Ko C W, Qu J, Black D D, *et al.* Regulation of intestinal lipid metabolism: current concepts and relevance to disease[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(3): 169–183.
- [25] Butler A E, Moin A S M, Reiner Ž, *et al.* High density lipoprotein-associated proteins in non-obese women with and without polycystic ovary syndrome[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1117761.
- [26] Zhu Y, Xian X, Wang Z, *et al.* Research progress on the relationship between atherosclerosis and inflammation[J]. *Biomolecules*, 2018, 8(3): 80.
- [27] Galindo C L, Khan S, Zhang X, *et al.* Lipid-laden foam cells in the pathology of atherosclerosis: shedding light on new therapeutic targets[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2023, 27(12): 1231–1245.
- [28] Song J, Cao C, Wang Z, *et al.* Mechanistic insights into the regression of atherosclerotic plaques[J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1473709.
- [29] Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown[J]. *Pathol Int*, 2022, 72(3): 151–160.
- [30] Feingold K R. Lipid and lipoprotein metabolism[J]. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2022, 51(3): 437–458.
- [31] Dicken W, Mehta A, Karagiannis A, *et al.* Statin associated muscle symptoms: an update and review[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2022, 75: 40–48.
- [32] Zhang S, Hong F, Ma C, *et al.* Hepatic lipid metabolism disorder and atherosclerosis[J]. *Endocr Metab Immune Disord*

- Drug Targets*, 2022, 22(6): 590–600.
- [33] Liu Y, Wang H Y, Zhou L, *et al.* Biodistribution, activation, and retention of proinsulin-transferrin fusion protein in the liver: mechanism of liver-targeting as an insulin prodrug[J]. *J Control Release*, 2018, 275: 186–191.
- [34] Modder M, Het Panhuis W I, Li M, *et al.* Liver-targeted Angptl4 silencing by antisense oligonucleotide treatment attenuates hyperlipidaemia and atherosclerosis development in APOE*3-Leiden. CETP mice[J]. *Cardiovasc Res*, 2024, 120 (17): 2179–2190.
- [35] 马健, 余同林, 崔帅帅, 等. 寡核苷酸偶联物的研究进展[J]. *药*, 2024, 48(8): 565–578.
- [36] Deaton A M, Dubey A, Ward L D, *et al.* Rare loss of function variants in the hepatokine gene *INHBE* protect from abdominal obesity[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4319.
- [37] Akbari P, Sosina O A, Bovijn J, *et al.* Multiancestry exome sequencing reveals *INHBE* mutations associated with favorable fat distribution and protection from diabetes[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4844.
- [38] Zhang X, Yu W, Li Y, *et al.* Drug development advances in human genetics-based targets[J]. *MedComm* (2020), 2024, 5 (2): e481.
- [39] Chait A, den Hartigh L J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7: 22.
- [40] 周伟玉, 汤其群, 刘洋. 脂肪细胞因子对代谢的调节[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2022, 38(6): 699–707.
- [41] Blüher M, Mantzoros C S. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century[J]. *Metabolism*, 2015, 64(1): 131–145.
- [42] Ali S, Alam R, Ahsan H, *et al.* Role of adipokines (omentin and visfatin) in coronary artery disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2023, 33(3): 483–493.
- [43] Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 461–470.
- [44] Zhang Y, Liu Q, Yu J, *et al.* Locally induced adipose tissue browning by microneedle patch for obesity treatment[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(9): 9223–9230.
- [45] Chen K, Cheong L Y, Gao Y, *et al.* Adipose-targeted triiodothyronine therapy counteracts obesity-related metabolic complications and atherosclerosis with negligible side effects [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 7838.
- [46] Xue Y, Xu X, Zhang X Q, *et al.* Preventing diet-induced obesity in mice by adipose tissue transformation and angiogenesis using targeted nanoparticles[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(20): 5552–5557.
- [47] Han J, Chen Y, Xu X, *et al.* Development of recombinant high-density lipoprotein platform with innate adipose tissue-targeting abilities for regional fat reduction[J]. *ACS Nano*, 2024, 18(21): 13635–13651.
- [48] Harvey N L, Srinivasan R S, Dillard M E, *et al.* Lymphatic vascular defects promoted by *Prox1* haploinsufficiency cause adult-onset obesity[J]. *Nat Genet*, 2005, 37(10): 1072–1081.
- [49] Cao E, Watt M J, Nowell C J, *et al.* Mesenteric lymphatic dysfunction promotes insulin resistance and represents a potential treatment target in obesity[J]. *Nat Metab*, 2021, 3(9): 1175–1188.
- [50] Flynn M C, Pernes G, Lee M K S, *et al.* Monocytes, macrophages, and metabolic disease in atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 666.
- [51] Yao J, Wu D, Qiu Y. Adipose tissue macrophage in obesity-associated metabolic diseases[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 977485.
- [52] 杭越. 应用于动脉粥样硬化治疗的巨噬细胞膜仿生纳米递药系统研究[D]. 南京: 东南大学, 2022.
- [53] Gao C, Huang Q, Liu C, *et al.* Treatment of atherosclerosis by macrophage-biomimetic nanoparticles via targeted pharmacotherapy and sequestration of proinflammatory cytokines[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2622.
- [54] Wang Y, Tang B, Long L, *et al.* Improvement of obesity-associated disorders by a small-molecule drug targeting mitochondria of adipose tissue macrophages[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 102.
- [55] Zhu Y, Xu Y, Han D, *et al.* Scavenger receptor-AI targeted theranostic nanoparticles for regression of atherosclerotic plaques via ABCA1 modulation[J]. *Nanomedicine*, 2023, 50: 102672.
- [56] Chen L, Zhou Z, Hu C, *et al.* Platelet membrane-coated nanocarriers targeting plaques to deliver anti-CD47 antibody for atherosclerotic therapy[J]. *Research (Wash D C)*, 2022, 2022: 9845459.
- [57] He Z S, Chen W, Hu K, *et al.* Resolvin D1 delivery to lesional macrophages using antioxidative black phosphorus nanosheets for atherosclerosis treatment[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19 (9): 1386–1398.



【专家介绍】韩思飞：中国药科大学药学院课题组组长，博士生导师。国际药理学联合会药理学科学青年委员会（NGPS within FIP）发起人之一、副主席。*Chin Chem Lett* 青年编委。主要科研方向为药物经淋巴系统吸收与递送研究及脂质衍生药物与制剂开发，其中，1项淋巴导向平台技术已授权给勃林格殷格翰等知名企业，1项候选药物已取得Ⅱa期临床试验的成功。



【专家介绍】胡罗娟：中国药科大学药学院课题组组长，博士生导师，国家高层次海外青年人才计划入选者。主要科研方向为淋巴靶向脂质前药改善口服吸收研究、生物大分子的淋巴转运评估与优化策略、淋巴递送技术在炎症与自身免疫性疾病、肿瘤、代谢综合征等疾病治疗中的应用与探索。部分工作发表于 *Angew Chem Int Ed*, *J Control Release* 等高质量期刊，作为共同发明人构建的由8个PCT专利群组成的前体药物淋巴递送技术平台已授权PureTech Health公司联合开发，1个药物已进入临床研究阶段。