中国科学: 技术科学 2026 年 第 56 卷 第 5 期: 1430 ~ 1432
SCIENTIA SINICA Technologica techcn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS
精选文章导读

活性氧响应型siRNA纳米疗法治疗心肌纤维化

杨伟杰[1,2,3,4], 罗湘湘[1,2,3,4], 陈满生[1,2,3,4], 李杨[1,2,3,4], 李玉琳[5,6], 许晨[1,2,3,4*], 邵怡辉[5,6*], 徐福建[1,2,3,4*]

1. 北京化工大学材料科学与工程学院, 北京 100029
2. 化工资源有效利用国家重点实验室, 北京 100029
3. 教育部天然高分子生物医用材料重点实验室(北京化工大学), 北京 100029
4. 生物医用材料北京实验室, 北京 100029
5. 首都医科大学附属北京安贞医院, 北京 100029
6. 北京市心肺血管疾病研究所, 北京 100029
* E-mail: xuc@mail.buct.edu.cn; yihuishao@mail.ccmu.edu.cn; xufj@mail.buct.edu.cn

1 研究背景

心肌梗死后的病理重塑常引发不可逆的病理性纤维化, 并最终发展为进行性心力衰竭乃至死亡[1]. 转化生长因子β1(TGFβ1)作为纤维化信号通路的核心调控因子, 它于心梗后迅速激活, 促使成纤维细胞活化和细胞外基质过度沉积, 损害心脏结构与收缩功能[2]. 因此, 设计以抑制该因子为核心的针对性治疗方案有着重要意义. 基于小干扰RNA(siRNA)的基因沉默疗法可以在转录水平有效下调TGFβ1表达, 为逆转纤维化提供了解决思路, 但兼具高效和生物安全性递送载体的缺乏, 严重制约着这一治疗思路的临床应用推进[3]. 除此之外, 基于心梗微环境特点实现靶向递送, 以降低脱靶效应和全身副作用同样不可忽视.

在已有的核酸递送载体中, 传统阳离子聚合物(如聚乙烯亚胺(PEI))虽然可以有效结合核酸并实现递送功能, 但其显著毒性和不可降解性使其应用受限[4]. 结合心梗后缺血心肌组织中活性氧水平升高的特点[5], 设计智能响应递送体系日益受到关注. 肽类分子因其生物源性有着优良生物安全性的天然优势, 在递送载体构建方案中备受青睐. 其中, 脯氨酸残基在高活性氧条件下可发生氧化降解, 将其引入到阳离子递送载体中, 不仅可以赋予递送体系清除活性氧、缓解氧化应激的内在功能, 还可实现高活性氧环境下的按需降解, 进而实现心梗微环境下响应性释放, 实现靶向递送的同时显著提升转染治疗效率.

2 本文工作

如图1所示, 本文通过模块化肽设计策略, 将不同长度的脯氨酸短肽(KP_nK)和支化分子季戊四醇四缩水甘油醚(PETE)通过“氨基-环氧”开环反应策略连接, 成功制备了一种新型活性氧响应型超支化聚阳离子载体(KPBP), 用于心梗高活性氧病理微环境下响应性核酸递送治疗. 本文系统评价了该递送体系的关键理化特性、siRNA复合能力及氧化还原触发释放行为, 在体外全面考察了递送体系的生物相容性、细胞摄取效率、胞内转运过程及基因沉默效率, 在体内评价了该体系心梗纤维化治疗性能和生物安全性.

英文全文见: Yang W-J, Luo X X, Chen M S, et al. Reactive oxygen species-responsive small interfering RNA nanotherapeutics for treatment of myocardial fibrosis. Sci China Tech Sci, 2025, 68: 2200208, https://doi.org/10.1007/s11431-025-3101-1

© 2026《中国科学》杂志社

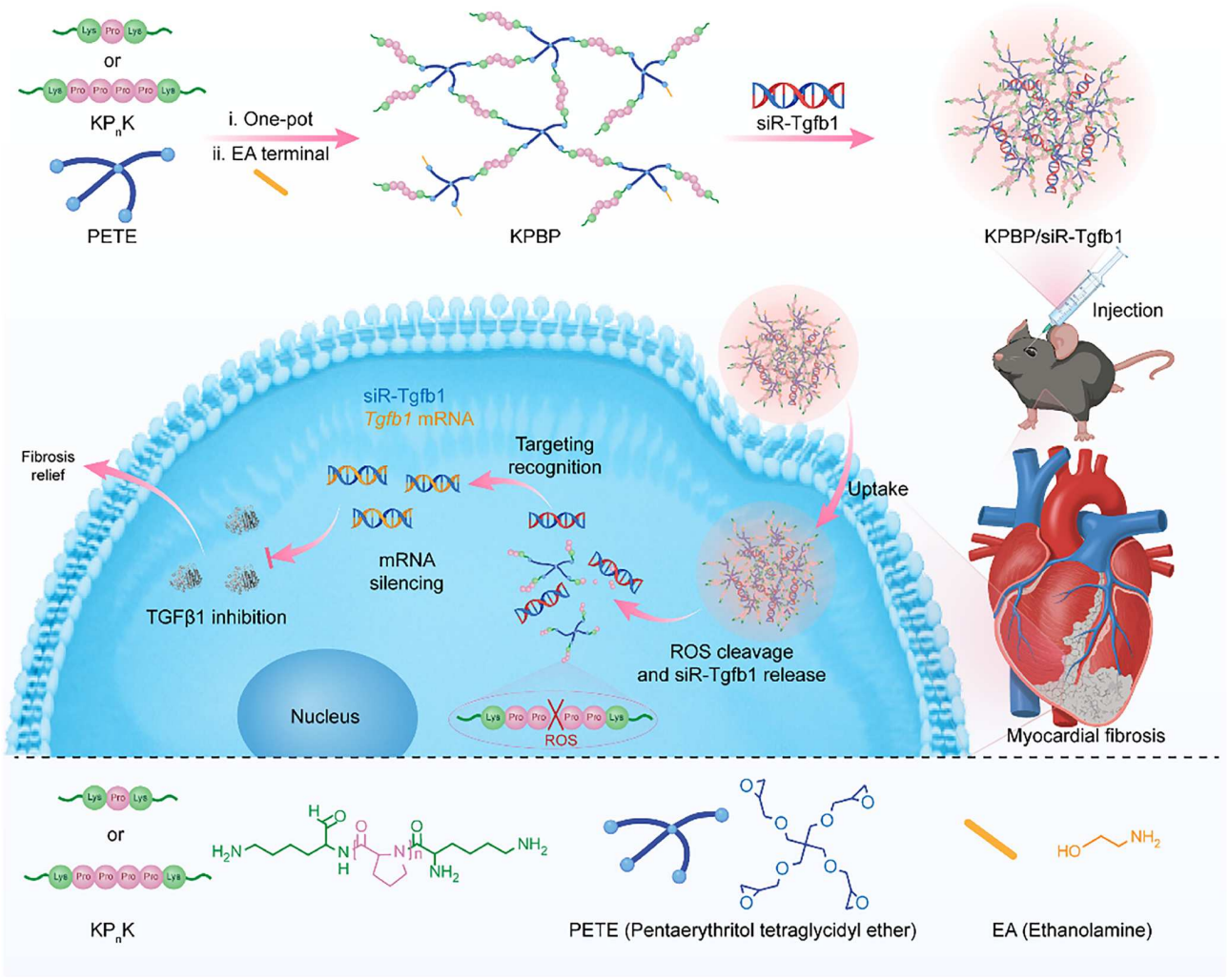


图1　(网络版彩图)用于治疗心梗纤维化的新型多肽功能化活性氧(ROS)响应型siRNA纳米疗法设计方案图

Figure 1　(Color online) A schematic illustrating the design of a novel peptide-functionalized and ROS-responsive siRNA nanotherapeutics for the treatment of cardiac fibrosis after myocardial infarction.

3　本文结论

KPBP载体展现出良好的siRNA结合性能和明显的活性氧响应降解和核酸释放行为(图2(a)和(b)), 与国际阳离子金标PEI相比展现出显著低的细胞毒性和更高的*Tgfb1*基因沉默效率, 在血液相容性、抗蛋白干扰和溶酶体融合递送等测试中也表现出明显优势. 体内治疗实验表明(图2(c)), 经KPBP/siR-Tgfb1治疗后, 心梗小鼠的心脏纤维化程度显著减轻, 病理性心室重构得到改善, 心脏功能也明显恢复. 在生物安全性评价中也未引起明显的生理毒性, 具有较高的体内应用潜力, 在治疗纤维化疾病及其他氧化应激相关病变中具有广阔应用前景.

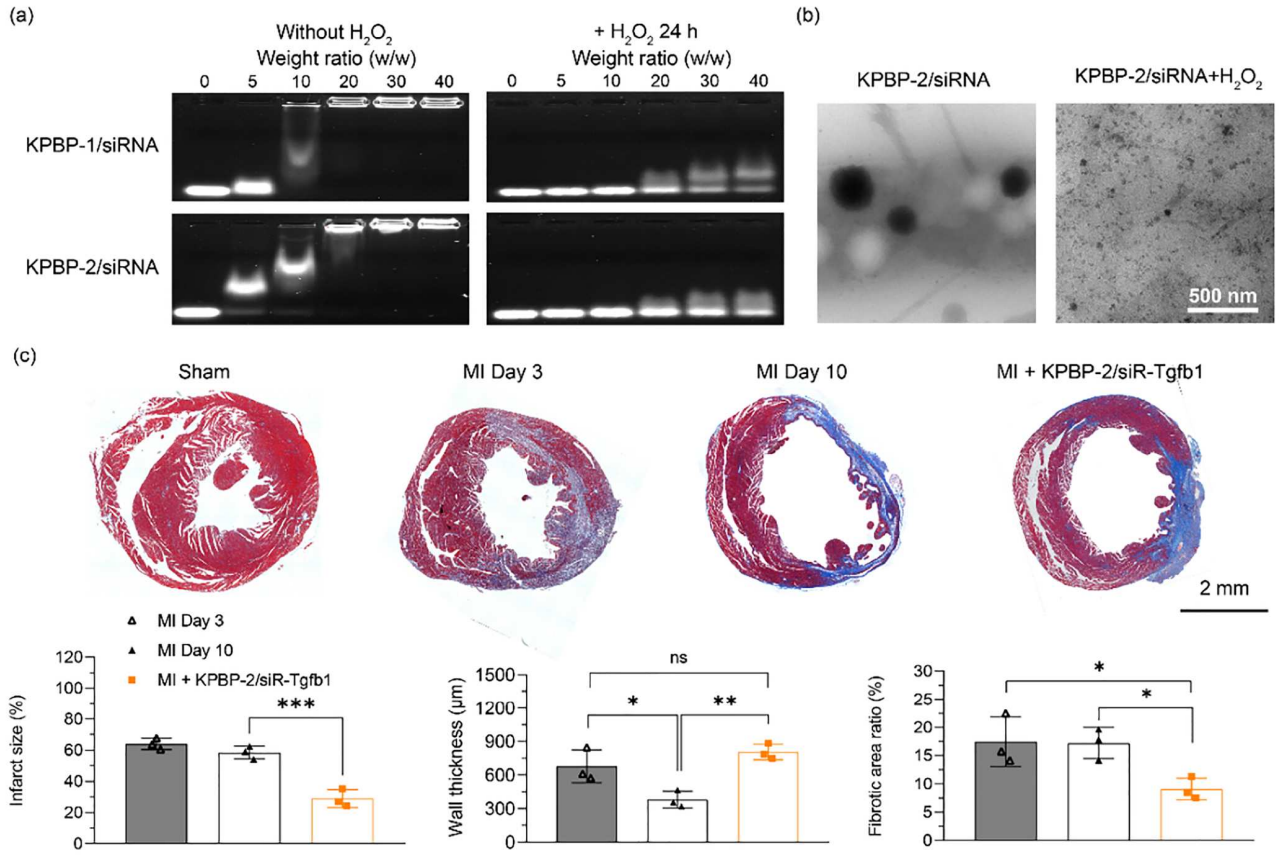


图2 (网络版彩图) (a) 有无H_2O_2下KPBP络合siRNA的凝胶电泳图; (b) KPBP-2/siRNA在有无H_2O_2孵育降解后的微观形貌; (c) 心梗纤维化不同处理组Masson染色及心梗纤维化评价统计

Figure 2 (Color online) (a) Electrophoretic mobility shift assay analysis of KPBP-1/siRNA and KPBP-2/siRNA complexes treated with/without H_2O_2. (b) Morphology of KPBP-2/siRNA complexes after incubation with or without H_2O_2. (c) Masson's trichrome staining of myocardial tissue and quantitative analysis of fibrosis across different treatment groups.

参考文献

1 Frantz S, Hundertmark M J, Schulz-Menger J, et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: Pathophysiology, imaging, and novel therapies. Eur Heart J, 2022, 43: 2549–2561

2 Frangogiannis N G. Transforming growth factor-β in myocardial disease. Nat Rev Cardiol, 2022, 19: 435–455

3 Liu M, Wang Y, Zhang Y, et al. Landscape of small nucleic acid therapeutics: Moving from the bench to the clinic as next-generation medicines. Sig Transduct Target Ther, 2025, 10: 73

4 Casper J, Schenk S H, Parhizkar E, et al. Polyethylenimine (PEI) in gene therapy: Current status and clinical applications. J Control Release, 2023, 362: 667–691

5 Zhang Q, Wang L, Wang S, et al. Signaling pathways and targeted therapy for myocardial infarction. Sig Transduct Target Ther, 2022, 7: 78