研究揭示肝脏清除递送系统的底层机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/39047.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭示肝脏清除递送系统的底层机制。

临床用药常面临药物靶向性差、生物利用度低、副作用高等问题。理论上，药物递送载体可以包裹、保护药物，实现可控输送，但载体进入体内后往往会被机体快速清除，真正到达病灶的药量极低，严重影响疗效。而单核吞噬系统是造成载体被清除的主要“推手”。

近日，中国科学技术大学团队发现了一条肠-肝免疫调控轴，证明机体对药物载体的清除能力由肠道共生菌与肠道内分泌系统共同维持，为破解药物递送困境提供了关键思路，并为肿瘤靶向治疗、mRNA疗法、基因编辑等技术提供了通用的疗效增强方法。

研究发现，清除小鼠肠道共生菌后，各类载体的肿瘤递送效率，肿瘤化疗、溶瘤病毒疗法、蛋白替代疗法等治疗手段的抗肿瘤效果，以及多器官基因递送效率，都得到了显著提升。进一步研究证实，肠道菌会削弱递送载体的血液循环能力，进而降低药物终端递送效率。

为了弄清楚背后的机制，科研团队开发了一套基于活体成像的单细胞-载体互作行为定量分析系统，绘制出单核吞噬系统在不同处理状态下行为和形态学的全景图谱。

研究表明，
肝脏驻留巨噬细胞是肠道菌影响药物递送的终端靶细胞。清除肠道菌后，该群细胞对递送载体的摄取最高下降70%，肝脏对载体的清除效率也随之大幅降低。机制实验显示，肠道菌并不能直接调控肝巨噬细胞，需要其他细胞传递信号。

研究人员利用基因编辑技术，敲除肝脏主要细胞的细菌感受通路，均无法重现清除肠道菌的效果。经过筛选后发现，肠道上皮细胞才是感受细菌、调控肝脏免疫的核心信号枢纽。

团队还筛选了肠道上皮细胞代谢分子库，
确认血清素就是连接肠道菌和肝脏免疫系统的关键“信使”。

至此，一条完整的递送调控轴被揭开：肠道共生菌激活肠道上皮内分泌系统，促进血清素分泌；血清素到达肝脏后，激活肝巨噬细胞，让它大量“吞噬”载体，导致载体循环能力受损、递送效率下降，影响药物疗效。

实验表明，干预这条肠-肝免疫调控轴，能够显著抑制身体对递送载体的无差别清除、改善药物循环，让肿瘤递送效率提升2至3倍、靶组织基因编辑效率提升10至15倍，可在多种疾病模型中提升各类递送载体的疗效。

该研究揭示了驱动递送载体发生非选择性肝脏富集的底层机制，为药物递送载体设计与应用提供了理论框架。

此外，研究还提供了可快速临床转化的递送增效方案，并利用多种临床获批药物完成了临床前验证，为药物递送疗法的研发、工程化制备与临床转化提供了新的视角与方法。

相关研究成果发表在《科学》（*Science*）上。

论文链接

研究团队单位：中国科学技术大学

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发