人工智能辅助难溶性药物脂质体的智能化增溶与精准靶向治疗

徐云
抚州医药学院　江西 抚州　344100

摘　要　近年来，人工智能（AI）技术的迅猛发展给药物递送系统的研发带来了革命性的改变。从机器学习（ML）参数优化、深度学习（DL）分子设计、大型语言模型（LLMs）文献挖掘、智能体闭环实验，AI技术以数据驱动的方式，精准地把握住药物、载体、生物环境之间复杂的联系，大大提高了脂质体研发的效率和精准度。本文将会对人工智能在难溶性药物脂质体智能化增溶、精准靶向设计以及产业化优化方面的主要应用进行系统的分析，并对其技术优势及实践价值进行剖析，最后对人工智能在未来发展中的方向作出预测，以供参考。

关键词　人工智能；难溶性药物；智能化增溶；精准靶向治疗

Artificial Intelligence-Assisted Intelligent Solubilization and Precise Targeted Therapy of Lipid Carriers for Poorly Soluble Drugs

Xu Yun
Fuzhou Medical College, Fuzhou 344100, Jiangxi Province, China

Abstract　In recent years, the rapid advancement of artificial intelligence (AI) technology has brought revolutionary changes to the development of drug delivery systems. From machine learning (ML) parameter optimization and deep learning (DL) molecular design to large language model (LLM) literature mining and closed-loop experimental automation, AI technologies leverage data-driven approaches to precisely capture the complex relationships among drugs, carriers, and biological environments. This has significantly enhanced the efficiency and accuracy of lipid carrier development. This article systematically analyzes the main applications of artificial intelligence in the intelligent solubilization of poorly soluble drugs, precise targeted design, and industrial optimization of lipid carriers. It also explores their technological advantages and practical value. Finally, the future directions of artificial intelligence in this field are discussed to provide insights for further research and application.

Key words　Artificial Intelligence; Poorly Soluble Drugs; Intelligent Solubilization; Precise Targeted Therapy

人工智能（AI）技术的快速发展正深刻变革药物递送领域。难溶性药物因溶解度低、生物利用度差等问题，长期是制剂研发的难点。脂质体作为有效递送载体，虽能改善药物溶解性与靶向性，但其传统研发模式依赖大量试错，面临增溶效率有限、靶向精度不足、产业化难度大等挑战。AI技术以数据驱动为核心，融合机器学习、深度学习及大语言模型等方法，能够精准预测药物与脂质体相容性、优化配方与工艺、高效筛选靶向配体，并实现动态过程控制，从而显著提升脂质体研发的智能化与精准化水平。

1　难溶性药物脂质体的研发困境与AI技术的介入契机

1.1 传统脂质体研发的核心挑战

难溶性药物脂质体递送系统的研发涉及增溶、载体优化、靶向修饰及代谢调控等多个环节，传统研发模式存在明显局限。首先，增溶效率难以精确调控。药物与脂质体的相容性及封装效率受脂质组成、制备工艺等多因素影响，传统试错法需大量正交实验，耗时费力且难以获得最优参数组合[1]。天然产物类难溶性药物的脂质体封装效率普遍低于60%，制约治疗效果。其次，靶向递送精度不足。传统方法多依赖抗体或糖类等配体修饰，其筛选与偶联工艺复杂，易导致非特异性结合及脱靶效应，增加不良反应风险。第三，产业化转化困难。实验室制备参数难以直接放大至工业规模，批次间粒径分布、稳定性等质量属性波动较大，难以满足药品生产质量管理规范（GMP）要求。

1.2 AI技术的介入优势与核心应用逻辑

人工智能技术依靠对大量数据的深入挖掘以及复杂的联系建模，给破解传统脂质体研发困境提供了新思路。其核心优势有3个，第一，高效的预测能力，可以根据药物分子特性、脂质

成分、工艺参数等准确预测脂质体的封装效率、粒径分布等质量属性，减少实验次数；第二，多目标优化能力，可以同时考虑增溶效率、靶向精度、稳定性等各方面因素，得到全局最优解；第三，动态调节能力，可以结合实时的实验数据进行闭环优化，保证产业化生产的稳定性[2]。

AI辅助脂质体研发的核心逻辑就是创建起“数据—模型—实验”的闭环体系，从文献挖掘、实验积累等途径建立起包含药物分子结构、脂质成分、工艺参数、生物活性等信息的多维数据库，利用机器学习或者深度学习算法建立预测模型，筛选出最优的制剂方案和工艺参数，再通过湿实验验证模型的可靠性，把验证数据反哺到模型的优化中去，形成一个不断迭代的研发范式。

2 AI辅助难溶性药物脂质体的智能化增溶技术

2.1 基于AI的药物-脂质相容性预测与配方优化

药物与脂质载体相容性是决定增溶效率的关键。传统实验方法效率低、覆盖面窄，而AI技术可通过分析分子结构特征快速预测相容性，指导配方设计。研究采用几何感知消息传递神经网络（GMPNN）结合对比学习策略，从二维结构推断三维构象，构建药物-脂质相容性预测模型。该模型对30余万种天然产物进行高通量筛选，精准识别出6种兼具脂质膜调控与增溶作用的天然化合物，可替代胆固醇制备脂质体，显著提升难溶性药物封装效率。

从配方优化上讲，人工智能算法可以对脂质种类、比例、表面活性剂浓度等变量互相的影响做出分析。鲁东大学团队把牛顿-拉夫逊优化（NRBO）、卷积神经网络（CNN）和长短期记忆网络（LSTM）融合起来，创建起多变量回归预测模型，从而对难溶性药物大黄素的脂质体配方实施了优化。模型预测精度达到R^2=0.9574，最后制备的脂质体封装效率提高到90%以上，48 h体外释放率达到58.62%，比传统配方要好很多。人工智能同质量源于设计（QbD）理念相融合，可以借助风险评定以及关键参数建模，创建脂质体制备的设计空间，从而保证增溶效果的稳定。以水飞蓟素脂质体为例，研究人员用人工神经网络模型预测药物释放速率，用响应面设计优化卵磷脂—壳聚糖比例，最后得到的优化配方封装效率为97%，在4 ℃条件下储存4周仍保持良好的稳定性。

2.2 AI驱动的制备工艺参数优化与过程控制

制备工艺参数对脂质体粒径分布和增溶效率有很大的影响，AI技术可以实现对工艺参数的精准优化及实时调整。微流控技术是一种高效的脂质体制备方法，但是微流控技术的混合效率受到通道结构和流体参数的影响较大，传统的优化方法很难兼顾混合效率和一致性。研究人员把机器学习同微流控技术融合起来，创建出“仿生叶脉沟槽—马蹄形”新型微混合器，利用COMSOL数值模拟创建流体动力学模型，依靠AI算法改良流速比和总流速参数。从结果可知，流速比为40∶1，使用乙醇作为溶剂时，制备的脂质体粒径最小，分布最均匀，增溶效率比传统的薄膜水合法提高30%以上[3]。

产业化生产时，AI技术能对工艺参数实施动态调整，从而保证批次间质量的一致性。罗马第一大学研究团队利用机器学习算法分析300多个实验条件下脂质体特性数据，建立工艺参数和粒径、多分散指数等质量属性预测模型，并开发了开源模拟工具。该工具可以虚拟地进行制剂空间的探索，实时调节生产参数，大大降低了实验室规模到工业化生产的转化成本，也满足了GMP的要求。

3 AI赋能脂质体的精准靶向治疗技术突破

3.1 基于AI的靶向配体高效筛选与双功能载体设计

传统靶向配体筛选依赖实验试错，难以兼顾靶向活性与生物相容性。AI技术通过高通量虚拟筛选，可从大型分子库中快速识别高特异性靶向配体，并实现双功能载体的精准设计。

复旦大学团队采用GMPNN算法构建肿瘤靶标Glut1结合活性预测模型，从天然产物库中筛选出冬青苷元A等兼具脂质膜调控与靶向功能的双功能分子。该分子构建的脂质体无须额外修饰即可精准识别肿瘤细胞，靶向效率较传统脂质体提升40%以上；其包载的多西他赛脂质体在动物模型中显示显著增效。

在炎症治疗方面，通过人工神经网络结合模糊逻辑算法优化甘露糖修饰纳米脂质体配方，修饰率超过85%。该脂质体可被巨噬细胞表面CD206受体特异性识别，显著提高抗炎药物在炎症部位的富集浓度，为慢性炎症治疗提供新途径。

3.2 AI辅助的体内分布预测与靶向效率优化

脂质体的体内分布受载体性质、个体差异等多种因素影响，传统的方法很难精确预测靶向效率。AI技术通过建立药代动力学（PK）模型来准确预测体内分布，为优化靶向策略提供指导。剂泰科技的纳米大模型平台（NanoForge）有1 000多万种脂质结构数据，有10万个模型训练数据点，可以准确预测脂质纳米颗粒在肝、肺、肿瘤等8个器官或组织的靶向递送效果。该平台用自然语言交互接口直接输出靶向制剂设计方案，已经帮助10多个管线项目产出7个临床前候选药物。

AI技术可把个体基因组、代谢组数据融合起来创建患者的数字孪生模型，进而达成个体化靶向治疗。根据脂质体制剂

对不同患者的反应差异来预测不同的参数，从而提高脂质体制剂的疗效，减少不良反应的发生。肝癌治疗中，研究人员借助AI-PBPK（基于生理的药代动力学）模型，对不同基因型患者水飞蓟素脂质体的吸收分布展开模拟，为个性化剂量调整提供数据支撑，改良之后的制剂IC50值比标准制剂低50%以上。

4 AI辅助脂质体研发的实践案例与产业化进展

4.1 肿瘤靶向脂质体的AI研发与临床前验证

复旦大学团队用GMPNN算法筛选出冬青苷元A（Ile）作为双功能脂质成分，构建了包载多西他赛的I1e脂质体（Ile-DTX-lipo）。体内实验结果表明，该脂质体在小鼠肿瘤模型中的富集浓度比传统胆固醇脂质体高2.3倍，肿瘤抑制率达到85%以上，同时对正常组织的毒性明显降低。该研究用“AI预测+实验验证”的模式，把双功能脂质成分的筛选时间由传统方法的1～2年缩短到3个月，大大加快了研发进程。

4.2 炎症性肠病治疗脂质体的智能化制备

鲁东大学团队针对溃疡性结肠炎治疗中大黄素水溶性差、靶向性不足的问题，用AI驱动的微流控技术一步法制备出靶向大黄素脂质体（Apt-EMO@Lip）。经过NRBO-CNN-LSTM-Attention模型对工艺参数进行优化后，制得的脂质体粒径均一（约100 nm），适配体修饰效率大于90%。体外实验表明，该脂质体可以明显降低促炎因子NO、TNF-α等的水平，促进肠道屏障细胞层损伤的修复，48 h药物释放率为58.62%，有较好的抗炎及肠屏障修复作用[4]。

4.3 产业化平台建设与技术转化突破

AI技术规模化应用促使脂质体研发产业化平台形成。剂泰科技推出的NanoForge平台，是世界上第一个基于人工智能的纳米递送平台，它覆盖了脂质分子的生成、特性预测、处方优化等全部的研发周期，可以实现8个器官或者组织的靶向递送预测。该平台已申请专利100多项，用智能设计、高通量筛选、体内验证的闭环体系把脂质体研发周期缩短50%以上，研发成本降低30%～50%。另外DeepSeek与诺康达合作创建高端制剂AI研发平台，依靠跨模态知识图谱挖掘药物—辅料—工艺的潜在联系，达成专利规避设计和差异化制剂开发，加快了技术转化速度。

5 AI辅助脂质体研发的挑战与未来展望

5.1 当前面临的主要挑战

目前AI在脂质体研发中面临以下挑战：数据质量与数量不足，现有数据库多来源于碎片化的实验数据，标准化程度低，制约模型泛化能力；模型可解释性差，深度学习“黑箱”特性使预测结果难以对接传统药学理论，增加临床转化风险；专业适配性有限，通用大语言模型在药物递送领域知识储备不足，易产生“幻觉”；监管体系不完善，缺乏统一标准，阻碍产业化进程。

5.2 未来发展方向

对于上述的难题，未来AI辅助脂质体研发的发展方向可以从4个方面入手，一是构建多中心共享数据库：整合全球药物分子、脂质体实验及临床数据，建立统一标准，提升模型泛化能力。二是开发可解释AI模型：融合物理化学原理与机器学习，增强预测科学性与可解释性，降低临床转化风险。三是训练领域专用模型：基于药物递送专业知识微调大语言模型，提升任务适配性与可靠性。四是完善监管与标准体系：推动建立“模型验证—数据溯源—质量控制”全流程监管框架，保障产业化安全[5]。此外，AI与前沿技术融合将拓展脂质体研究边界：结合3D打印实现个性化制剂精准制备；融合单细胞测序深入解析脂质体–细胞相互作用机制；协同合成生物学开发智能响应型脂质载体。多技术融合将推动脂质体递送系统向“精准化、个性化、智能化”发展，为难溶性药物转化提供更强支撑。

6 结束语

人工智能技术的介入使难溶性药物脂质体的传统研发模式发生改变，精准预测、高效优化、动态调控使增溶过程更加智能化、靶向治疗更加精准。双功能脂质成分高效筛选、产业化平台建设、实验室研究到临床前验证，AI技术在提高研发效率、降低研发成本、保证产品质量等各个方面都起着不可替代的作用。虽然目前还存在数据、模型、监管等诸多难题，但是随着技术的发展和体系的不断完善，AI辅助脂质体的研发将会成为难溶性药物递送系统创新的主要推动力。

参考文献

[1]李佳慧,陈志利,石利民,等.载厚朴酚达妥西单抗及三苯基膦双重修饰免疫脂质体对神经母细胞瘤的靶向治疗作用[J].中国药科大学学报,2025(12):1-15.

[2]吴灵杰,郑开元,汪光蓉,等.miRNA靶向治疗骨质疏松症的应用策略[J].中国组织工程研究,2026,30(22):5792-5803.

[3]陈绪龙,沈姜雯,查炜玮,等.基于聚合物过饱和自纳米乳递药技术的难溶性药物口服制剂开发[J].中国中药杂志,2025,50(16):4471-4482.

[4]安琪,李爽,杨德智,等.靶向药物制剂研究进展[J].医药导报,2024,43(3):397-402.

[5]张文君,石雅琪,王立,等.基于纳米载药技术的丹参难溶性成分在抗肿瘤治疗中的研究进展[J].中国医院药学杂志,2022,42(15):1619-1624.

（本文编辑 王 冬）