

· 综述 ·

穿透血脑屏障靶向给药纳米载体的研究进展

李新健¹, 张冰冰¹, 欧则民¹, 严林^{1,2}, 王艳静^{1,3}, 张瑶^{1,3}, 仝燕¹, 刘德文^{1*}, 王锦玉^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 江西中医药大学 药学院, 南昌 330004; 3. 天津中医药大学 药学院, 天津 301617)

[摘要] 纳米制剂具有体积小、载药适中、可靶向等诸多特性,是药物、基因或蛋白质等跨越细胞或血脑屏障(BBB)的良好传递工具。目前,利用纳米给药系统促进药物透过BBB被认为是预防、诊断和治疗中枢神经系统(CNS)疾病的一种战略途径。然而,随着研究的不断深入,纳米载体的不良反应和毒性也逐渐受到研究者的重视。基于此,笔者拟从纳米载体的种类及性质分类角度,总结了近年来国内外穿透BBB的靶向纳米制剂的研究情况,分析每种载体的优点和缺点。结果发现以中药有效成分为载体的纳米制剂是一种非常有前景的癌症治疗方式,但中药成分复杂多样,这在一定程度上限制了其应用,后续应加强相关方面的研究,为中药纳米制剂在CNS疾病领域的应用与开发奠定基础。

[关键词] 纳米制剂; 血脑屏障; 靶向给药系统; 载体材料; 中枢神经系统(CNS); 脂质体; 中药

[中图分类号] R22;R94;R28;G353.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)19-0206-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.20211151

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210316.1459.003.html>

[网络出版日期] 2021-03-16 15:40

Research Progress of Targeted Drug Delivery Nanocarriers Through Blood-brain Barrier

LI Xin-jian¹, ZHANG Bing-bing¹, OU Ze-min¹, YAN Lin^{1,2}, WANG Yan-jing^{1,3}, ZHANG Yao^{1,3},
TONG Yan¹, LIU De-wen^{1*}, WANG Jin-yu^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*; 2. *School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*; 3. *School of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China*)

[Abstract] The small size, moderate drug loading, and targeting properties of nano-preparations make them can be excellent delivery tools for drugs, genes or proteins crossing the cell or blood-brain barrier (BBB). Currently, facilitating drug crossing BBB with innovative nano-drug delivery systems is considered as a strategic approach for the prevention, diagnosis and treatment of central nervous system (CNS) diseases. However, with the deepening of the research, the adverse reactions and toxicity of nanocarriers have gradually attracted the attention of researchers. Based on this, this paper summarized the situation of BBB-penetrating targeted nano-preparations at home and abroad in recent years from the perspective of classification of types and properties of nanocarriers, and analyzed the advantages and disadvantages of each carrier. The results showed that nano-preparations with active ingredients of traditional Chinese medicine (TCM) as carriers have become a promising way of cancer treatment, but the complexity and diversity of TCM components limited its application to a certain

[收稿日期] 20201203(010)

[基金项目] 中国中医科学院优秀青年科技人才(创新类)项目(ZZ14-YQ-024)

[第一作者] 李新健, 硕士, 从事中药药剂学研究, E-mail: xinjianli@163.com

[通信作者] *刘德文, 助理研究员, 从事中药新药研发及新剂型研究, E-mail: dwliu@icmm.ac.cn;

*王锦玉, 研究员, 硕士生导师, 从事中药新药研发及新剂型研究, E-mail: jinyu024@163.com

extent. Further studies should be strengthened to lay a foundation for the application and development of TCM nano-preparations in the field of CNS diseases.

[Keywords] nano-preparations; blood-brain barrier; targeted drug delivery system; carrier materials; central nervous system (CNS); liposomes; Chinese materia medica

血脑屏障(BBB)是一种高选择性的渗透性屏障,可以将中枢神经系统(CNS)与外周血液循环隔离。一方面, BBB可以根据神经元的需要即时提供营养和氧气;另一方面,可以保护大脑免受毒素和病原体的伤害,严密地控制着CNS的微环境,保证正常的神经元功能^[1-4]。同时,其排除了98%以上的小分子候选药物和几乎所有的大分子药物,因此, BBB通透性是药物渗透进入CNS的主要限速因素^[5]。

随着纳米技术的发展及其在生物学等交叉领域的研究不断深入,纳米医学成为了新的研究热点^[6]。被修饰的纳米载体可以增加药物在靶组织中的蓄积,发挥对靶组织的治疗作用,还可降低对正常组织细胞的不良反应和毒性,用于治疗CNS相关疾病,如阿尔茨海默病(AD),帕金森病(PD),精神分裂症,偏头痛,恶性脑胶质瘤,前庭神经鞘瘤,脑膜炎和多发性硬化症等^[7-8]。有学者认为,在不破坏BBB的条件下,用创新的纳米给药系统促进药物透过BBB是预防、诊断和治疗CNS疾病的一种战略途径。目前,关于穿透BBB纳米制剂的文献较多,但多从机制研究方面展开,阐述制剂部分的较少。基于此,笔者拟按照纳米载体的种类及性质分类,详细分析能够穿透BBB的靶向纳米制剂,以及其不同载体的特点,以期为此类制剂在中药新药开发中的应用提供借鉴。

1 BBB靶向或穿透机制

1.1 细胞穿透肽(CPPs)介导 CPPs包括反式激活转录蛋白(TAT),抗菌肽(AMPs),精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列短肽(RGD)等,近年来其在穿透BBB向大脑运输治疗药物方面的应用越来越广泛。CPPs为短阳离子肽(一般少于30个氨基酸),具有将细胞外分子转运到细胞内的能力。其可以有效绕过BBB中的外排转运蛋白(如P-糖蛋白),进入细胞而不会产生细胞溶解作用,因此,被用作跨越BBB的靶向分子^[9]。

1.2 转铁蛋白介导 转铁蛋白(Tf)是一种78 kDa的单体糖蛋白,也是一种亲水性运输载体,多在肝和脑膜内形成,Tf受体(TfR)在正常的肝脑组织及恶性组织上均高表达,且与正常组织相比,TfR在癌

细胞上的过度表达可能高达100倍。因此,Tf适合用作偶联在纳米载体上的靶向配体,以将诊断剂、治疗剂或二者组合靶向到BBB或输送到肿瘤细胞中^[10-13]。

1.3 唾液酸(SA)介导 SA是9个碳糖酸的家族,是大脑神经节苷脂的重要组成部分,许多研究表明,SA是优化大脑发育和认知重要的营养素^[14]。在动物模型中,外源性SA可提高学习和记忆力^[15]。含有SA的纳米载药系统可以利用在内皮细胞(EC)上的SA黏着素,通过受体介导的内吞作用(RME)促进BBB的渗透^[16]。

1.4 聚山梨酯-80(tween-80)介导 tween-80是一种非离子表面活性剂,已广泛用于食品、清洁溶液和药品领域^[17]。这是一种低成本产品,易于获得且可生物降解,低浓度时对细胞也无毒^[18]。已有研究表明,当用表面活性剂官能化时,掺入尺寸200 nm的聚合物纳米颗粒中的药物能够显示出BBB通透性增加的特性,并随后易被大脑吸收^[19]。

2 穿透BBB的载体分类

2.1 脂质体 脂质体是由脂质双分子层所形成的一种超微球形载体,是纳米载药系统的典型代表^[20]。自BANGHAM等^[21]提出了脂质体的概念以来,其类似于生理膜的磷脂双层结构使其与BBB的脂质层更加相容,脂质体作为能够透过BBB的药物载体也一直备受青睐。WANG等^[22]利用R8和Tf共修饰制备阿霉素(Dox)脂质体Tf-LPs,发现Tf-LPs不仅具有缓释作用,还易透过BBB显示出高抗胶质瘤疗效和低毒性。DODRIGUES等^[23]进一步合成并比较了Tf靶向脂质体包裹物质粒DNA与不同种类的CPPs结合的靶向性。发现Tf和人类免疫缺陷病毒1型(HIV-1)TAT修饰的脂质体具有更好地穿过屏障层和转染神经细胞的能力,该脂质体制剂能保护包被的质粒DNA免受酶降解,在100 nm粒径下具有低溶血性和低细胞毒性,显示出比其他脂质体更大的优势,提示该载体系统具有高效、安全的脑靶向基因传递潜力。多功能脂质体纳米粒被认为是一种综合、安全的抗胶质瘤药物递送系统,可克服脑肿瘤的多种屏障,提高抗肿瘤的疗效。同时,脂质体可与其他无机材料共同组成纳米粒。如

SHI等^[24]开发了一种用于通过BBB靶向递送药物封装的双功能热敏脂质体系统Dox@PINS/TNC-FeLP,其将多形性胶质母细胞瘤(GBM)特异性CPPs(PINS)和抗GBM抗体TN-C结合到脂质体表面进行靶向给药;此外,超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPION)和Dox在脂质体内共载,以实现在施加交变磁场(AMF)时的热触发药物释放。结果表明该纳米体系在体外BBB模型中易于转运,并具有热反应性和GBM特异性细胞摄取和药物释放特征。通过免疫荧光染色等实验进一步证明该纳米粒特异性进入人脑星形胶质母细胞瘤U-87细胞,抑制肿瘤细胞增殖,且对正常脑细胞功能无明显影响。因此,Dox@PINS/TNC-FeLP被认为是一种有开发前景的药物递送系统,可穿透BBB为胶质母细胞瘤提供治疗药物。

2.2 纳米颗粒(NPs)

2.2.1 无机纳米材料 无机纳米粒子作为载药载体,具有易于修饰,增强药物靶向性、持续性和可控性等特点,可延长药物在体内的半衰期,扩大药物在肿瘤部位的分布,并减少不良反应。无机纳米材料透过BBB靶向给药多通过增强通透性和滞留(EPR)被转运到细胞并在肿瘤间质中实现滞留^[25]。包括金纳米粒、磁性氧化铁纳米粒、二氧化硅纳米粒、碳纳米管等。

磁性纳米颗粒(MNPs)由包裹在有机或聚合物涂层中的磁芯组成,具有较大的表面体积比和团聚倾向^[26]。MNPs多为氧化铁纳米粒子(IONPs),由磁铁矿(Fe_3O_4)和磁赤铁矿($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$)制成,具有理想的生物相容性和超顺磁性,多用于靶向给药、生物成像、热疗、光消融治疗等方面^[27-29]。例如,ZHAO等^[30]研制了一种结合TAT的磁性 $\text{SiO}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒载体 $\text{SiO}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-TAT}$,并利用胶质瘤细胞U251/人脑微血管EC(U251/hCMEC)共培养BBB模型研究了U251细胞中纳米粒的吸收和定位,发现添加磁场2h后,U251细胞对 $\text{SiO}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-TAT}$ NPs的摄取量增加了17.4倍, $\text{SiO}_2@\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-TAT}$ NPs可以通过hCMEC的转运和磁介导的牵拉作用穿透BBB。但铁纳米颗粒的毒性也同样引起了人们的关注,游离 Fe^{2+} 与过氧化氢或氧气反应,形成羟基自由基和 Fe^{3+} ,诱导氧化应激反应,进而破坏DNA和其他分子,造成机体脏器微循环的障碍和排泄延迟,并可能会造成一定的损伤效应^[31-32]。

金纳米颗粒(AuNPs)一般多由还原剂经过化学反应还原氯金酸(HAuCl_4)合成得到^[33]。由于其在

治疗、成像和表面修饰等方面的多功能特性,已被作为一种新的平台应用于医药领域^[34]。例如,KHONGKOW等^[35]使用神经元靶向的外显体作为涂层材料,开发了AuNP/狂犬病毒糖蛋白(RVG)外显子杂化纳米粒子,将AuNPs通过BBB传递到脑细胞,体内生物发光成像显示,经静脉注射后,靶向外显子包被的AuNPs能够明显积聚在小鼠大脑中,说明经过修饰的AuNPs具有良好的应用前景。ZHAO等^[36]设计并制备了多功能聚乙烯亚胺金纳米粒子(Au-PENPs)。Au-PENPs具有均匀的尺寸分布、良好的X射线衰减特性、理想的水溶性和细胞相容性。研究结果发现该纳米探针能够在大鼠颅内胶质瘤模型中穿越BBB并特异性靶向胶质瘤细胞。Tf受体1(TfR1)是最具代表性的一种转胞吞作用受体。由于TfR1在hCMEC和恶性脑瘤细胞上同时高表达,因此,TfR是BBB管腔膜上利用最多的靶蛋白之一,TfR靶向的AuNPs可以在脑部毛细血管中积聚,并进一步通过BBB进入脑实质^[37]。金纳米颗粒的生物毒性与其尺寸、形态、浓度、表面修饰物等均有一定相关性,在生物体内各组织均有分布,已被证明会影响细胞的增殖和形态,使细胞发生凋亡、自噬等^[38-40]。

近年来,二氧化硅纳米颗粒(SiNPs)在诊断、成像、药物输送、基因治疗和生物分子检测等方面取得了较大进展^[41]。SHEN等^[42]开发了一种载白藜芦醇(RSV)的聚乳酸(PLA)包裹的介孔二氧化硅纳米颗粒(MSNPs),可与低密度脂蛋白受体(LDLR)的配体肽结合以增强其跨BBB的转胞吞作用。PLA涂层可阻止了RSV的爆发释放,而活性氧(ROS)则可通过加速PLA降解来触发药物释放。通过建立大鼠脑微血管EC(RBECs)和小神经胶质细胞共培养的体外BBB模型,发现该MSNPs能够使RSV成功透过BBB,与LDLR配体肽结合后可明显促进MSNPs在RBECs单层上的迁移,进而能有效抑制小神经胶质细胞的增殖。目前,针对SiNPs的毒性作用研究已证实其可以使生物体的多个系统,包括免疫系统、心血管系统、呼吸系统等,发生功能紊乱^[43-44],因此,通过修饰SiNPs等方式找到低毒性甚至无毒性的NPs还有待进一步研究。

碳纳米材料包括石墨烯、碳纳米管(CNT)等,因具有结构独特、性能稳定、易被修饰等特性,已被广泛应用于生物医学领域,是药物递送载体的研究热点之一。石墨烯是一种单层片状二维碳原子,具有 sp^2 杂化的六方蜂窝结构^[45]。氧化石墨烯(GO)

是石墨烯的含氧衍生物,含有一系列 ROS 基因,具有良好的热稳定性、优异的机械强度和较高的电子导电性^[46],在纳米载药方面引起了极大关注。例如,ZHAO 等^[47]将 GO 载入 Dox,再用脑靶向肽 angiopep-2 修饰 Dox-GO,得到 GO 给药系统 Ang-Dox-GO,体内外实验均发现该载药系统对 U87 MG 脑胶质瘤细胞的增殖有明显抑制作用,细胞迁移和侵袭减少,并诱导细胞凋亡,胶质瘤移植瘤小鼠的肿瘤体积和质量均较对照组明显减小。SONG 等^[48]制备了 Lf@GO@Fe₃O₄ 靶向给药系统(Lf 表示乳铁蛋白),经透射电子显微镜等方式检测后发现,Lf@GO@Fe₃O₄ 具有均匀的尺寸分布,表现出超顺磁性,并具有较高的载药量和 pH 依赖性;与游离 Dox 和 Dox@GO@Fe₃O₄ 相比,LF@GO@Fe₃O₄@Dox 显示出了更高的细胞内递送效率和更强的 C6 胶质瘤细胞毒性。CNT 具有一级管状结构,根据结构的不同可分为单壁碳纳米管(SWCNTs)和多壁碳纳米管(MWCNTs),是分别由单层或多层石墨片围绕中心按一定的螺旋角卷曲而形成无缝的纳米级管状晶体^[49-50]。功能化 CNT,尤其是氨基功能化的 MWCNTs,因具有水分散性好、载药量大、体内循环时间长等特点,被广泛应用于生物工程、医学诊断及治疗等领域^[51-52]。YOU 等^[53]设计并合成了一种 TAT 和肿瘤靶向分子生物素功能化 MWCNTs——TBCNT@OXA,可用于精确原位治疗胶质瘤。该研究通过缩合反应将 TAT-PEI-生物素共聚物修饰在 MWCNTs 上(PEI 表示聚醚酰亚胺),模型药物选择奥沙利铂,以 hCMEC/C6 共培养模型模拟体外 BBB,证实 TBCNT@OXA 可透过 BBB。该纳米载体不仅降低了药物毒性,还增强 BBB 穿透性及靶向性,具有治疗胶质瘤或其他 CNS 疾病的潜力。

2.2.2 天然高分子材料 壳聚糖是甲壳素脱乙酰基的衍生物,是一种直链多糖高分子化合物,属天然提取的一类碱性多糖类物质^[54-55]。YADAV 等^[56]制备了载盐酸多西环素的脑靶向 tween-80 壳聚糖纳米微粒 DCNP_{opt},结果证实其具有明显的抗精神病活性,是一种透过 BBB 治疗精神病的新方法。透明质酸(HA)又名糖醛酸、玻尿酸,是一种天然的阴离子细胞表面相关多糖,是细胞外基质(ECM)的重要组成部分^[57-58],也是一种脑癌细胞标志物 CD44 的天然配体。CD44 受体在肿瘤细胞及其他相关细胞[如肿瘤干细胞(CSCs),血管生成拟态通道(VMs)和肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等]表面过度表达。故 HA 常被用于 CD44 过度表达癌症的靶向部分,以

内化癌细胞和过度表达 CD44 的 GBM 细胞^[59-61]。

蛋白质是一类具有生物功能的大分子,影像探针或治疗用药可通过静电吸附、疏水作用、特殊位点结合等方式包载进蛋白制得蛋白 NPs^[62-63]。①白蛋白。自 2005 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准白蛋白结合紫杉醇纳米制剂 Abraxane®用于转移性乳腺癌的临床治疗^[62],生物大分子白蛋白在纳米药物载体领域的应用受到广泛关注。YANG 等^[64]报道了一种仿生过氧化氢酶整合的白蛋白光疗纳米探针 ICG/AuNR@BCNP,通过白蛋白结合蛋白通路介导的转运透过 BBB,积聚到深层胶质瘤中,并将内源性过氧化氢分解为氧气来放大光疗,实现多模式成像,指导手术;同时,静脉或瘤内注射可明显抑制脑胶质瘤生长,延长生存期,明显减轻肿瘤缺氧,改善细胞凋亡和抗血管生成作用,且对正常组织毒性较低。②铁蛋白。铁蛋白是一种广泛存在的储铁蛋白,其可以通过储存和释放铁从而缓解人体内缺铁和铁超负荷等问题,因具有纳米尺寸的水合氧化铁内核和笼形结构的蛋白质外壳,故也是一种存在于细胞及血清中的天然高分子药物输送载体^[65-66]。铁蛋白不仅具有生物相容性良好、毒性低、半衰期较长等优点,还对 TfR1 有高靶向性^[67],由于 BBB 上存在 Tf 转运受体,因此铁蛋白也是一种潜在 CNS 给药载体。吴雅云^[68]利用噬菌体筛选的靶向肽 HGG(HGLVRLR)修饰在铁蛋白上,并利用载体蛋白装载姜黄素,构建了靶向缺血性脑卒中的蛋白药物载体,并通过动物实验证明修饰了靶向肽的铁蛋白载体对脑缺血区域递送效率有显著提升;装载姜黄素后可保护缺血性脑卒中的再灌注损伤,并在脑梗死面积和炎症因子等层面治疗效果明显。③脂蛋白。高密度脂蛋白(HDL)是一种内源性人类血浆脂蛋白,由于其结构特点和生物相容性等优良特性,已被成功用于输送大量亲脂药物^[69]。重组 HDL(rHDL)具有与天然 HDL 相似的物理化学性质,是一种较具开发前景的靶向递送载体。LI 等^[70]研制了一种新型 m-d-rHDL,该 NPs 由脂质体核和戊二酸单胆固醇(MCG)修饰的载脂蛋白(apo)A-I(mA)组成,具有增强靶向性的能力。此外,apoA-I 锚定于 m-d-rHDL 中,在内吞进入 bEnd.3 细胞和小鼠脑微血管内皮细胞的过程中起着关键作用,提示 apoA-I 有可能透过 BBB,在脑和胶质瘤中蓄积。SONG 等^[71]利用重组载脂蛋白 E(ApoE)和合成脂质构建了一种仿生 HDL 纳米载体,命名为 ANC;与对照脂质体比较,ANC 在体外对脑 EC 的摄

取量增加了约54倍,在体内也显示出了更高的脑递送效率。

2.2.3 合成纳米材料 PLA是以乳酸为主要单体聚合得到的聚合物,是一种生物可降解的合成高分子材料,其生物相容性好、安全无毒^[72-73],在药物输送方面也具有较大优势。GOYAL等^[74]利用沉淀法合成了接枝Lf,具有pH和氧化还原敏感性等特点的聚乙二醇-S-S-聚己内酯三嵌段共聚物(PEG-S-S-PLA-PCL-OH)纳米给药系统,该系统不仅可以用于治疗神经退行性疾病,还可以用于治疗胶质瘤等其他CNS疾病。聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)属于聚酯类可生物降解的高分子聚合物,是乳酸(LA)和羟基乙酸(GA)的嵌段共聚物^[75]。目前,PLGA已被广泛用于治疗癌症、炎症和其他疾病^[76]。然而,PLGA存在与细胞、蛋白质无特异性结合的局限性,致使药物在非特异性组织中积聚^[35]。因此,开发靶向的PLGA纳米递药系统很有必要。KUO等^[77]开发了姜黄素负载壳聚糖-PLGA的NPs,经SA修饰以透过BBB,并经抗乙醛脱氢酶(anti-ALDH)修饰以靶向脑癌干细胞。结果发现该NPs有助于姜黄素在体外BBB模型中的转运,并可以通过anti-ALDH的作用破坏肿瘤干细胞,提高了抗肿瘤效果。

PEG-PCL是一种两亲性嵌段聚合物,由PEG和PCL组成,其制备的NPs中PEG是亲水链段,PCL则为疏水链段,具有生物相容性好、可降解性好、易透过BBB或血肿瘤屏障等特点,是CNS抗肿瘤研究较为理想的载药粒子^[78-79]。WU等^[79]采用叶酸修饰的PEG-PCL(Fa-PEG-PCL)包埋木犀草素形成的Lut/Fa-PEG-PCL纳米胶束对胶质瘤进行体内外治疗,发现与游离木犀草素相比,Lut/Fa-PEG-PCL对GL261细胞有明显的生长抑制作用,体内外均能诱导细胞凋亡。聚酰胺-胺(PAMAM)是一类三维立体球状、纳米级(1~100 nm)阳离子聚合物,是树枝状聚合物中应用最为广泛的材料^[80-81]。PAMAM是由日本学者以乙二胺为核,使用发散法通过迭代Michael加成和酰胺化反应第一次合成^[82]。其是一种重复单元串联分子,当材料表面连接亲水或疏水的聚合物嵌段时,可延长药物的体内循环时间^[80]。ZHANG等^[83]利用RGD修饰的PEG化PAMAM树枝状大分子与Dox通过酸敏感的顺式-乌头基连接(RGD-PPCD)共轭,构成了RDG-modified PEG-PAMAM-DOX复合物纳米载药系统,该系统可以通过与肿瘤细胞上过度表达的整合素受体结合来提高肿瘤靶向性,并控制弱酸性溶酶体中游离Dox的

释放,小鼠静脉注射给药一段时间后生存期明显延长。PAMAM型树枝状高分子虽然是一类非常有前景的非病毒类纳米载体,具有pH响应等特点。但因其表面含有大量氨基而具有较强的细胞毒作用,因此应用受到了一定的限制^[84]。

2.3 量子点(QDs) QDs是一种半导体纳米晶体,一般由II~VI族元素或III~V族元素等材料构成,也可由2种或2种以上的半导体材料构成核/壳结构^[85],已被用作疾病的显像剂和治疗剂^[86]。ZHANG等^[86]研究发现含PEG的QDs容易被大脑摄取,其作用机制主要与BBB运输及吞噬作用相关。MANSUR等^[87]构建了超分子复合物ZnS@CMC-Dox(CMC表示羧甲基纤维素)。通过噻唑蓝(MTT)比色法证明其在体外无细胞毒性,能够成功地内化于脑癌细胞中,进而杀死脑癌细胞。然而,毒性也是QDs普遍关注的问题,由于QDs晶体会浸出无机离子^[88],或者在给药时失去QDs胶体的稳定性、形成微米级的聚集体,从而导致炎症和肉芽肿瘤的形成^[89]。

2.4 生物、仿生型纳米载体 人工制备的纳米粒子虽被广泛使用,但生物相容性还是无法与天然物质媲美,受自然生物系统的启发,近年来仿生型纳米药物递送系统也引起了研究者的极大兴趣。创造性地将纳米药物递送系统与天然细胞或细胞膜等结合,可为脑部疾病输送药物。

2.4.1 细胞及细胞外囊泡(EVs)类 EVs是药物传递领域的一种新方法。MORAD等^[90]设计了一种乳腺癌衍生的EVs可以在体内破坏完整的BBB,且不会损害连接通透性,可降低Ras相关蛋白7(Rab7)的表达,其作用机制是通过调节脑EC的内吞途径来避免BBB低转运率。KLYACHKO等^[91]发明了一种新的药物递送方法,利用巨噬细胞作为药物穿过BBB的载体,细胞“背包”(直径7~10 μm,厚度为几百纳米的聚合物贴片)可以充当与细胞载体一起“旅行”的药物库,而不会被细胞吞噬,该载药系统可用于治疗神经退行性疾病。巨噬细胞的附着使得药物能够无创性地传递到炎症部位,尤其是能够通过BBB,这也是传统给药系统治疗的一个重大障碍,这种药物递送方法可以促进神经退行性疾病的新型药物递药系统开发。

2.4.2 病毒样颗粒(VLPs) VLPs是病毒的一个或多个结构蛋白质自行装配的空心颗粒^[92],可模仿真实天然病毒的组织 and 构象,直径介于20~150 nm,具有良好的生物相容性,已被广泛应用于疫苗开发、

基因治疗和小分子药物递送等领域^[93-95]。YANG等^[96]设计了基于乙型肝炎核心蛋白-VLPs的双靶向递送系统,以紫杉醇和小干扰RNA(siRNA)为模型药物,结果证明包载的药物能够有效地递送到侵袭性肿瘤部位,化学疗法和基因疗法的组合显示出了协同抗肿瘤作用。

3 讨论与展望

BBB在维持CNS正常生理功能中起着非常重要的作用,但对于CNS疾病来说,BBB给药物进入病灶发挥治疗作用也带来了挑战。在不破坏BBB的情况下,能够透过BBB靶向CNS疾病的策略,可以分为四类:①修饰能够靶向且穿透BBB的多肽或小分子化合物等配体,如 angioprep-2;②修饰能够穿透BBB的多肽或小分子化合物等配体,同时修饰靶向疾病部位的配体,如TAT与叶酸联合应用;③以能够透过或靶向BBB加工过的病毒或蛋白为载体,如仿生性HDL载体;④借助磁性、光或热等外力条件,达到靶向脑部疾病部位,如四氧化三铁等。无论哪种靶向策略,都是通过包载或修饰化学药物、基因或蛋白质等,从而达到治愈CNS疾病的目的。

已有研究表明,中药传统饮片冰片、安息香、石菖蒲等可增加BBB通透性^[97-99],可使其他药物通过BBB而引药上行,纳米制剂与这些能够“通窍”的芳香类药物配伍使用,可能会在一定程度上提高纳米制剂透过BBB的能力。然而,肿瘤细胞存在多药耐药(MDR)现象,这也在极大地限制了抗肿瘤药物的治疗效果^[100],因此,肿瘤的耐药逆转剂开发已成为肿瘤化疗研究的热点之一,而中药低毒、高效、多靶点的特性使之得到了越来越多研究者的关注^[101]。开发以中药有效成分为载体的纳米制剂是一种非常具有前景的CNS疾病治疗方式^[102],这些有效成分可能是单体、有效部位等^[103]。对于从中药提取的单一有效成分如紫杉醇、姜黄素等,其纳米载体的制备类似于合成药物,因而在研究技术上相对容易实现^[104]。但目前中药有效部位为主要活性成分的制剂占有相当大的市场比例。因此,以有效部位作为纳米载药系统在中药研究中的切入点无疑更加实际。但中药成分复杂多样,若以中药为模型药物合成纳米制剂,还需要更加深入的研究与探索,以中药多成分为模型药物改良的纳米制剂的使用,将是治疗CNS疾病的重要研究方向之一。

[参考文献]

[1] OBERMEIER B, DANEMAN R, RANSOHOFF R M.

Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1584-1596.

[2] CAI Z Y, QIAO P F, WAN C Q, et al. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1223-1234.

[3] DANEMAN R, PRAT A. The blood-brain barrier[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.

[4] PARDRIDGE W M. Blood-brain barrier drug targeting: the future of brain drug development[J]. *Mol Interv*, 2003, 3(2): 90-105.

[5] PARDRIDGE W M. Blood-brain barrier biology and methodology[J]. *J Neurovirol*, 2000, 5(6): 556-569.

[6] 戴欣悦,李振华. 创新纳米药物在生物医学领域的现状与展望[J/OL]. *中国科学:生命科学*: 1-14[2021-05-27]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5840.Q.20200724.1121.002.html>.

[7] AGRAWAL M, SARAF S, TRIPATHI D K, et al. Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *J Control Release*, 2017, 260: 61-77.

[8] HONG S S, OH K T, CHOI H G, et al. Liposomal formulations for nose-to-brain delivery: recent advances and future perspectives[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(10): 540.

[9] ROUSSELLE C, CLAIR P, LEFAUCCONNIER J M, et al. New advances in the transport of doxorubicin through the blood-brain barrier by a peptide vector-mediated strategy[J]. *Mol Pharmacol*, 2000, 57(4): 679-686.

[10] HUEBERS H A, FINCH C A. The physiology of transferrin and transferrin receptors[J]. *Physiol Rev*, 1987, 67(2): 520-582.

[11] JONES A R, SHUSTA E V. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation[J]. *Pharm Res*, 2007, 24(9): 1759-1771.

[12] SONALI S, SINGH R P, SINGH N, et al. Transferrin liposomes of docetaxel for brain-targeted cancer applications: formulation and brain theranostics[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(4): 1261-1271.

[13] SONALI S, AGRAWAL P, SINGH R P, et al. Transferrin receptor-targeted vitamin E TPGS micelles for brain cancer therapy: preparation, characterization and brain distribution in rats[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(5): 1788-1798.

[14] YIN T T, YANG L C, LIU Y N, et al. Sialic acid (SA)-modified selenium nanoparticles coated with a high blood-brain barrier permeability peptide-B6 peptide for

- potential use in Alzheimer's disease [J]. *Acta Biomater*, 2015, 25: 172-183.
- [15] WANG B, YU B, KARIM M, et al. Dietary sialic acid supplementation improves learning and memory in piglets[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(2): 561-569.
- [16] JALLOULI Y, PAILLARD A, CHANG J, et al. Influence of surface charge and inner composition of porous nanoparticles to cross blood-brain barrier *in vitro*[J]. *Int J Pharm*, 2007, 344(1/2): 103-109.
- [17] AZHARI H, STRAUSS M, HOOK S, et al. Stabilising cubosomes with Tween 80 as a step towards targeting lipid nanocarriers to the blood-brain barrier[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 104: 148-155.
- [18] ALYAUDTIN R N, REICHEL A, LÖBENBERG R, et al. Interaction of poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles with the blood-brain barrier *in vivo* and *in vitro*[J]. *J Drug Target*, 2001, 9(3): 209-221.
- [19] KREUTER J, RAMGE P, PETROV V, et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 2003, 20(3): 409-416.
- [20] 李秀英, 曾凡, 赵曜, 等. 脂质体药物递送系统的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(16): 1904-1911.
- [21] BANGHAM A D, STANDISH M M, WATKINS J C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids[J]. *J Mol Biol*, 1965, 13(1): 238-252.
- [22] WANG X, ZHAO Y R, DONG S Y, et al. Cell-penetrating peptide and transferrin co-modified liposomes for targeted therapy of glioma [J]. *Molecules*, 2019, 24(19): 3540.
- [23] DODRIGUES B D S, LAKKADWALA S, KANEKIYO T, et al. Development and screening of brain-targeted lipid-based nanoparticles with enhanced cell penetration and gene delivery properties[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 6497-6517.
- [24] SHI D, MI G J, SHEN Y, et al. Glioma-targeted dual functionalized thermosensitive Ferri-liposomes for drug delivery through an *in vitro* blood-brain barrier [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(32): 15057-15071.
- [25] ESTELRICH J, ESCRIBANO E, QUERALT J, et al. Iron oxide nanoparticles for magnetically-guided and magnetically-responsive drug delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(4): 8070-8101.
- [26] CHEN J, GAO C Z, ZHANG Y, et al. Inorganic nano-targeted drugs delivery system and its application of platinum-based anticancer drugs [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2017, 17(1): 1-17.
- [27] KHANNA L, VERMA N K, TRIPATHI S K. Burgeoning tool of biomedical applications-superparamagnetic nanoparticles [J]. *Alloys Compd*, 2018, 752: 332-353.
- [28] XIE W S, GUO Z H, GAO F, et al. Shape-, size- and structure-controlled synthesis and biocompatibility of iron oxide nanoparticles for magnetic theranostics[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3284-3307.
- [29] ANSARI S, FICIARÀ E, RUFFINATTI F A, et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization and functionalization for biomedical applications in the central nervous system [J]. *Materials (Basel)*, 2019, 12(3): 465.
- [30] ZHAO X Q, SHANG T, ZHANG X D, et al. Passage of magnetic TAT-conjugated Fe₃O₄@SiO₂ nanoparticles across *in vitro* blood-brain barrier[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2016, 11(1): 451.
- [31] LEI L, JIANG L L, ZENG Y, et al. Toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles: research strategies and implications for nanomedicine[J]. *Chin Phys B*, 2013, 22(12): 24-33.
- [32] 胡明娟, 马儒林, 王海霞, 等. 超顺磁性四氧化三铁纳米粒子致小鼠肾毒性作用[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(3): 230-234.
- [33] 李健, 王菁华, 杨阿龙, 等. 金纳米球和金纳米棒的制备及其光热催化性能[J]. *无机化学学报*, 2018, 34(9): 1610-1614.
- [34] AJNAI G, CHIU A, KAN T, et al. Trends of gold nanoparticle-based drug delivery system in cancer therapy[J]. *J Exp Clin Med*, 2014, 6(6): 172-178.
- [35] KHONGKOW M, YATA T, BOONRUNGSIMAN S, et al. Surface modification of gold nanoparticles with neuron-targeted exosome for enhanced blood-brain barrier penetration[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8278.
- [36] ZHAO L Z, LI Y J, ZHU J Y, et al. Chlorotoxin peptide-functionalized polyethylenimine-entrapped gold nanoparticles for glioma SPECT/CT imaging and radionuclide therapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 30.
- [37] JOHNSEN K B, BAK M, KEMPEN P J, et al. Antibody affinity and valency impact brain uptake of transferrin receptor-targeted gold nanoparticles [J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3416-3436.
- [38] AJDARY M, GHANNAVIEH M Z, NAGHSH N. Sub-chronic toxicity of gold nanoparticles in male mice[J]. *Adv Biomed Res*, 2015, 4: 67.

- [39] 王勇,高斌,贺克武. 金纳米粒子生物毒性的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(6):468-470.
- [40] JIANG X M, WANG L M, WANG J, et al. Gold nanomaterials: preparation, chemical modification, biomedical applications and potential risk assessment [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2012, 166(6):1533-1551.
- [41] MAI W X, MENG H. Mesoporous silica nanoparticles: A multifunctional nano therapeutic system [J]. *Integr Biol (Camb)*, 2013, 5(1):19-28.
- [42] SHEN Y, CAO B, SNYDER N R, et al. ROS responsive resveratrol delivery from LDLR peptide conjugated PLA-coated mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier [J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16(1):13.
- [43] ROSHANFEKRNAHZOMI Z, BADPA P, ESFANDIARI B, et al. Silica nanoparticles induce conformational changes of tau protein and oxidative stress and apoptosis in neuroblastoma cell line [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 124:1312-1320.
- [44] 刘亚琴,曹济民. 纳米二氧化硅生物毒性的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2020, 33(2):220-224.
- [45] ABBASI E, AKBARZADEH A, KOUHI M, et al. Graphene: synthesis, bio-applications, and properties [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2016, 44(1):150-156.
- [46] JOSHI R K, ALWARAPPAN S, YOSHIMURA M, et al. Graphene oxide: the new membrane material [J]. *Appl Mater Today*, 2015, 1(1):1-12.
- [47] ZHAO Y, YIN H, ZHANG X Y. Modification of graphene oxide by angiopep-2 enhances anti-glioma efficiency of the nanoscaled delivery system for doxorubicin [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(11):10506-10516.
- [48] SONG M M, XU H L, LIANG J X, et al. Lactoferrin modified graphene oxide iron oxide nanocomposite for glioma-targeted drug delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 77(3):904-911.
- [49] 邵卓,纪伟平,刘安安,等. 碳纳米管技术在胰腺癌临床治疗中的应用进展 [J]. 中国临床医学, 2019, 26(5):783-786.
- [50] GUO Q, SHEN X T, LI Y Y, et al. Carbon nanotubes-based drug delivery to cancer and brain [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37(5):635-641.
- [51] HOU L, YUAN Y, REN J, et al. *In vitro* and *in vivo* comparative study of the phototherapy anticancer activity of hyaluronic acid-modified single-walled carbon nanotubes, graphene oxide, and fullerene [J]. *J Nanoparticle Res*, 2017, 19(8):286.
- [52] 田佳,刘思思,黎雁英,等. 叶酸-壳聚糖-碳纳米管-顺铂复合物对卵巢癌细胞的体外抑瘤效应 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(6):669-673.
- [53] YOU Y Y, WANG N, HE L Z, et al. Designing dual-functionalized carbon nanotubes with high blood-brain-barrier permeability for precise orthotopic glioma therapy [J]. *Dalton Trans*, 2019, 48(5):1569-1573.
- [54] KIM J H, KIM Y S, KIM S, et al. Hydrophobically modified glycol chitosan nanoparticles as carriers for paclitaxel [J]. *J Control Release*, 2006, 111(1/2):228-234.
- [55] DUHEM N, ROLLAND J, RIVA R, et al. Tocol modified glycol chitosan for the oral delivery of poorly soluble drugs [J]. *Int J Pharm*, 2012, 423(2):452-460.
- [56] YADAV M, PARLE M, SHARMA N, et al. Brain targeted oral delivery of doxycycline hydrochloride encapsulated Tween 80 coated chitosan nanoparticles against ketamine induced psychosis: behavioral, biochemical, neurochemical and histological alterations in mice [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1):1429-1440.
- [57] SALWOWSKA N M, BEBENEK K A, ZADLO D A, et al. Physicochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review [J]. *J Cosmet Dermatol*, 2016, 15(4):520-526.
- [58] COHEN Z R, RAMISHETTI S, PESHES-YALAZ N, et al. Localized RNAi therapeutics of chemoresistant grade IV glioma using hyaluronan-grafted lipid-based nanoparticles [J]. *ACS Nano*, 2015, 9(2):1581-1591.
- [59] ORIAN-ROUSSEAU V. CD44 acts as a signaling platform controlling tumor progression and metastasis [J]. *Front Immunol*, 2015, 6:154.
- [60] HAYWARD S L, WILSON C L, KIDAMBI S. Hyaluronic acid-conjugated liposome nanoparticles for targeted delivery to CD44 overexpressing glioblastoma cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(23):34158-34171.
- [61] TIAN C H, ASGHAR S, HU Z Y, et al. Understanding the cellular uptake and biodistribution of a dual-targeting carrier based on redox-sensitive hyaluronic acid-ss-curcumin micelles for treating brain glioma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 136:143-153.
- [62] 李艳,蓝锦晓,罗成. 白蛋白纳米颗粒的制备研究进展 [J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38(1):112-119.
- [63] 杨涛. 蛋白纳米粒的仿生合成及其在肿瘤诊断与治疗中的应用 [D]. 苏州:苏州大学, 2018.

- [64] YANG Z Z, DU Y T, SUN Q, et al. Albumin-based nanotheranostic probe with hypoxia alleviating potentiates synchronous multimodal imaging and phototherapy for glioma[J]. ACS Nano, 2020, 14(5): 6191-6212.
- [65] ORINO K, WATANABE K. Molecular, physiological and clinical aspects of the iron storage protein ferritin [J]. Vet J, 2008, 178(2): 191-201.
- [66] 杨彩云, 曹长乾, 蔡垚, 等. 铁蛋白表面修饰及其应用 [J]. 化学进展, 2016, 28(1): 91-102.
- [67] FAN K, CAO C Q, PAN Y X, et al. Magnetoferritin nanoparticles for targeting and visualizing tumour tissues[J]. Nat Nanotechnol, 2012, 7(7): 459-464.
- [68] 吴雅云. 功能化铁蛋白纳米递药系统用于缺血性脑卒中的治疗[D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [69] GARCIA-ROPERO A, SANTOS-GALLEGO C G, BADIMON J J. High-density lipoprotein-targeted therapies-not dead yet [J]. JAMA Cardiol, 2018, 3(12): 1254-1255.
- [70] LI J, HAN M M, LI J F, et al. Sterically stabilized recombinant HDL composed of modified apolipoprotein A-I for efficient targeting toward glioma cells[J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 530-541.
- [71] SONG Q X, SONG H H, XU J R, et al. Biomimetic ApoE-reconstituted high density lipoprotein nanocarrier for blood-brain barrier penetration and amyloid beta-targeting drug delivery [J]. Mol Pharm, 2016, 13(11): 3976-3987.
- [72] 王立, 梁爽, 张文君, 等. 跨血脑屏障纳米给药系统载体的研究进展 [J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2700-2703.
- [73] 张强. 超声辅助 Angiopep-2 修饰的还原响应性胶束治疗脑胶质瘤的实验研究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2018.
- [74] GOYAL K, KONAR A, KUMAR B S H, et al. Lactoferrin-conjugated pH and redox-sensitive polymersomes based on PEG-S-S-PLA-PCL-OH boost delivery of bacosides to the brain [J]. Nanoscale, 2018, 10(37): 17781-17798.
- [75] 张文君, 王晴, 吴梦婷, 等. 聚合物 PEG-PLGA 在纳米给药系统中的应用研究进展 [J]. 药学研究, 2019, 38(9): 532-538.
- [76] DANHIER F, ANSORENA E, SILVA J M, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications [J]. J Control Release, 2012, 161(2): 505-522.
- [77] KUO Y C, WANG L J, RAJESH R. Targeting human brain cancer stem cells by curcumin-loaded nanoparticles grafted with anti-aldehyde dehydrogenase and sialic acid: colocalization of ALDH and CD44 [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2019, 102(9): 362-372.
- [78] 王瑞. 负载黄芩苷的 PEG-PCL 纳米载药系统的构建及质量评价[D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [79] WU C, XU Q, CHEN X Y, et al. Delivery luteolin with folacin-modified nanoparticle for glioma therapy [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 7515-7531.
- [80] 李冠华, 张钰, 马宏民. 聚酰胺-胺纳米树状分子在肿瘤基因治疗中的研究进展 [J]. 中华生物医学工程杂志, 2020, 26(1): 75-80.
- [81] 高士雅, 徐敏, 陈志鹏, 等. 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒在药物传输系统中的应用 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1278-1284.
- [82] KUKOWSKA-LATALLO J F, BIELINSKA A U, JOHNSON J, et al. Efficient transfer of genetic material into mammalian cells using starburst polyamidoamine dendrimers [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(10): 4897-4902.
- [83] ZHANG L H, ZHU S J, QIAN L L, et al. RGD-modified PEG-PAMAM-DOX conjugates: *in vitro* and *in vivo* studies for glioma [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2011, 79(2): 232-240.
- [84] WANG W, XIONG W, WAN J L, et al. The decrease of PAMAM dendrimer-induced cytotoxicity by PEGylation via attenuation of oxidative stress [J]. Nanotechnology, 2009, 20(10): 105103.
- [85] 崔宗强, 李炜, 张先恩. 纳米生物传感研究进展 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, 50(7): 755-765.
- [86] ZHANG M Y, BISHOP B P, THOMPSON N L, et al. Quantum dot cellular uptake and toxicity in the developing brain: implications for use as imaging probes [J]. Nanoscale Adv, 2019, 1(9): 3424-3442.
- [87] MANSUR A A P, CAIRES A J, CARVALHO S M, et al. Dual-functional supramolecular nanohybrids of quantum dot/biopolymer/chemotherapeutic drug for bioimaging and killing brain cancer cells *in vitro* [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 184: 110507.
- [88] GOBE G, CRANE D. Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney [J]. Toxicol Lett, 2010, 198(1): 49-55.
- [89] CHAPMAN S, DOBROVOLSKAIA M, FARAHANI K, et al. Nanoparticles for cancer imaging: the good, the bad, and the promise [J]. Nano Today, 2013, 8(5): 454-460.
- [90] MORAD G, CARMAN C V, HAGEDORN E J, et al. Tumor-derived extracellular vesicles breach the intact

- blood-brain barrier via transcytosis [J]. ACS Nano, 2019, 13(12): 13853-13865.
- [91] KLYACHKO N L, POLAK R, HANEY M J, et al. Macrophages with cellular backpacks for targeted drug delivery to the brain [J]. Biomaterials, 2017, 140(9): 79-87.
- [92] DING X W, LIU D, BOOTH G, et al. Virus-like particle engineering: from rational design to versatile applications [J]. Biotechnol J, 2018, 13(5): e1700324.
- [93] WETZEL D, BARBIAN A, JENZELEWSKI V, et al. Bioprocess optimization for purification of chimeric VLP displaying BVDV E₂ antigens produced in yeast *Hansenula polymorpha* [J]. J Biotechnol, 2019, 306: 203-212.
- [94] LAM P, STEINMETZ N F. Delivery of siRNA therapeutics using cowpea chlorotic mottle virus-like particles [J]. Biomater Sci, 2019, 7(8): 3138-3142.
- [95] 李春华, 杨静, 任晋, 等. 促吞噬肽功能化的 HBc VLPs 纳米载体的制备 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2020, 36(7): 804-810.
- [96] YANG J, ZHANG Q, LIU Y X, et al. Nanoparticle-based co-delivery of siRNA and paclitaxel for dual-targeting of glioblastoma [J]. Nanomedicine (Lond), 2020, 15(14): 1391-1409.
- [97] 张英睿, 王建, 董泰玮, 等. 冰片对血脑屏障通透性影响机制的研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3236-3240.
- [98] 黄萍, 夏厚林, 贾芳, 等. 安息香配伍合成冰片对小鼠脑缺血缺氧及血脑屏障通透性的影响 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(5): 75-78.
- [99] 高旅, 吴丽萍, 史正刚, 等. 中药调控血脑屏障通透性的作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 200-207.
- [100] 张芳, 徐春蕾, 邱郑. 中药逆转肿瘤细胞多药耐药研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(24): 342-348.
- [101] 马好, 孔德松, 倪敏, 等. 姜黄素逆转人结肠癌耐奥沙利铂细胞株 HCT-116/L-OHP 的耐药性 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 63-69.
- [102] 周世月, 邵莹莹, 李媛, 等. 中药有效成分纳米制剂抗肿瘤的研究进展 [J]. 天津中医药大学学报, 2020, 39(4): 374-380.
- [103] 曹文斌, 王文魁. 浅谈中国传统中医药学的可持续发展——纳米技术在现代中药研究中的应用 [J]. 吉林畜牧兽医, 2006(4): 1-3.
- [104] 阎家麒, 王悦, 王九一. 紫杉醇隐形脂质体的制备及在小鼠体内的组织分布 [J]. 药学报, 2000, 35(9): 706-709.

[责任编辑 刘颀]