



脑靶向纳米递药

李沛颖, 陈曜星, 高小玲*, 江淦*

上海交通大学医学院药理学与化学生物学系, 上海 200025

* 联系人, E-mail: 183882@shsmu.edu.cn; shellygao1@sjtu.edu.cn

2024-10-30 收稿, 2025-01-03 修回, 2025-01-07 接受, 2025-01-08 网络版发表

国家自然科学基金(82171358, 81973272, 92068111, 82473850)、上海市科学技术委员会(23S41900100)、上海市教委科技创新计划(2023ZKZD21)和上海市科委启明星项目(22QA1405000)资助

摘要 近年来, 脑疾病纳米递药系统因其研发数量和质量提升而备受瞩目, 凭借其入脑效率高、生物利用度高及可控释放等特性, 在治疗中枢神经系统疾病方面展现出巨大潜力。然而, 绝大多数纳米递药系统尚处于临床前研究阶段。纳米载体入脑面临血脑屏障的阻碍、非特异性分布及潜在的纳米毒性等诸多挑战。深入分析如何更加高效且安全地克服血脑屏障、实现精准靶向以及增强脑内清除能力, 对促进脑靶向纳米递药系统的设计构建及其临床转化应用至关重要。本文探讨了脑靶向纳米递药系统克服血脑屏障的方法, 包括利用脑靶向配体修饰纳米颗粒与血脑屏障相互作用以跨越或修复血脑屏障、利用外部物理刺激打开血脑屏障及通过外周途径入脑避开血脑屏障; 实现对大脑特定区域和细胞类型的精准递送; 以及该系统的脑内命运和清除过程。同时, 本文分析了具有代表性的纳米递药系统研究现状, 旨在为设计具有更高效率、更强选择性和更好生物相容性的脑靶向纳米递药系统提供参考, 推动临床脑疾病治疗技术的发展。

关键词 脑疾病, 纳米递药系统, 血脑屏障, 主动靶向, 仿生纳米粒子, 脑内清除

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病对人类的健康和生活质量构成严重威胁。目前, 针对这些疾病临床可用的药物治疗方案相对有限, 且预后往往难以满足患者期望, 给社会和家庭带来巨大负担。纳米技术正逐渐成为生命医药领域的重要力量, 凭借其独特的尺寸、特性、载药能力以及表面修饰能力, 为脑疾病的创新药物和治疗策略带来前所未有的机遇和可能性。

随着脑靶向纳米递药系统研究的不断深入, 目前遇到的瓶颈主要有以下几点: (1) 药物透过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的渗透性低。BBB阻止了绝大多数小分子及生物治疗药物进入大脑^[1]。(2) 药物在脑内的非特异性分布。非特异性分布容易导致药物在脑内广泛分布而非精准作用于病灶及特定类型的受损细胞, 进而容易引发CNS的不良反应。这也是导致临床

试验失败的重要原因之一。(3) 药物在脑内持续蓄积引发的神经毒性。药物在发挥治疗作用后在脑内的清除受阻, 纳米毒性容易诱发神经炎症、氧化应激等副作用。因此, 要将脑靶向纳米递药系统应用于临床实践, 需要深入推进以下三个方面的研究: ① 寻找更多克服BBB的方法, 包括对纳米递药系统进行表面功能化修饰、通过施加外部物理刺激打开BBB或挖掘外周途径入脑的途径, 以提高纳米药物的入脑效率; ② 增强纳米药物对病灶及受损神经细胞的富集程度, 减少非特异性分布, 提高疗效; ③ 确保纳米药物在脑内可被清除代谢, 提高安全性。本文在分析脑靶向纳米递药系统痛点问题的基础上, 综述了不同类型脑靶向纳米递药系统的研究进展, 尤其侧重于它们在各类脑疾病中的临床应用和转化潜力, 为脑靶向纳米递药系统的未来发展方向提供新的视角(图1)。

引用格式: 李沛颖, 陈曜星, 高小玲, 等. 脑靶向纳米递药. 科学通报, 2025, 70: 3946–3968

Li P, Chen Y, Gao X, et al. A review on brain-targeting nano-based drug delivery (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 3946–3968, doi: 10.1360/TB-2024-1147

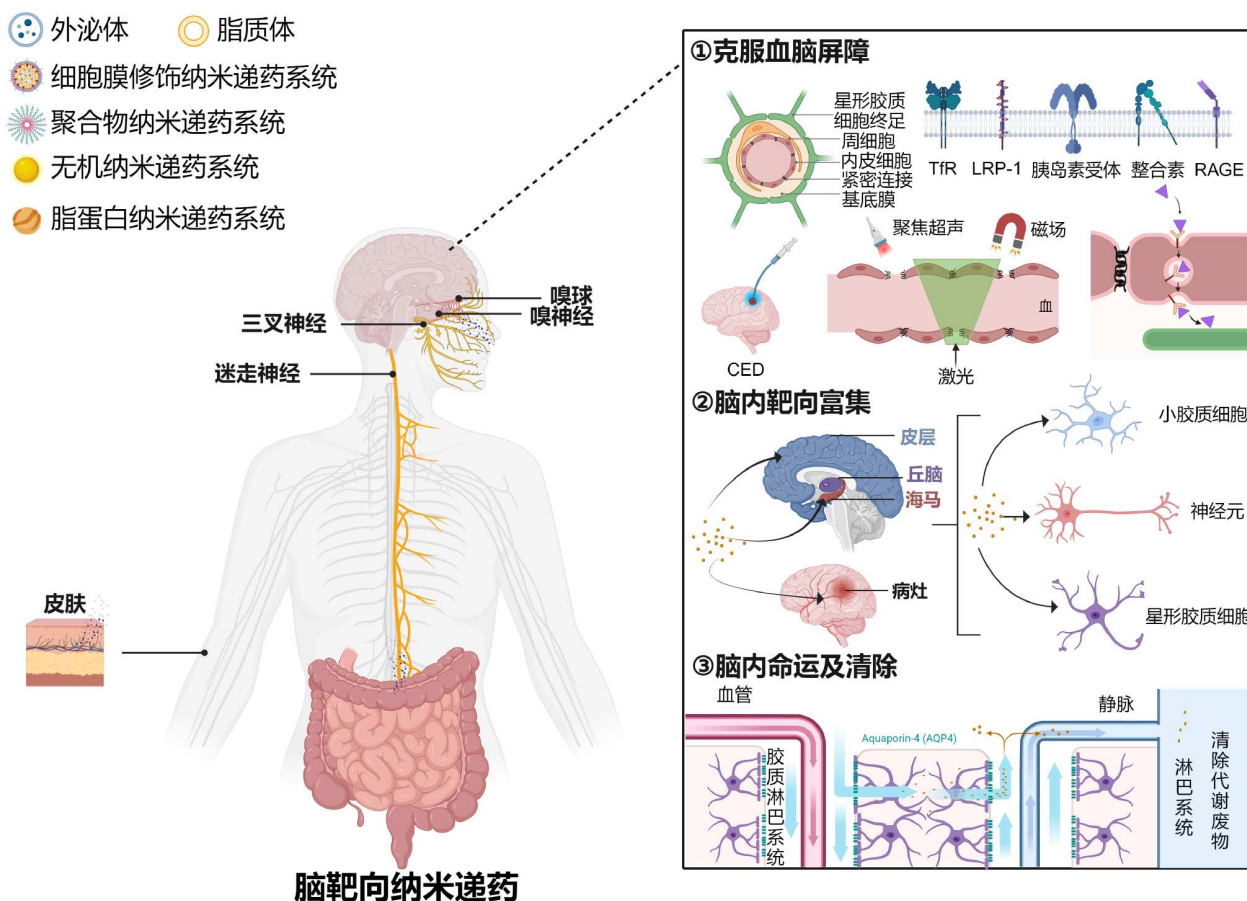


图1 脑靶向纳米递药系统

Figure 1 Brain-targeting nano-based drug delivery system

1 脑靶向纳米递药系统克服血脑屏障的方法

BBB是药物进入脑实质内最直接的入口，其生理结构为纳米递药系统入脑带来了极大的阻碍。BBB由微血管内皮细胞、周细胞、基底膜、平滑肌细胞以及星形胶质细胞等组成。这些细胞密度较高且相互紧密连接，在血液与脑实质之间构筑起一道选择性屏障。其中，紧密连接(tight junctions, TJs)主要存在于上皮细胞和内皮细胞的顶端部位，负责调节细胞间的物理连接。TJs由闭合蛋白、Claudins以及连接黏附分子等蛋白质构成，主要承担着维持BBB渗透性功能的职责。纳米递药系统主要依赖内皮细胞上的转胞吞作用跨BBB。本文将阐述脑靶向纳米递药系统克服BBB的方法，包含与BBB的相互作用进行跨BBB及屏障修复、利用外部施加的物理刺激开放BBB，以及通过外周途径入脑避开BBB的策略。

1.1 跨血脑屏障胞吞转运

BBB涉及多种转运蛋白和受体介导的转胞吞作用，以维持大脑的能量供应^[2]。通过模拟营养物质或能量的自然供应机制，纳米递药系统能够实现相对较高的BBB渗透性。例如，转铁蛋白和脂蛋白可以通过受体介导的转胞吞作用(receptor-mediated transcytosis, RMT)穿过BBB，而葡萄糖和氨基酸可以通过载体介导的转胞吞作用进入大脑。胆碱神经毒素转运蛋白2(feline leukemia virus subgroup C receptor2, FLVCR2)主动运输跨BBB^[3]。目前，通过RMT跨越BBB是纳米递药系统最为常用的设计理念。脑内皮细胞表面具有高表达的特异性受体，在纳米载体表面进行配体修饰，能够增强受体相互作用，从而改善转胞吞作用。目前已经发现一些关键的靶点，特异性强且能够实现BBB的高效转运。

1.1.1 转铁蛋白受体

转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)在BBB及

脑肿瘤细胞上均呈高表达状态,且与转铁蛋白(transferin, Tf)具有强结合力,从而介导配体-受体的内吞作用^[4]. TfR是目前基于RMT进行跨BBB递送研究最为广泛的受体,可将大分子药物递送进入CNS发挥疗效,具有良好的转化前景^[5].

多肽能够模拟与TfR具有强结合力的物质. T7、T12和B6是三条具有与Tf相似氨基酸序列的合成肽. 这些序列模拟Tf的特异性结合位点,实现TfR介导的跨BBB输送^[6]. 此外,在杨梅素低聚物的分子结构中发现了与TfR特异性结合的基团,其与聚乙烯吡咯烷酮(PVP)共组装形成针状纳米结构. 这种结构有利于与BBB上的TfR结合^[7]. 通过靶向Tf-TfR复合物可避免与内源性Tf竞争,提高药物与TfR的结合效率. CRT肽是一种铁肽模拟物,可以通过结合Tf和TfR复合物诱导转铁蛋白(apo-Tf)的构象变化,促使药物更有效地跨越BBB,并在胶质母细胞瘤中积累^[8].

1.1.2 低密度脂蛋白受体/低密度脂蛋白受体相关蛋白1

低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor, LDLR)是一种跨膜蛋白,介导低密度脂蛋白的内吞并调节体内胆固醇水平. 低密度脂蛋白受体相关蛋白1(low density lipoprotein-related protein 1, LRP1)是一种多功能的跨膜受体,与脂蛋白和淀粉样蛋白代谢调控等多种生理功能相关. 二者在脑内皮细胞上表达,能够实现蛋白质等大分子药物的脑内递送.

LDLR可与载脂蛋白ApoB、ApoE、低密度脂蛋白及其脂质成分相似的物质结合,为脂质类纳米递药系统提供了重要的跨BBB策略. 例如,与载脂蛋白ApoE组装的纳米载体可与LDLR及LRP1受体特异性结合,促进纳米载体穿越BBB和血脑肿瘤屏障^[9]. 表面修饰Angiopep-2的纳米载体可通过与LRP1特异性结合透过BBB,但受限于受体饱和效应,转运效率较低^[10]. 同样,降低药物在脑内有效蓄积的因素是LRP1介导脑内清除. 约85%的A β 肽通过LRP1介导的外排作用被清除. 一种pH响应性的胶束复合体在利用Angiopep-2肽入脑后,在胶质瘤的酸性环境下响应性切割肽,避开LRP1介导的血脑外排,避免脑内清除,同时暴露甘露糖类似物修饰,经葡萄糖转运体介导转运,提高了药物在多形性胶质母细胞瘤中的药物浓度^[11].

1.1.3 胰岛素受体

胰岛素受体(insulin receptor, IR)广泛存在于BBB内皮细胞表面,调控大脑吸收胰岛素途径. 将胰岛素或

抗胰岛素受体单克隆抗体(IR-mAb)29B4共价结合到血清白蛋白纳米粒表面,可促进包载药物洛哌丁胺对BBB的渗透^[12].

大脑对胰岛素水平敏感,过度激活胰岛素信号会导致BBB功能失调,影响CNS稳态. 因此,在纳米递送药物开发中,往往采用模拟胰岛素受体的配体的修饰方法,以避免影响内源性胰岛素水平. 例如,一种模拟肽抗体能够特异性识别并结合脑微血管内皮细胞上IRs的 α 亚基,经其修饰的固体脂质纳米粒(MAb/SQV-SLNs)显著提高了药物沙奎那韦(saquinavir, SQV)的BBB透过率^[13]. 此外,GGFY序列是胰岛素及谷氨酸脱羧酶等共有的一段关键序列,对IR活性至关重要. 利用这种新型四肽GGFY修饰的纳米球可与在BBB上过表达的IR特异性结合,从而跨越BBB^[14].

1.1.4 整合素

整合素是一种跨膜糖蛋白,参与细胞与细胞外基质(extracellular matrix, ECM)之间的相互作用,调节细胞间行为并诱导细胞趋向特定器官组织^[15]. 整合素的表达在生理和病理状态下差异显著. 例如,在神经炎症状态下,整合素 $\alpha 4 \beta 1$,即迟现抗原-4(very late appearing antigen-4, VLA-4)在脑血管内皮细胞和上表达增加,促进了炎症细胞穿过BBB的迁移^[16]. 在生理条件下,整合素 $\alpha v \beta 3$ 在BBB的内皮细胞上表达较低,在缺血条件下显著增加,增加BBB的渗透性. 因此,其配体RGD肽常被用作缺血靶向肽,在治疗缺血性卒中方面展现出良好的病灶蓄积及靶向性^[17]. 为了进一步提高RGD肽与整合素的亲和力,现有研究针对支链长度和空间结构对RGD配体进行改造. 三支链RGD配体具有更好的跨BBB和胶质瘤细胞摄取能力^[18]. 环状RGD肽相较于线性肽具有更高亲和力^[19],可与整合素产生更强、更稳定的结合,从而增强药物在靶标部位的摄取和靶向效率. 随着人们对大脑解剖学和免疫学的逐渐明晰,更多物质利用整合素透过BBB或避开BBB进入脑实质的案例被发现,例如,表达整合素 $\alpha 6$ 的肿瘤细胞通过与层粘连蛋白的结合从导静脉入侵软脑膜^[20].

清道夫受体^[21]、白喉毒素受体^[22]、叶酸受体^[23]等也提供了多种纳米递药系统跨BBB的途径. 这些受体介导的跨BBB途径是一种有效的策略,利用受体在BBB上高表达的特性,纳米递药系统可通过受体-配体的相互作用入脑,对BBB结构及功能损伤较小,安全性较高. 然而,受体在BBB上的表达量和分布不均衡,限制了递药系统的效率. 受限于受体的饱和效应,递送药

物的总量受到影响,降低疗效。同时,受体除了在BBB上有表达,在体内其他组织也存在一定表达。靶向这些受体的纳米药物可能会到达非脑部组织,引发不良反应。针对受体开发的特异性配体(如靶向肽)或因材料毒性引发免疫反应,尤其是在长期给药的情况下,需要更全面的考察与评价。

1.2 修复血脑屏障

当前的研究主要聚焦于如何跨越BBB,然而,修复BBB的功能同样极为重要。例如,神经血管单元(neurovascular unit, NVU)以BBB为核心,与周围的神经细胞以及非细胞组分等相互联系,构建起具有神经血管偶联作用的整体^[24]。除了维持BBB的完整性之外,NVU的功能受损可能导致阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)等疾病,这充分强调了血管与神经系统之间的关联。在大脑中,神经细胞与毛细血管的距离小于25 μm ^[25],纳米级的尺寸为纳米递药系统在跨越BBB进行输送方面带来巨大机遇。受损的NVU会高表达基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein 9, MMP-9),利用过表达的MMP-9特异性切割,可以实现对受损NVU的靶向富集,并具有缓解阿尔茨海默病的疗效^[26]。

晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)是一种多配体跨膜受体,已被证实在NVU、神经元和小胶质细胞上高表达^[27]。在AD的病理作用下,表达上调的RAGE介导 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)跨越BBB转运至脑内,引发神经炎症并激活小胶质细胞^[28]。多肽修饰的纳米药物可通过RAGE拮抗或靶向作用递送至AD病变区域。源自RAGE的天然配体S100钙结合蛋白P的RAP肽^[29]通过与RAGE拮抗,选择性靶向受损的血管,进而重塑NVU实现AD的治疗。

中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)是由中性粒细胞释放,含有弹性蛋白酶等酶的网状结构,在缺血性脑损伤中起到促炎和血管损伤的作用。HM@ST/TeTeLipos使用特定的弹性蛋白酶抑制剂西维来司他,抑制NETs的形成,缓解炎症反应并重塑NVU,通过修复BBB改善缺血性中风后的神经功能恢复^[30]。R-Lipo-CAPE靶向缺血病变部位的NVU,显著减少神经功能损伤和脑组织损伤,促进小胶质细胞向抗炎表型极化,降低MMP-9表达,恢复紧密连接蛋白claudin-5的表达从而促进修复BBB^[31]。这种重塑NVU以修复整体微环境而非修复单一类型的受损细胞的方法,

为治疗CNS疾病提供了更为全面的方法。

这些方法利用BBB损伤条件下的病理生理变化,使纳米递药系统靶向病理区域的NVU。这种非侵入性的方法安全性较高,且具有修复BBB功能。然而,BBB受损的病理机制复杂,BBB的渗漏使纳米递药系统及病理物质非选择性地入脑,需要对这种方法进行更长期的评估。

1.3 开放血脑屏障

1.3.1 局部超声

聚焦超声可以安全、无创、短暂、可重复和局部地介导人类皮层及海马区,乃至整个大脑的BBB开放^[32,33]。超声波在脑内传播时,注入的微气泡发生振荡,从而对BBB产生机械压力,暂时增加BBB的通透性。在BBB开放的过程中,细胞TJs短暂分离,但不会造成永久损伤^[34]。超声介导BBB的开放为治疗CNS疾病带来更多机会。无需治疗药物,仅通过重复扫描超声治疗能促进A β 通过小胶质细胞的吞噬作用清除^[33]。超声联合纳米递送药物疗法已在胶质瘤^[35]、AD^[36]、帕金森病(Parkinson's disease, PD)^[37]等领域取得了良好的进展。这些成果表明超声联合纳米递送药物疗法在CNS疾病治疗中具有巨大潜力。

一项关于aducanumab的临床试验利用低强度聚焦超声打开BBB辅助A β 单抗的输注,发现药物在目标脑区的靶向递送效率显著提高,脑区的A β 水平显著降低。治疗全程未发现严重的不良事件。接受聚焦超声治疗的区域在治疗后24~48 h内BBB都能恢复关闭,这表明聚焦超声可实现非侵入性、可逆的BBB开放^[38]。在高强度聚焦超声下,纳米粒子引发压电效应,产生电流并释放一氧化氮产生。一氧化氮通过调节MMP-9的表达暂时破坏BBB的TJs,允许纳米粒子蓄积在脑实质,且不会引发明显毒性^[37]。但高声压和功率密度可能会导致不可逆的脑损伤或神经刺激,因此需要选择适合的超声强度,兼顾打开BBB的效果和神经安全性。

1.3.2 对流增强输送

对流增强输送(convection-enhanced delivery, CED)是一种利用压力差介导的药物输送技术,通过在颅内植入微导管,持续输注微量药物使之在间质内发生对流,从而在目标部位(以瘤内为主)均匀分布。CED可跨越BBB,提高药物在脑部病变区域的浓度,在恶性神经胶质瘤及CNS疾病治疗中展现出良好的潜力。目前,利用CED技术可将大分子蛋白输送至脑实质内2 cm以上

深度.

利用CED辅助脂质体(lipid nanoparticles, LNP)向脑内递送可实现脑内高浓度药物分布,从而增强目前有限的CED疗效,并减小药物毒性.利用LNP的黏性,可以减少药物在CED过程中沿导管轴向的逆流,从而减少药物外溢,提高药物在多形性胶质母细胞瘤内的浓度^[39].目前MTX110联合CED治疗儿童弥漫性内生桥脑胶质瘤患者已完成临床I期试验(NCT04264143),患者对该疗法表现出良好的耐受性^[40].

1.3.3 其他物理刺激

激光和磁场等外部物理刺激提供了一种非侵入性的方法,以实现BBB的可逆打开,从而促进药物入脑.激光技术提供了一种精准且无创的BBB调节方法.金纳米粒特异性靶向BBB上的TJs,在532 nm的皮秒激光照射下,产生局部的光声效应和光热效应,导致TJs暂时松散,BBB通透性增加,使得纳米药物进入大脑.此过程不会影响血管的自发性舒张和收缩,或对NVU结构造成显著破坏.这种方法不仅能够精确控制BBB调节的区域和深度,还能通过调整激光束的直径和激光的能量来调节BBB的通透性^[41].血管靶向金纳米粒在超短脉冲激光的刺激下可调节血-脑-肿瘤屏障通透性并改善紫杉醇在胶质母细胞瘤的渗透和积聚,紫杉醇在两种胶质瘤模型内浓度提升16和5倍^[42].

此外,磁场可辅助打开BBB.通过生理药代动力学模型量化磁性纳米粒从血液到大脑的动态分布证明,在外部静态磁场的作用下,利用磁性纳米粒可透过BBB进入脑部^[43].交变磁场与外部磁场的协同作用可暂时破坏BBB中的TJs,增加BBB的瞬时通透性,促使磁性纳米粒在大脑中定向积累^[44].这些磁场相关的方法为纳米颗粒进入大脑提供了新的途径.

利用光、磁场和超声波等外部刺激可打开BBB并引导纳米颗粒移至大脑特定区域^[45].这种非侵入性的方法可一定程度上避免BBB过度破坏引发的病理学伤害.然而,超声介导的BBB开放潜在激活炎症反应^[46].这些外源性物理刺激是否对大脑产生影响需要进行更多的安全性实验.

1.4 外周途径入脑

1.4.1 鼻腔

鼻腔给药主要依赖嗅神经通路和三叉神经通路将药物递送至大脑.嗅神经通路允许药物直接从鼻腔运输到嗅球,再运输到其他大脑区域.三叉神经通路提供

了一条额外的途径,将鼻黏膜连接到脑干和其他大脑区域.纳米药物通过与鼻内皮细胞相互作用,通过内吞作用跨细胞运输.进入大脑后,纳米载体很快被摄取,并转移到不同的脑区^[47].此外,药物可以通过鼻黏膜下的淋巴管、鼻腔上皮进入脑脊液或血液循环等途径进入脑内^[48].

相较于改变BBB渗透性入脑的方法,经鼻给药因非侵入性,可避免肝脏代谢,生物利用度高,并允许药物快速吸收和起效,广泛应用于CNS疾病的治疗中.在老年小鼠模型中,单次滴鼻给药靶向tau蛋白抗体可有效将药物递送至神经元细胞中,并快速有效地清除了胞内病理性tau蛋白,改善了认知功能^[49].

经鼻给药展现出潜在的优势和临床疗效^[24,50],但鼻腔表面积和鼻黏膜特性限制了药物摄取能力.针对这些限制,研究人员不断探索改进方法.一种PEG修饰的纳米颗粒通过“鼻内原位组装”策略,在鼻腔酸性环境中转化为纳米纤维,使药物在鼻腔内形成稳定的纤维结构,提高了药物的鼻黏膜渗透和滞留能力,延长了药物的有效浓度和作用时间^[51].一种透明质酸和鞣酸修饰明胶制成的微针结构纳米药物可快速在鼻黏膜溶解,释放载药,在提高药物吸收效率的同时避免对鼻黏膜造成损伤^[52].一种间充质干细胞来源的细胞外囊泡(mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles, MSC-EVs)自激活的智能释放多肽水凝胶可利用EV膜表面的酶活性作用使其控释降解,延长药物在鼻腔部位的滞留时间^[53].经鼻入脑为蛋白质等大分子药物提供了进入CNS的机会,一种以白蛋白为载体的疫苗通过与新生儿Fc受体结合,实现抗原的跨黏膜转运,增强疫苗在黏膜上的摄取效率,其载蛋白在小鼠和恒河猴的鼻黏膜持续存在,且引发强烈的免疫应答^[54].

1.4.2 肠道

纳米药物可以通过肠道黏膜进行有效吸收,从而提高药物的生物利用度,使药物更容易进入血液循环系统.纳米药物可以利用肠道黏膜的特性,如黏附性和穿透性,实现更有效的靶向输送,从而提高药物在脑部的局部浓度^[55].然而,BBB和肠上皮屏障的存在为从肠道到大脑的药物递送带来了重大挑战.一种口服前药纳米载体通过肠道微折叠细胞(M细胞)的转胞吞作用穿过肠上皮屏障,被具有肿瘤归巢能力的常驻巨噬细胞M ϕ 吞噬,随淋巴系统运输穿越BBB达到脑肿瘤部位^[56].这种前药治疗组在小鼠脑肿瘤中检测到的抗肿瘤药量约为游离药物治疗组检测到药量的5倍.纳米药

物在穿越肠道和BBB的过程中可能会受到免疫系统的排斥,影响其稳定性和疗效。因此,如何克服这些障碍,实现高效的肠道到大脑的药物递送是纳米药物研究的重要方向。

最新研究发现,肠道中的肠神经细胞可吸收银纳米粒,通过神经纤维将纳米颗粒传递给外周神经,通过迷走神经和脊神经转运进入大脑。这挑战了纳米颗粒通过血液循环进入CNS的传统观点^[57],为治疗CNS相关疾病开辟了新的治疗策略和方法。

1.4.3 皮肤

透皮给药是一种通过皮肤将药物转运至局部或全身血液循环发挥作用的给药方式,具有非侵入性、患者依从性好且操作简单等特点。纳米药物的天然尺寸大小、表面性质和化学组成影响其在皮肤上的吸收和穿透性。纳米药物的表面修饰和功能化也可以帮助提高其在皮肤上的吸收和靶向性,进而实现更有效地进入脑部^[58]。一种装载罗丹明B荧光纳米颗粒(Rh-NPs-DMNs)的微针可促进更深层的皮肤渗透和持续释放,显著增强药物向大脑的输送^[59]。

血液循环并非药物经皮后的药物进入大脑的唯一途径。近年来发现,沿硬脑膜窦排列的功能性淋巴血管连接颈部淋巴结与脑脊液,使药物和免疫细胞能够直接进入大脑^[60]。注射在小鼠颈部皮下的纳米药物可被附近的浅表和深颈部淋巴结吸收,通过淋巴系统转运到大脑,且皮下注射的脑部递送效率是静脉给药的44倍^[61]。这些研究为开发新型的透皮给药系统和治疗脑部疾病提供了新的思路和方法。

外周途径入脑避免了BBB的阻碍,为纳米递药系统入脑提供了新的选择。然而,经鼻和皮下注射的给药剂量受限、纳米递药系统跨越肠道和BBB的过程中受到免疫排斥,稳定性有待提高,经皮给药的药物吸收需要较长时间,适合需要频繁或长期治疗的慢性疾病,难以满足急性脑部疾病的治疗需求。

2 脑靶向纳米递药系统入脑精准靶向特定区域及细胞类型

纳米递药系统在跨越BBB后进入脑实质的分布和扩散会受到ECM以及脑脊液流动等因素的影响。正常生理情况下,脑实质ECM中的胶原蛋白、蛋白多糖、纤维连接蛋白等各种大分子能够形成致密网络,在物理层面上阻碍纳米递药系统的扩散^[62,63]。在病理情况下,在大多数CNS疾病中,由于BBB遭到破坏,血源性

蛋白(如白蛋白、纤溶蛋白和纤维蛋白原)涌入,致使大脑局部出现炎症,募集循环中的中性粒细胞和巨噬细胞,进而影响间质液流动的速率和压力,最终影响纳米递药系统的分布和效果^[64]。此外,一些病理疾病如阿尔茨海默病小鼠模型海马区的血管直径、密度以及分支角度突然减少,这些因素均会影响纳米递药系统的病灶富集。

到达病理区域后,脑靶向递药系统需要通过与受损细胞表面相互作用,被特定细胞类型内化以释放治疗药物。不同的CNS疾病影响大脑的特定区域和细胞类型,与疾病的程度密切相关。例如,AD的病理特征主要表现为脑外神经元空间和血管壁的 β 淀粉样蛋白斑块以及在神经元中积聚高度磷酸化的tau蛋白,随病理加重神经元和突触丧失并伴随神经炎症。早期主要影响内嗅皮层和海马,中期扩展至颞叶和顶叶,晚期影响整个大脑皮层。精准靶向这些特定病变区域内的细胞亚群有助于提高治疗效果,降低对周围健康细胞的影响,减少副作用。

本节聚焦纳米递药系统富集于特定脑区及病灶部位,以及进一步被特定细胞亚群内化的途径,旨在阐明其实现脑内精准递送的机理。

2.1 特定脑区靶向

在不同的病理条件下,BBB的渗透性以及脑内微环境会发生改变。衰老和神经炎症会使得BBB的完整性遭受慢性损伤,渗透性也随之改变。利用部分区域claudin高表达的现象,一种claudin-1靶向纳米颗粒(C1C2-NP)在老年小鼠的脑血管系统中具有很高的积累和保留,能够将药物递送至特定的脑区,如大脑皮层、海马体以及下丘脑^[65]。经化学涂层材料修饰的纳米颗粒在静脉注射后显示出区域特异性积累的潜力。例如,聚山梨酯80(polysorbate 80, PS80)修饰的PLGA纳米颗粒在大脑皮层中特异性积累^[66]。在未来可以进行深入调研,以证实是否有更多涂层材料能够实现脑内特定区域的积累。

外部的物理刺激能够引导纳米颗粒递送至期望的特定脑区。Ti修饰的金纳米棒在近红外激光照射下,特异性积累在健康小鼠的海马和脑室下区(神经干细胞富集的区域)^[67]。在磁场的引导下,超顺磁性氧化铁纳米颗粒标记的间充质干细胞被引导至阿尔茨海默病大鼠模型的海马区积累^[68]。囊泡在近红外二区(NIR-II)产生光热效应,通过控制激光脉冲的强度、时间等条件可

实现对特定脑区神经元活动的精准调控^[69]. 这些研究中使用的刺激参数(如脉冲宽度、磁场强度等)需要根据实际应用进一步优化. 此外, 关于这些外部物理刺激引起的神经调控对人体的长期影响和潜在副作用, 还需要进行更多安全性评价.

2.2 病灶部位靶向

靶向特定的病灶部位可最大限度减少纳米递药系统对健康脑组织的影响, 从而降低不良反应的风险. 病灶部位的病理微环境复杂, 往往伴随神经炎症、血管通透性改变等特征. 然而, 有效地利用病灶部位的特征可增强递送系统在病灶部位的积累.

缺血引起脑组织释放损伤相关分子模式, 并招募中性粒细胞进入脑损伤区域, 从而引发神经炎症反应. 一种唾液酸修饰的血小板膜包裹的纳米酶通过L-选择素与中性粒细胞选择性结合, 并搭载中性粒细胞的快车实现脑缺血损伤部位的富集^[70]. 创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)在继发性损伤阶段引发炎症反应, 诱导蛋白聚糖过表达并形成复合物, 经CAQK肽修饰的纳米颗粒与这些蛋白聚糖复合物选择性结合, 实现损伤部位的积累, 抑制细胞焦亡发挥神经保护作用^[71]. EAG2和Kvβ2在胶质母细胞瘤-脑界面处高度表达, 并且物理上相互作用形成钾通道复合体. K90-114TAT肽破坏EAG2和Kvβ2之间的相互作用, 实现了在胶质母细胞瘤病灶部位的高效靶向^[72].

其他微环境变化, 诸如pH和活性氧(reactive oxygen species, ROS), 可以作为响应型纳米颗粒的“开关”将其递送至特定的病理区域^[73]. 例如, 通过采用pH敏感的连接子将抗体与纳米颗粒相连, 使其在正常生理pH下保持稳定, 而在胶质瘤的酸性环境中快速释放抗体, 进而实现了对胶质瘤病灶部位的精准治疗^[74]. 胶质瘤病灶或神经病理区域具有较高的ROS水平, 含有二硫

键^[75]、二硒键^[76]的纳米递药系统具有高氧化还原响应性, 可在病灶部位实现药物的释放. 特定酶的活性在病理条件下表达水平上调, 例如MMP、γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyl transferase, GGT)等. 酶作为生物体内的天然催化剂, 催化反应条件温和, 因此, 酶响应性的纳米递药系统具有优异的生物相容性. TBI后受损部位MMP-9表达显著增加, 在纳米颗粒表面修饰特异性识别切割MMP-9的MAP肽, 使其仅在病灶部位响应性释放, 避免纳米颗粒在正常组织中的摄取^[77]. 喜树碱聚合物偶联物包含可被GGT酶催化的基团, 在GGT酶高表达的肿瘤病灶部位释放带有正电荷的药物偶联物, 通过转胞吞作用主动渗透并分布在肿瘤病灶部位^[78].

另一种方法是通过模拟病理条件下入脑的病理物质, 利用“搭便车”策略将脑靶向纳米递药系统递送入脑. 由Aβ衍生而来的Ab肽(KLVFFAED)能够主动靶向AD病变区域, 不会干扰正常的信号传导. 该肽能被神经元和活化的小胶质细胞内化, 在AD早期通过调节局部微环境发挥治疗作用^[28]. 一种经KLVFF肽修饰的聚多巴胺纳米粒(PDA)通过Aβ搭便车增强病理性BBB穿透和病变部位积累的能力, 利用金属离子螯合和ROS清除来共同减少Aβ沉积, 修复功能失调的小胶质细胞^[79].

2.3 特定细胞类型靶向

2.3.1 神经元靶向

神经元受损和退化是神经病理学中的经典特征, 被视作治疗CNS疾病的重要靶点. 神经元在不同的时空区域以及疾病条件下呈现出功能和形态的多样性^[80]. 通过选择性靶向致病相关的一类神经元亚群可更高效地对特定的CNS疾病进行治疗. 神经元的主动靶向方法涉及利用配体对纳米颗粒表面进行修饰(表1).

表 1 表面修饰靶向神经元策略

Table 1 Surface modifications to enable neuron-specific targeting

表面修饰	原理	靶向区域	疾病类型	文献
RVG肽	识别γ-GABA受体或烟碱乙酰胆碱受体(nAChR)	神经元	PD、AD、嗜神经病毒感染等	[81~84]
Tet-1肽	与GT1B神经节苷脂结合	神经元	AD	[85,86]
FGL肽(EVYVVAENQQGSKA)	神经细胞黏附分子(neural cell adhesion molecule, NCAM)模拟肽, 与神经元中高表达的FGFR1c结合	海马的齿状回(dentate gyrus, DG)和海马角(cornu ammonis, CA)区域的胆碱能神经元	AD	[87]
多巴胺	与神经递质受体结合	多巴胺能神经元	PD	[88]
白蛋白	白蛋白受体	DA神经元	PD	[89]

经RVG肽修饰的纳米颗粒在体内外均显示出对神经元的选择靶向性,然而在病理条件下,不可避免地会被星形胶质细胞和小胶质细胞摄取^[90,91]。目前的表面修饰可将纳米颗粒递送至特定脑区(如DG、CA区)的神经元,但精确靶向神经元亚型仍具有挑战性。深入了解病理状态下受体表达的动态变化有助于提高递送的精准性。例如,成纤维细胞生长因子受体1(fibroblast growth factor receptors, FGFR1)在最易受AD病变影响脑区的胆碱能神经元中高度表达,经其配体FGL肽修饰的纳米递药系统通过多阶段靶向级联反应实现了精准的神经元亚群递送^[87]。同样,表达和受影响的神经元多巴胺能受体的特定亚型因疾病类型和脑区而异。

除了配体靶向策略之外,还可利用天然囊泡自身靶向特性进行神经元靶向。间充质干细胞外泌体修饰的纳米递药系统特异性归巢于脑部病理的炎症部位,并选择性被神经元细胞摄取^[92]。受损神经元中NCAM1的表达上调,人源神经干细胞纳米囊泡利用膜组分中的神经元间细胞黏附分子NCAM1以同型黏附的方式被神经元高效摄取^[93]。活动调节细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)在神经元中特异性表达,并通过外泌体途径实现神经元间的释放-再摄取^[94]。白细胞在神经炎症区域选择性积累,内含Arc蛋白的白细胞修饰eraEVs在到达脑内炎症区域后被神经元摄取^[95]。

外部物理刺激为在复杂的病理变化下对不同类型神经细胞进行时空调控提供了可能。磁神经调节具有非侵入性和深层组织刺激的优点,利用磁遗传学技术可选择性激活特定神经元类型的压力敏感离子通道蛋白1(piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1)离子通道,增强电信号以实现对不同神经元

类型的精准靶向^[96]。

2.3.2 小胶质细胞靶向

小胶质细胞是大脑中主要的常驻免疫细胞,对维持脑内微环境稳态起着至关重要的作用。小胶质细胞通过形态转变对神经退行性疾病产生重要影响^[97]。其中,M1型具有促炎作用,能够产生一氧化氮和活性氧等炎症介质;M2型则表现出抗炎性质,有助于炎症控制和组织修复。通过调节小胶质细胞从M1型向M2型的转变,是治疗神经退行性疾病的有效策略^[98]。

小胶质细胞具有天然的吞噬特性。为了进一步增强这种特性,尤其是在炎症及病理状态下提高小胶质细胞对纳米颗粒的摄取效率,一系列与小胶质细胞表面基团或受体特异性结合的配体被开发出来用于表面修饰(表2)。例如,经甘露糖修饰的纳米颗粒通过与M2型小胶质细胞表面高度表达的CD206受体结合,大量被缺血病灶的M2型小胶质细胞内化,缓解缺血性脑卒中后的神经炎症和脑损伤^[99]。

此外,通过调整纳米颗粒的组分可增强小胶质细胞对纳米颗粒的摄取效果。MG-LNP是在7种磷脂、阳离子脂质可调的处方中筛选出的兼顾安全性和靶向性的LNP,由DOPE(磷脂)、cKK-E12(阳离子脂质)制成。经腹腔注射或脑池内注射的MG-LNP均可在炎症状态下选择性靶向被激活的小胶质细胞,高效递送治疗性siRNA药物^[109]。一种由DSPE(磷脂)、胆固醇、聚赖氨酸和mPEG-PLGA等生物可降解材料制成的脂质聚合物混合纳米颗粒(LPNPs)可增强小胶质细胞的吞噬特性,在特定脑区实现对小胶质细胞的高选择性^[110,111]。未来研究可以扩大LNP文库,从中高通量筛选天生被小胶质细胞大量内化的纳米材料。

随着CNS疾病的进展,小胶质细胞具有高度的空

表 2 表面修饰靶向小胶质细胞策略

Table 2 Surface modifications to enable microglia-specific targeting

表面修饰	原理	靶向区域	疾病类型	文献
甘露糖基团	与甘露糖受体(CD206)结合	M2型小胶质细胞	脑卒中	[99]
MG1靶向肽(CHHSSAR)	噬菌体展示技术筛选出的归巢肽 ^[100]	M1型小胶质细胞	自闭症、神经性疼痛、神经炎症等	[101~103]
糖基两亲性大分子	结合清道夫受体	小胶质细胞	AD	[104]
CD11b抗体	CD11b表面受体	CD11b阳性小胶质细胞	神经性疼痛	[105]
LPS	TLR4受体	小胶质细胞	SCI	[106]
CTLA-4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白-4)	与CD86结合	M1型小胶质细胞	神经炎症	[107]
神经细胞膜的血管内皮黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)	$\alpha 4 \beta 1$ 整合素	小胶质细胞	PD	[108]

间和时间异质性. 控制小胶质细胞向有益表型演变是一种可行的神经相关疾病治疗策略^[112]. 纳米递药系统能够将药物递送至小胶质细胞, 从而改善疾病病理特征. 然而, 如何利用纳米递送系统实现对小胶质细胞的精准调控仍处于起步阶段^[113].

2.3.3 星形胶质细胞靶向

星形胶质细胞通过调节神经递质水平、BBB完整性以及对神经元损伤做出反应, 对于维持CNS稳态至关重要, 是神经系统疾病治疗的潜力靶点^[114]. 利用噬菌体技术筛选的A1星形胶质细胞靶向肽^[100,115], 经其修饰的纳米颗粒更多地被星形胶质细胞摄取而非其他神经细胞. 来源于疱疹病毒1型的膜活性肽gh625在体外可被星形胶质细胞摄取. 由于受到通讯串扰或距离过近的影响, 体内结果显示其也会被神经元摄取^[116]. 目前, 针对靶向星形胶质细胞的方法仍以病毒感染为主. 为了更好地靶向星形胶质细胞, 需要探索病理生理条件下受体和转运蛋白的差异表达, 从而对纳米递药系统进行功能化设计.

单细胞RNA测序和空间转录组学逐渐揭开大脑中各类细胞在分子层面的奥秘, 深入了解不同细胞类型如何促进特定大脑功能以及其在不同CNS疾病中所扮演的角色. 这些基础研究为纳米递药系统实现精准靶向脑内细胞亚群提供了理论支持, 用以设计针对“特定基因型”细胞的靶向纳米递药系统, 开启精准治疗新时代.

3 脑靶向纳米递药系统的脑内命运及其清除研究

目前的研究主要聚焦于提高药物在脑内的递送效率, 然而对于纳米递药系统进入大脑后的清除机制研究却相对匮乏. 某些纳米颗粒易在脑内蓄积, 进而引发神经毒性、炎症、氧化应激、自噬等毒副作用^[117,118]. 因此, 深入研究纳米递药系统在脑内的清除机制, 并探索控制其在大脑中命运的方法至关重要. 纳米药物在脑内的有效清除意味着在确保安全的同时允许使用更高剂量的药物.

纳米递药系统入脑后, 会通过4种代谢途径清除. 首先, 脑实质中存在多种代谢酶, 如氨基肽酶和透明质酸酶. PEG化透明质酸纳米载体经代谢酶相互作用在细胞外降解^[119]. 其次, BBB的外排转运蛋白如P-糖蛋白, LRP1等介导各种药物及病理物质从脑内清除. 与A β 一样, 金纳米簇可部分通过BBB的主动转运机制从

脑内清除^[120]. 第三, 纳米递药系统被神经元或胶质细胞摄取后经溶酶体降解或转运后外排至胞外环境. 糖肽修饰的聚合物纳米药物在入脑后可部分被小胶质细胞及神经元摄取^[121], 氧化铁纳米粒被脑内细胞内化后经溶酶体降解^[122]. 最后, 纳米递药系统流入脑脊液循环最终经淋巴系统外排. 脑胶质淋巴系统是一个由星形胶质细胞终足上水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)介导的促进脑脊液与组织液交换流动的系统, 是脑内清除代谢废物的重要途径. 纳米颗粒随组织液流动到达血管周围间隙, 最终进入血液循环或淋巴系统被清除. 神经元活动是脑脊液从大脑中清除废物的必要条件^[123]. 通过调节神经元活动影响脑脊液在间质系统中的流动, 可加速纳米颗粒的分布和清除效率. 金纳米簇被小胶质细胞摄取后将其转运至脑膜淋巴管或血管旁, 通过脑内淋巴系统从血管基底膜排至外周循环, 从大脑中清除^[120]. 同时, rHDL和PEG-PLA两种有机纳米粒通过血管旁胶质淋巴途径被快速清除, 其中80%的有机纳米粒通过脑胶质淋巴系统从脑内清除^[124]. 最新研究发现, 无机与有机纳米粒在脑内的清除途径存在显著差异^[125]. 与有机纳米粒不同, 无机纳米粒(如量子点和金纳米粒)抑制ERK1/2信号通路, 扰乱小胶质细胞外泌体的释放, 使其在小胶质细胞内积累, 无法外排. 利用ERK1/2激动剂可促进纳米粒通过小胶质细胞介导的血管旁运输和胶质淋巴系统高效清除, 改善纳米粒的脑内积累. 这些研究能够促进更多纳米药物的开发和临床安全转化, 提高其在CNS疾病中的应用前景.

4 常见的脑靶向纳米递药系统及其应用

现有的脑靶向纳米递药系统(drug delivery systems, DDSs)主要包含外泌体、脂蛋白纳米递药载体、细胞膜修饰DDS、LNP、聚合物DDS和无机DDS等. 目前仅有少数DDS进入临床试验阶段. 本节将针对脑靶向递送的机制及其在CNS疾病中的代表性应用, 对上述分类的DDSs展开讨论.

4.1 外泌体

外泌体作为一种大小为40~160 nm的细胞来源微小囊泡, 在脑疾病治疗方面展现出极大的潜力. 其能够穿透BBB、促进细胞间通讯, 并传递生长因子、微小RNA(microRNA, miRNA)、蛋白质等生物活性分子, 具有一定的神经保护作用. 选择不同来源的外泌体或者对其进行工程化改造, 可以使外泌体具有灵活可调

的靶向性。例如,英国牛津大学Matthew J. A. Wood课题组进行了首次概念验证,它们采用小鼠树突状细胞来源外泌体,通过电转方法外源装载靶向 β 位淀粉样蛋白前体蛋白切割酶1(β -site APP cleaving enzyme 1, BACE1)基因的siRNA,并且通过外泌体内源装载靶向分子RVG,实现了siRNA靶向递送至小鼠脑部,开创了外泌体工程化改造领域^[82]。

MSC外泌体具有天然的“炎症病灶”归巢特性,在多种神经系统疾病中实现了特异性富集^[92]。其中,脂肪间充质干细胞来源外泌体(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSC)相较于骨髓、胚胎来源的外泌体具有分布广泛、容易获得、成本低等优点,是临床研究中最常用的来源。目前,国际上首个ADSC-exos经鼻治疗AD的临床试验已经完成(NCT04388982),其用于治疗AD轻、中度患者的安全性和有效性均已得到验证,未来可选择 4×10^8 个外泌体颗粒的给药剂量进行下一步临床试验^[126]。经鼻入脑的ADSC-exos能够被神经元主动摄取,促进AD小鼠的神经元生长,改善其认知功能,且不会诱导关键器官的形态改变。通过蛋白组学分析,ADSC-exos内含脑啡肽酶、神经活酶等具有神经保护和促进轴突生长的蛋白质^[127]。神经干细胞来源外泌体通过减少氧化应激和炎症反应,促进干细胞生长,外泌体联合神经干细胞治疗相较神经干细胞单独治疗可将脑组织损伤从 $(14.32 \pm 3.52)\%$ 显著降低到 $(7.57 \pm 2.59)\%$ ^[128]。干细胞来源外泌体应用于缺血性脑卒中的临床I期试验(NCT06138210)正在进行中,以评估其安全性和初步疗效。

除了干细胞来源外泌体具有天然的脑靶向效率,对外泌体进行基因工程改造可增强对特定神经细胞的主动靶向效率。例如,eraEVs可跨BBB靶向脑内炎症区域,在体内将mRNA通过全身给药递送至病灶神经元中^[95]。将自噬诱导剂柯诺辛碱B封装在过表达淀粉样蛋白前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)结合蛋白Fe65的HT22来源外泌体可实现对APP过表达的神经元的特异性积累,对大脑等主要器官无明显毒性^[129]。一种与聚丙烯酸甲酯(PMA)结合的间充质干细胞外泌体提出“疾病微环境损伤细胞-病变线粒体”的多阶段靶向策略和“抑制恶化促进修复”的多阶段干预理念^[130],为PD治疗提供了新策略。

4.2 脂蛋白纳米递药载体

高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)作为

体内天然的纳米载体具有丰富的功能,尤其在脑内递药方面有着显著的优势。其载脂蛋白ApoE/ApoA-1能够与存在于BBB表面的各类受体结合,进而介导高密度脂蛋白通过受体介导的胞吞途径跨BBB转运入脑。天然的高密度脂蛋白需要从血清中提取获得,将载脂蛋白和LNP重组可在体外获得在生化特性与功能上与内源性高密度脂蛋白类似的重组高密度脂蛋白(reconstituted high density lipoprotein, rHDL)纳米载体,对脑内递药具有生物相容性好、BBB穿透能力强、体内半衰期长等优势。这种ApoE3重组的rHDL对A β 具有高结合亲和力,静脉注射1 h后,0.4%的rHDL蓄积在脑内。rHDL通过加速A β 清除,减少小胶质细胞活化,挽救AD小鼠的记忆缺陷^[131]。

同时,HDL还可以作为一种载体参与miRNA、蛋白质等物质的远距离靶向转移过程。因此,脑靶向以及参与物质递送过程这两个重要的生物学特征,使高密度脂蛋白成为针对脑内药物递送的优秀载体。脂蛋白纳米递药系统已用于递送多种类型药物,涵盖核酸、多肽药物、蛋白质治疗剂等。ApoE肽修饰的脂蛋白纳米系统可提高miR-124在PD中的递送效率,减少促炎细胞因子IL-6和IL-1 β 的表达,增加抗炎细胞因子IL-10的表达,恢复PD小鼠模型的肌肉力量和神经肌肉功能^[132]。包载ATF5 siRNA的ApoE-rHDL利用Ras激活引起的巨胞饮机制在胶质瘤中实现了高效富集,促进胶质母细胞瘤细胞凋亡^[133]。通过对给药组 and 对照组进行主要器官病理学检验,心脏、肝脏、脾脏、肺和肾脏均未发现组织学差异。持续给药8次后对血液样本和组织形态学进行检测,给药组和对照组均无显著差异,这些初步数据表明rHDL具有较好的安全性,其体内长期安全性尚需进一步评估。

蛋白质等大分子疗法在CNS疾病中已崭露头角。将蛋白质包载入rHDL的核心,利用透明质酸和鱼精蛋白模拟细胞外基质成分,能够模拟天然生理环境,避免蛋白质的构象及生物活性变化。这种受细胞基质启发的纳米递送平台包载过氧化氢酶,可改善TBI小鼠的空间学习记忆能力,并增强肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)小鼠的运动能力,将ALS小鼠的中位生存期延长了10天以上。基于rHDL的蛋白质药物递送有望在脑疾病治疗方面取得重大突破^[134]。

4.3 细胞膜修饰DDS

细胞膜修饰DDS继承了亲本细胞膜的固有特性,

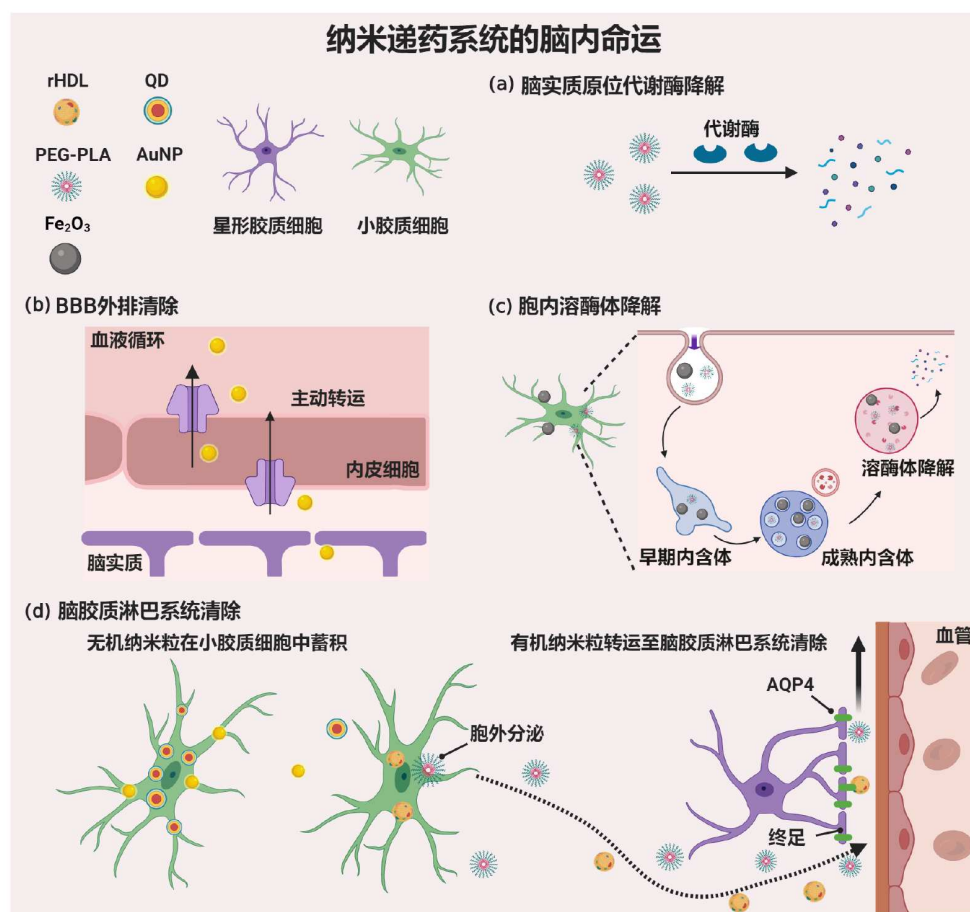


图2 纳米递药系统的脑内命运。(a) 代谢酶降解；(b) 血脑外排；(c) 被神经细胞摄取后经溶酶体途径降解；(d) 流入脑脊液循环最终经淋巴系统外排

Figure 2 Intracerebral fate of nanoparticles. (a) Extracellular degradation mediated by metabolizing enzymes; (b) brain-to-blood efflux; (c) captured by neural cells followed by intracellular degradation; (d) entering the CSF circulation and eventually being cleared via the lymphatic system

同时结合纳米颗粒的特性,能够逃避免疫清除,进而延长在循环中的半衰期。

细胞膜表面的蛋白和分子可诱导细胞膜修饰的DDS实现脑靶向。例如,巨噬细胞膜表面高表达整合素 $\alpha 4$ 、 $\beta 1$ 等,能够与肿瘤部位的VCAM-1相互作用,促使巨噬细胞膜修饰的DDS向神经胶质瘤迁移^[135]。血小板膜上与血管损伤黏附相关的蛋白,如血小板膜受体GPIb-IX-V、GPV 1等,具有血栓靶向性。利用点击化学和膜融合技术将载有IL-4的LNP与血小板膜融合,经静脉注射可实现药物在缺血性脑卒中病灶部位的富集^[136]。干细胞膜修饰的DDS可通过基质细胞衍生因子(stromal cell-derived factor, SDF)-1与CXC趋化因子受体(CXC chemokine receptor, CXCR)4构成的SDF-1-CXCR4轴递送至缺血性脑卒中区域,利用过表达CXCR4的干细胞膜修饰DDS递送抗中风药物格列本

脉,膜修饰DDS在脑部缺血区域的积累效率是游离DDS的2.7倍,可显著提高中风模型小鼠的生存率,梗死体积减少了58%^[137]。通过杂交膜技术,一种结合血小板膜和高表达CC趋化因子受体2(CC chemokine receptor 2, CCR2)细胞膜的DDS可将雷帕霉素精准递送到大脑炎症区域,靶向AD炎症病变区域^[138]。

细胞膜能够包裹多种研究成熟的DDS,赋予其病灶靶向能力,对其进行表面修饰可增强协同作用或通过级联反应提升对病灶部位及靶细胞的精准靶向。例如,RVG联合神经干细胞膜修饰DDS利用乙酰胆碱受体靶向与干细胞膜的天然脑归巢协同作用^[139],促进跨BBB和神经细胞靶向效率,激活星形胶质细胞和小胶质细胞中的ApoE表达,促进A β 的清除。这种DDS会经小鼠的粪便排出,具有一定生物相容性和可清除性。中性粒细胞通过细胞因子受体(CXCR2、CXCR4、CD11

抗原样家族成员b(CD11 antigen-like family member b, CD11b)、淋巴细胞功能相关抗原1(leukocyte function-associated antigen 1, LFA-1)和VLA-4等)检测炎症趋化因子的浓度并迁移到受损部位. SHp-NM@Edv/RCD利用中性粒细胞膜跨BBB并迁移到缺血性脑卒中病灶部位, 中风归巢肽将纳米颗粒定位至脑缺血再灌注损伤部位, 靶向效率相较于聚合物 β -环糊精(RCD)单用组提高了5.86倍. 聚合物RCD在ROS环境氧化, 释放依达拉奉, 抑制神经炎症, 减少90%的神经元凋亡^[140]. 这种多重级联靶向的DDS为缺血性卒中的精准治疗提供了良好方案.

然而, 细胞膜修饰DDS也面临一些问题, 如药物与细胞膜的分离以及细胞自然功能的破坏^[141]. 目前, 大规模生产技术尚不成熟, 临床转化面临较大挑战. 此外, 同种异体细胞来源带来的潜在免疫原性风险不可忽视, 应当格外重视安全性评价, 以最大限度地减少移植抗宿主反应.

4.4 脂质体

LNP是由磷脂和胆固醇组成的单或多层囊泡结构, 可包载多种亲水、疏水性药物. 未经修饰的LNP可通过胶质瘤周围受损的BBB被动进入大脑, 在儿童复发性高级别胶质瘤治疗中显示出初步疗效且安全性良好(NCT02861222). 然而, 这种被动靶向方式难以精准靶向胶质瘤细胞, 治疗效果相对局限.

对LNP进行表面修饰或脂质组分调控是实现其主动靶向的关键. 例如, 谷胱甘肽-聚乙二醇脂质体多柔比星(2B3-101)可靶向BBB上的谷胱甘肽转运蛋白, 临床前研究显示, 与聚乙二醇化多柔比星脂质体(Doxil®)相比, 谷胱甘肽修饰载体可将多柔比星的脑递送效率提高5倍, 并在临床I/II期试验(NCT01386580)中显示出良好的安全性和耐受性. 修饰T β 的LNP装载针对 α -突触核蛋白的单克隆抗体, 可经RMT跨BBB并被脑内皮细胞特异性摄取, 单克隆抗体在脑细胞内的积累提升7倍, 提高了神经元存活率, 改善了PD小鼠的运动功能^[142]. 在LNP中掺入神经递质衍生的脂质可通过主动转运跨BBB, 将反义寡核苷酸(antisense oligonucleotides, ASO)递送至大脑^[143]. MG-LNP通过对脂质成分和比例建库筛选, 可在炎症状态下选择性靶向被激活的小胶质细胞, 递送靶向PU.1基因的siRNA, 缓解AD小鼠中的神经炎症^[109].

LNP在血清环境中不可避免地吸附蛋白质等生物

大分子, 形成蛋白冠结构, 从而影响LNP在体内的循环时间, 降低疗效. 为了延长其体内循环时间, 可利用蛋白冠的机制, 在LNP表面修饰可与载脂蛋白结合的无毒短肽, 在血液循环中主动吸附目标载脂蛋白, 通过模拟脂蛋白功能跨BBB并靶向多形性胶质母细胞瘤^[9,144]. 这种化被动为主动的递送策略, 不仅能克服传统LNP的缺陷, 而且有着良好的转化前景.

4.5 聚合物DDS

聚合物DDS具有空心内核结构, 药物可通过物理吸附或化学键合的方式嵌入其中, 包封率较高. 根据来源不同, 聚合物DDS可分为天然聚合物(如葡聚糖、岩藻糖等)和合成聚合物(如聚(丙交酯-共-乙交酯)(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)、聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)和聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)), 二者各有独特的性质和优势.

天然聚合物DDS具有良好的生物相容性和生物降解性. 基于岩藻聚糖的纳米粒可与病理状态下高表达的P-选择素特异性结合, 以小窝蛋白介导的内吞作用穿过完整的BBB, 主动递送至肿瘤微环境中, 发挥抗肿瘤功效^[145]. 值得注意的是, 这种小窝蛋白介导的主动递送方法不影响NVU的完整性, 可在更安全的条件下进行药物治疗. 一种糖基化聚合物纳米粒可利用葡萄糖转运体1介导的转运机制将siRNA运送至大脑^[146], 并与神经细胞表面的半乳糖凝集素结合实现特异性积累. ROS响应性18 β -甘草次酸(GA)共轭二乙氨基乙烯(DEAE)-葡聚糖纳米颗粒(DGA)在氧化环境下断裂苯硼酸基团, 在病灶部位释放与葡聚糖共轭的18 β -甘草酸(GA), 最终被小胶质细胞摄取并抑制其激活, 延缓了卒中进展^[147].

合成聚合物在合成过程中可定制结构和化学特性, 以满足特定的应用需求, 如对药物的控释和靶向递送. 基于PLGA的纳米递药系统可跨BBB入脑, 通过调整表面涂层材料和纳米粒的密度可进一步提升入脑效率^[66]. 通过表面修饰配体可使聚合物通过RMT跨BBB. 4-[2-[[6-氨基-9-(N-乙基- β -d-呋喃糖胺基)-9H-2-嘌呤]氨基]乙基]苯丙氨酸盐具有独特的作用机制. 它能激活A2A腺苷受体, 暂时增加脑毛细血管内皮细胞之间的细胞间隙, 使更多纳米颗粒跨越BBB扩散入脑^[148]. 一种新型的聚合物锁定融合型脂质体(Plofsomes)将四臂聚乙二醇-邻位二酚(4-arm PEG-oDP)锚定到Angio-pep-2修饰的融合脂质体, 以保证在到达胶质母细胞瘤

病灶前维持稳定^[149]。肿瘤微环境中的过氧化氢(H_2O_2)可解锁Plofsomes表面的聚合物,恢复脂质体与胶质母细胞瘤细胞膜融合的能力,并将siRNA或CRISPR-Cas9 RNP复合物递送至肿瘤细胞胞质中。2-甲基丙烯酰氧基乙基磷酸胆碱单体和PLA交联剂可通过静电相互作用富集在神经生长因子(nerve growth factor, NGF)分子周围,形成聚合物薄层,这一特性可用于制备含有胆碱和乙酰胆碱类似物的纳米胶囊^[150]。静脉注射后,这种纳米胶囊能有效延长ALS小鼠的生存时间,延缓运动障碍发病时间,且在恒河猴模型中得到验证。在多次给药后,恒河猴各项生化指标未见明显异常,耐受性良好。目前,利用这种纳米胶囊治疗ALS患者的有效性和安全性临床II/III期研究正在招募中(NCT06391645)。

树枝状聚合物(PAMAM)比表面积大,在载药方面具有独特的优势,是目前脑靶向递送研究较多的聚合物DDS。通过调节其表面化学和涂层密度,PAMAM可主动透过BBB,并不受病理变化的影响^[66]。PAMAM分支接头多,易与靶向肽修饰,可通过RMT跨BBB,并在小胶质细胞中优先积累。经Angiopep-2肽修饰的普鲁士蓝(PB)共轭PAMAM树状大分子(PPA NPs)可被小胶质细胞摄取,调节小胶质细胞的线粒体自噬,清除活性氧,减少神经毒性A β 寡聚体的聚集,为AD治疗提供了一种新策略^[151]。

4.6 无机DDS

无机纳米药物递送系统是一类基于无机元素的纳米载体,具备尺寸小、比表面积高以及易于修饰等显著特点^[152],在CNS疾病的诊疗领域得到了广泛研究。

金纳米载体是在脑疾病领域进入临床试验较多的无机纳米粒。NU-0129是一种以金纳米颗粒为核心,与靶向神经胶质瘤细胞中抗凋亡因子BCL样12(BCL2-like 12, BCL2L12)的siRNA偶联形成的球形核酸纳米偶联物。在一项针对复发性胶质母细胞瘤患者的早期I期研究(NCT03020017)中,NU-0129在患者中耐受性良好。进一步对切除肿瘤后金含量进行分析,发现NU-0129在肿瘤中积累,并降低了BCL2L12蛋白的丰度,初步展现了抗胶质瘤效果^[153]。CNM-Au8是一种具有催化活性的金纳米晶体神经保护剂,可增强细胞内能量代谢并减少氧化应激。CNM-Au8能显著提高大脑中NAD⁺/NADH比率,改善大脑能量代谢,目前治疗PD和ALS患者的临床II期试验已经完成(NCT03815916、NCT04098406、NCT05299658)^[154]。虽然CNM-Au8治

疗ALS在主要和次要结局未显示统计学差异,但在一些探索性终点中获益明显,CNM-Au8使疾病进展速度显著降低,并改善了长期生存率^[155]。

介孔二氧化硅纳米颗粒(mesoporous silica nanoparticles, MSN)因其独特的结构和性质在脑部疾病治疗中展现出巨大潜力。MSN具有高度有序的介孔结构,这一结构为药物的包载提供了有利条件。药物可以被稳定地封装在介孔中,实现高效的负载和保护。同时,MSN的表面存在大量活性位点,易于进行功能化修饰。通过对其表面进行特定的修饰,可进一步增强脑靶向效率,提高药物在脑部的浓度。经辛基修饰的MSN(C8-MSN)可递送多西紫杉醇,这种修饰后的MSN可通过增强药物的靶向性和稳定性,能够有效地抑制耐药性胶质母细胞瘤的生长,将小鼠生存期延长50%^[156]。为了实现纳米材料规模化制备的目标,并解决配体修饰可能带来的稳定性和安全性问题,研究人员研发出了一种无配体的聚乙二醇化的MSN变体(RMSN25PEG-TA)。该变体尺寸为25 nm,带有少量正电荷,与血浆蛋白结合,从而跨越BBB,与游离药物组相比,经MSN变体包载的多柔比星在脑内的富集量增加了6倍,将自发脑肿瘤模型小鼠的生存率提高了28%^[157]。

此外,基于金属元素的药物递送系统能够对特定信号做出响应,在脑部疾病的诊疗中具有很大潜力。AGuIX纳米颗粒是一种基于钆的高效辐射增敏剂,能够通过放射增敏策略与化疗联合应用于多发性脑转移瘤的治疗(NCT03818386)。NanoTherm®是一种氨基硅烷涂层的Fe₃O₄超顺磁性纳米颗粒,作为放射治疗的辅助疗法用于治疗胶质母细胞瘤。目前NanoTherm®已被欧盟批准,但从实际应用的角度来看,磁热疗需要专用设备,在一定程度上限制了该技术的便捷性。此外,由于铁在局部的浓度过高,使得病灶部位在磁共振成像时会产生伪影^[158],为后续的诊疗带来了潜在风险与挑战。

目前鲜有用于治疗脑部疾病的纳米药物获批上市,已上市的纳米药物主要集中在肿瘤治疗领域。其中,LNP是临床转化推进最成功的纳米药物类型。两性霉素B脂质体已在临床上用于治疗人类免疫缺陷病毒相关隐球菌性脑膜炎。联合氟胞嘧啶和氟康唑口服的治疗方案与世界卫生组织(World Health Organization, WHO)推荐的标准治疗方案相比具有非劣效性,且不良事件显著减少^[159]。

当前,处于临床试验阶段的脑靶向递药系统尚处于早期阶段(以临床I/II期为主,见表3),针对胶质瘤的

表 3 处于临床试验阶段的纳米递送药物用于治疗脑疾病

Table 3 Clinical trials of brain-targeting nano-based drug delivery systems in various brain diseases

应用	药品名称	载体类型	入脑机制	治疗作用	给药途径	临床阶段	临床试验
AD	同种异体脂肪间充质干细胞(MSCs-Exos)	外泌体	嗅神经通路入脑	清除A β 或tau蛋白	经鼻	临床I/II期	NCT04388982
	APH-1105	纳米颗粒	经鼻入脑	α -分泌酶将A β 前体蛋白裂解成更易溶解的产物, 从而在脑内清除	经鼻	临床II期	NCT03806478
	纳米锂(NP03)	无机纳米粒	清道夫受体B1介导	减少A β 沉积	颞颊沟滴液给药	临床II期	NCT05423522
PD	CNM-Au8	纳米晶金	吸附载脂蛋白, LDLR, LRP-1介导	促进NADH转化为NAD ⁺ , 增加ATP产生, 增强细胞内能量代谢并减少氧化应激	口服	临床II期	NCT03815916
ALS	CNM-Au8	纳米晶金	吸附载脂蛋白, LDLR, LRP-1介导	促进NADH转化为NAD ⁺ , 增加ATP供能, 增强细胞内能量代谢并减少氧化应激	口服	临床II期	NCT04098406 NCT05299658 NCT03993171 NCT03843710
	2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱纳米胶囊包封的神经生长因子	基于聚合物的纳米胶囊	血管内皮细胞的nAChR和胆碱转运蛋白介导	NGF促进神经保护和组织损伤修复	静脉注射	临床II/III期	NCT06391645
急性缺血性脑卒中	GD-iExo-003	外泌体	具有跨BBB的天生能力	外泌体携带miRNA具有神经保护功效	注射	临床I期	NCT06138210
	富含miR-124的同种异体间充质干细胞来源的外泌体	外泌体	具有跨BBB的天生能力	外泌体携带miRNA减轻脑损伤	立体定位注射	临床I/II期	NCT03384433
	AB126	神经衍生外泌体	具有跨BBB的天生能力	调节CNS炎症小体	静脉注射	IND	
癫痫	ABI-009	白蛋白结合纳米颗粒	非主动靶向	抑制mTOR通路, 减少癫痫发作	静脉注射	临床I期	NCT03646240
肿瘤性脑膜炎	DepoCyte®	LNP	鞘内注射, 避开BBB	抑制细胞DNA合成, 抑制肿瘤细胞增殖, 脂质体包裹后延长脑脊液中半衰期达82.4小时, 患者完全缓解率达41%	鞘内注射	临床I期	NCT00854867
隐球菌性脑膜炎	两性霉素B脂质体	LNP	非主动靶向	与真菌细胞膜上的固醇结合, 损伤真菌细胞	静脉注射	临床III期	ISRCT-N72509687
隐球菌性脑膜炎	两性霉素B脂质体	LNP	鞘内注射, 避开BBB	与真菌细胞膜上的固醇结合, 损伤真菌细胞	鞘内注射	临床IV期	NCT02686853
多发性脑转移瘤	AGuIX®	基于钆螯合的聚硅氧烷基纳米颗粒	X射线照射引导	增强放疗效果	静脉注射联合全脑放疗	临床I/II期	NCT03818386 NCT02820454
复发性胶质母细胞瘤	RNA-脂质颗粒	LNP	未阐明	激活细胞内病原体识别受体, 重编程肿瘤微环境, 提高生存率	静脉注射	临床I期	NCT06389591
	ABI-009	白蛋白结合纳米颗粒	胶质瘤区域BBB部分受损, 胶质瘤高表达的白蛋白结合蛋白介导	抑制mTOR磷酸化-S6, 抑制肿瘤生长	静脉注射	临床II期	NCT03463265
	EGFR(V)-EDV-Dox	细菌衍生的纳米细胞	靶向肿瘤表面的表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 高渗透长滞留效应, 巨胞饮作用	极化M1巨噬细胞, 激活NK细胞, 产生Th1细胞因子反应, 抗肿瘤	静脉注射	临床I期	NCT02766699
	纳米脂质体 CPT-11	LNP	BBB受损	抑制拓扑异构酶I, 抗肿瘤	静脉注射	临床I期	NCT00734682
	SGT-53	LNP	单链抗体片段(TfRscFv)靶向TfR跨BBB	编码野生型p53 DNA的质粒, 促进DNA修复, 抗肿瘤	静脉注射	临床II期	NCT02340156

(续表3)

应用	药品名称	载体类型	入脑机制	治疗作用	给药途径	临床阶段	临床试验
胶质母细胞瘤	AGuIX	基于钆螯合的聚硅氧烷基纳米颗粒	X射线照射引导	放疗联合替莫唑胺治疗, 延长生存期	静脉注射联合放疗	临床I/II期	NCT04881032
	C225-ILs-Dox	聚乙二醇化脂质体多柔比星	受损的BBB, 西妥昔单抗靶向肿瘤表面EGFR	多柔比星抑制肿瘤细胞DNA复制, 抑制脑肿瘤生长	静脉注射	临床I/II期	NCT03603379
复发性胶质母细胞瘤或胶质肉瘤	NU-0129	具有表面核酸的金纳米粒	渗透进入BBB和血肿瘤屏障	抑制患者胶质瘤中基因BCL2L12的表达	静脉注射	临床I期	NCT03020017
复发性恶性神经胶质瘤	2B3-101	聚乙二醇脂质体	靶向BBB上的谷胱甘肽转运蛋白	多柔比星抑制肿瘤细胞DNA复制, 抑制脑肿瘤生长	静脉注射	临床I/II期	NCT01386580
复发性恶性神经胶质瘤(儿童)	Myocet®	多柔比星脂质体	BBB受损	多柔比星抑制肿瘤细胞DNA复制, 抑制脑肿瘤生长	静脉注射	临床I期	NCT02861222
复发性高级别胶质瘤	脂质体-伊立替康	LNP	辅助CED	抑制拓扑异构酶I, 抗肿瘤	利用CED直接输注到肿瘤	临床I期	NCT02022644
儿童弥漫性中线神经胶质瘤	MTX110	水溶性Panobinostat纳米颗粒制剂	辅助CED	抑制组蛋白脱乙酰酶, 抗肿瘤	利用CED直接输注到肿瘤	临床I期	NCT04264143
多形性胶质母细胞瘤	NanoTherm	氧化铁纳米颗粒	磁场引导	磁热疗法向周围组织释放的热量, 损伤肿瘤细胞	静脉注射	欧盟CE认证批准	NCT06271421

纳米药物数量相对较多。其中不乏DepoCyte®(LNP)、AGuIX®(基于钆螯合的聚硅氧烷基纳米颗粒)等已经上市的药物。在临床试验中, 这些药物的安全性评估构成了核心研究要点, 需要进行全面且长远的监测。例如, AGuIX®纳米粒与全脑放疗联合治疗已确定在最高剂量100 mg/kg时未观察到剂量限制毒性。然而, 临床试验中(NCT02820454)出现4例与AGuIX相关的不良事件。这些不良事件归结为辐射的延迟效应导致, 且实验药物可能会增强延迟效应。这表明在后续研究和临床试验中, 需要更加密切地监测与试验药物相关的潜在不良影响, 及对患者长期健康状况的影响^[160]。

脑靶向纳米递药系统的临床研究尚有漫长的征程。尤其针对AD等CNS疾病, 目前的诊疗手段较为有限, 临床需求极为迫切。希望在未来能有更多针对非肿瘤脑部疾病的纳米药物进入临床试验, 以满足广大患者的需求, 为治疗各种脑部疾病提供更为丰富有效的选择。

5 总结与展望

脑靶向纳米药物系统在治疗CNS疾病方面具有广阔前景。本文系统阐述了多种途径穿越BBB的递送策略, 其中涵盖利用BBB上受体介导的转胞吞途径、借助外界物理刺激打开BBB以及探索通过外周途径入脑的可能性。为进一步提升治疗的精确度和

疗效, 针对脑内特定病灶以及特定细胞亚群的研究也在不断探索和突破。通过深入了解不同脑内细胞类型的分布、差异化特性及其在促进特定脑功能和神经病理进程中的作用, 可以精细化设计纳米药物, 实现精准靶向递送, 进而推动多模式治疗和个性化医学的发展。纳米递药系统的生物相容性和安全性是临床转化需要满足的关键标准。因此, 本文也对纳米药物在脑内的清除机制进行了探讨, 以便设计安全高效入脑、可调控精准靶向且可代谢清除的纳米递药系统。

未来, 脑靶向纳米药物的研究应重点关注以下几个具有潜在价值的方向: (1) 在脑靶向递送过程中, 需要系统性地探究跨血脑屏障转运、病灶组织靶向、特定细胞亚群识别以及脑内清除等关键环节。开发实时动态示踪纳米载体的精准方法具有重要意义。同时, 充分整合单细胞RNA测序与空间转录组学、空间蛋白组学等前沿技术, 深入解析正常脑组织的结构-功能关系, 全面剖析不同病理状态下病灶的特征, 助力挖掘新的靶向递送突破点。系统解析纳米载体的体内行为, 设计具有特异性识别能力和精准药物释放功能的新型纳米递药系统, 推进更高效、更安全的脑靶向递药载体的研发。(2) 在纳米载体的设计与验证环节, 深度整合人工智能技术, 运用机器学习算法挖掘处方组成、结构特征、蛋白冠形成等关键实验参数, 建立其与功能属

性的关联模型,为定制化纳米递药系统的开发提供理论指导。此外,利用脑类器官等新型体外模型构建能够高度模拟脑组织生理及病理微环境的实验平台,为纳米递药系统的药效评估与安全性筛查提供可靠依据,有助于深入阐明纳米载体及其携带药物在脑内的分布规律和作用机制。(3)在临床转化研究中,纳米载体的安全性评估至关重要。需要深入研究纳米载体本身及其降解产物所诱导的潜在毒性效应,重点关注氧化应激反应、炎症因子激活以及线粒体功能紊乱等关键生物学过程。基于这些研究发现,通过优化纳米材料的物理化学特性(包括精确调控粒径大小、形貌特征、表面电位和亲疏水性等参数),改进材料的分子组成、内部结构和表面修饰策略,以确保纳米材料在脑内递药的安全性。

当前,尽管在脑靶向递送的关键环节机理研究、纳米载体的精准设计与验证以及开展系统全面的安全性验证等方面仍存在诸多难题亟待攻克,但随着基因治疗等创新疗法的快速发展,精准递送系统必将为神经系统疾病的治疗策略带来革新性突破。这要求我们必须针对性地突破现有技术局限,基于不同类型脑部疾病的病理特征与治疗需求,开展科学系统的应用场景设计与优化。在脑靶向药物递送领域所面临的挑战与机遇中,通过多学科交叉融合与协同创新,可加速推进CNS治疗药物及其纳米递送平台向临床试验阶段过渡。通过临床研究积累大规模、高质量的实证数据,为脑靶向纳米药物的临床转化应用提供扎实的科学依据,最终达到降低患者治疗负担、显著改善预后及提升生活质量的治疗目标。

参考文献

- 1 Banks W A. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, 15: 275–292
- 2 Han L, Jiang C. Evolution of blood-brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain-targeting drug delivery strategies. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11: 2306–2325
- 3 Cater R J, Mukherjee D, Gil-Iturbe E, et al. Structural and molecular basis of choline uptake into the brain by FLVCR2. *Nature*, 2024, 629: 704–709
- 4 Johnsen K B, Moos T. Revisiting nanoparticle technology for blood-brain barrier transport: unfolding at the endothelial gate improves the fate of transferrin receptor-targeted liposomes. *J Control Release*, 2016, 222: 32–46
- 5 Wang L, Zhang B, Yang X, et al. Targeted alleviation of ischemic stroke reperfusion via atorvastatin-ferritin Gd-layered double hydroxide. *Bioactive Mater*, 2023, 20: 126–136
- 6 Mojarad-Jabali S, Farshbaf M, Hemmati S, et al. Comparison of three synthetic transferrin mimetic small peptides to promote the blood-brain barrier penetration of vincristine liposomes for improved glioma targeted therapy. *Int J Pharm*, 2022, 613: 121395
- 7 Liu L, Ma Z, Han Q, et al. Myricetin oligomer triggers multi-receptor mediated penetration and autophagic restoration of blood-brain barrier for ischemic stroke treatment. *ACS Nano*, 2024, 18: 9895–9916
- 8 Kang T, Jiang M, Jiang D, et al. Enhancing glioblastoma-specific penetration by functionalization of nanoparticles with an iron-mimic peptide targeting transferrin/transferrin receptor complex. *Mol Pharm*, 2015, 12: 2947–2961
- 9 Zhang Z A, Xin X, Liu C, et al. Novel brain-targeted nanomicelles for anti-glioma therapy mediated by the ApoE-enriched protein corona in vivo. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 453
- 10 Zhu Z, Zhai Y, Hao Y, et al. Specific anti-glioma targeted-delivery strategy of engineered small extracellular vesicles dual-functionalised by Angiopep-2 and TAT peptides. *J Extracell Vesicle*, 2022, 11: e12255
- 11 Li J, Yang J, Jiang S, et al. Targeted reprogramming of tumor-associated macrophages for overcoming glioblastoma resistance to chemotherapy and immunotherapy. *Biomaterials*, 2024, 311: 122708
- 12 Ulbrich K, Knobloch T, Kreuter J. Targeting the insulin receptor: nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier (BBB). *J Drug Targeting*, 2011, 19: 125–132
- 13 Kuo Y C, Ko H F. Targeting delivery of saquinavir to the brain using 83-14 monoclonal antibody-grafted solid lipid nanoparticles. *Biomaterials*, 2013, 34: 4818–4830
- 14 Li X, Zhang Y, Wang Y, et al. A blood-brain barrier crossing peptide. *Sci China Mater*, 2023, 66: 3327–3336
- 15 Hoshino A, Costa-Silva B, Shen T L, et al. Tumour exosome integrins determine organotropic metastasis. *Nature*, 2015, 527: 329–335
- 16 Haarmann A, Nowak E, Deiß A, et al. Soluble VCAM-1 impairs human brain endothelial barrier integrity via integrin α -4-transduced outside-in signalling. *Acta Neuropathol*, 2015, 129: 639–652

- 17 Liang H B, Chen X, Zhao R, et al. Simultaneous ischemic regions targeting and BBB crossing strategy to harness extracellular vesicles for therapeutic delivery in ischemic stroke. *J Control Release*, 2024, 365: 1037–1057
- 18 Li Z, Lu J, Tang B, et al. Triple branched RGD modification on liposomes: a prospective strategy to enhance the glioma targeting efficiency. *Bioorg Med Chem*, 2022, 60: 116704
- 19 Mo J, Chen X, Li M, et al. Upconversion nanoparticle-based cell membrane-coated cRGD peptide bioorthogonally labeled nanoplatfrom for glioblastoma treatment. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 49454–49470
- 20 Whiteley A E, Ma D, Wang L, et al. Breast cancer exploits neural signaling pathways for bone-to-meninges metastasis. *Science*, 2024, 384: eadh5548
- 21 Tang T, Valenzuela A, Petit F, et al. *In vivo* MRI of functionalized iron oxide nanoparticles for brain inflammation. *Contrast Media Mol Imag*, 2018, 2018: 1–10
- 22 Zhang J Y, Xia C, Wang H F, et al. Recent advances in electrocatalytic oxygen reduction for on-site hydrogen peroxide synthesis in acidic media. *J Energy Chem*, 2022, 67: 432–450
- 23 Shi X, Xu P, Cao C, et al. PET/NIR-II fluorescence imaging and image-guided surgery of glioblastoma using a folate receptor α -targeted dual-modal nanoprobe. *Eur J Nucl Med Mol Imag*, 2022, 49: 4325–4337
- 24 Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliver Rev*, 2020, 165-166: 1–14
- 25 Gould I G, Tsai P, Kleinfeld D, et al. The capillary bed offers the largest hemodynamic resistance to the cortical blood supply. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37: 52–68
- 26 Zhang Q, Song Q, Yu R, et al. Nano-brake halts mitochondrial dysfunction cascade to alleviate neuropathology and rescue Alzheimer's cognitive deficits. *Adv Sci*, 2023, 10: e2204596
- 27 Lu Y, Guo Z, Zhang Y, et al. Microenvironment remodeling micelles for Alzheimer's disease therapy by early modulation of activated microglia. *Adv Sci*, 2019, 6: 1801586
- 28 Liu P, Zhang T, Chen Q, et al. Biomimetic dendrimer-peptide conjugates for early multi-target therapy of Alzheimer's disease by inflammatory microenvironment modulation. *Adv Mater*, 2021, 33: e2100746
- 29 Zhang Q, Song Q, Gu X, et al. Multifunctional nanostructure RAP-RL rescues Alzheimer's cognitive deficits through remodeling the neurovascular unit. *Adv Sci*, 2021, 8: 2001918
- 30 Tang C, Jia F, Wu M, et al. Elastase-targeting biomimic nanoplatfrom for neurovascular remodeling by inhibiting NETosis mediated AIM2 inflammasome activation in ischemic stroke. *J Control Release*, 2024, 375: 404–421
- 31 Lu H, Li S, Dai D, et al. Enhanced treatment of cerebral ischemia-Reperfusion injury by intelligent nanocarriers through the regulation of neurovascular units. *Acta BioMater*, 2022, 147: 314–326
- 32 Rezaei A R, Ranjan M, D'Haese P F, et al. Noninvasive hippocampal blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease with focused ultrasound. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 9180–9182
- 33 Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 278ra233
- 34 Wang J, Li Z, Pan M, et al. Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: an effective drug delivery system for theranostics of brain diseases. *Adv Drug Deliver Rev*, 2022, 190: 114539
- 35 Guo Y, Lee H, Fang Z, et al. Single-cell analysis reveals effective siRNA delivery in brain tumors with microbubble-enhanced ultrasound and cationic nanoparticles. *Sci Adv*, 2021, 7: eabf7390
- 36 He X, Peng Y, Huang S, et al. Blood brain barrier-crossing delivery of felodipine nanodrug ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Adv Sci*, 2024, 11: e2401731
- 37 Kim T, Kim H J, Choi W, et al. Deep brain stimulation by blood-brain-barrier-crossing piezoelectric nanoparticles generating current and nitric oxide under focused ultrasound. *Nat Biomed Eng*, 2023, 7: 149–163
- 38 Rezaei A R, D'Haese P F, Finomore V, et al. Ultrasound blood-brain barrier opening and aducanumab in Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2024, 390: 55–62
- 39 Nordling-David M M, Yaffe R, Guez D, et al. Liposomal temozolomide drug delivery using convection enhanced delivery. *J Control Release*, 2017, 261: 138–146
- 40 Mueller S, Kline C, Stoller S, et al. PNOC015: Repeated convection-enhanced delivery of MTX110 (aqueous panobinostat) in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma. *Neuro-Oncology*, 2023, 25: 2074–2086
- 41 Li X, Vemireddy V, Cai Q, et al. Reversibly modulating the blood-brain barrier by laser stimulation of molecular-targeted nanoparticles. *Nano Lett*, 2021, 21: 9805–9815
- 42 Cai Q, Li X, Xiong H, et al. Optical blood-brain-tumor barrier modulation expands therapeutic options for glioblastoma treatment. *Nat Commun*, 2023, 14: 4934

- 43 Chen J, Yuan M, Madison C A, et al. Blood-brain barrier crossing using magnetic stimulated nanoparticles. *J Control Release*, 2022, 345: 557–571
- 44 Gupta R, Chauhan A, Kaur T, et al. Transmigration of magnetite nanoparticles across the blood–brain barrier in a rodent model: influence of external and alternating magnetic fields. *Nanoscale*, 2022, 14: 17589–17606
- 45 Zhang Y, Zhou C, Bai C L. Progress on nanorobots for targeted drug delivery systems (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2022, 67: 948–958 [张莹, 周辰, 白春礼. 纳米机器人在靶向药物递送系统中的研究进展. *科学通报*, 2022, 67: 948–958]
- 46 Todd N, Angolano C, Ferran C, et al. Secondary effects on brain physiology caused by focused ultrasound-mediated disruption of the blood–brain barrier. *J Control Release*, 2020, 324: 450–459
- 47 Han S, Wang J T W, Yavuz E, et al. Spatiotemporal tracking of gold nanorods after intranasal administration for brain targeting. *J Control Release*, 2023, 357: 606–619
- 48 Chen Y, Zhang C, Huang Y, et al. Intranasal drug delivery: the interaction between nanoparticles and the nose-to-brain pathway. *Adv Drug Deliver Rev*, 2024, 207: 115196
- 49 Gaikwad S, Puangmalai N, Sonawane M, et al. Nasal tau immunotherapy clears intracellular tau pathology and improves cognitive functions in aged tauopathy mice. *Sci Transl Med*, 2024, 16: eadj5958
- 50 Shrewsbury S B, Hocevar-Trnka J, Satterly K H, et al. The SNAP 101 double-blind, placebo/active-controlled, safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic study of INP105 (nasal olanzapine) in healthy adults. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81: 19m13086
- 51 Teng Z, Yang J, Chen X, et al. Intranasal morphology transformation nanomedicines for long-term intervention of allergic rhinitis. *ACS Nano*, 2023, 17: 25322–25334
- 52 Ruan S, Li J, Ruan H, et al. Microneedle-mediated nose-to-brain drug delivery for improved Alzheimer’s disease treatment. *J Control Release*, 2024, 366: 712–731
- 53 Huang M, Zheng M, Song Q, et al. Comparative proteomics inspired self-stimulated release hydrogel reinforces the therapeutic effects of MSC-EVs on Alzheimer’s disease. *Adv Mater*, 2024, 36: e2311420
- 54 Hartwell B L, Melo M B, Xiao P, et al. Intranasal vaccination with lipid-conjugated immunogens promotes antigen transmucosal uptake to drive mucosal and systemic immunity. *Sci Transl Med*, 2022, 14: eabn1413
- 55 Cui X, Bao L, Wang X, et al. The nano–intestine interaction: understanding the location-oriented effects of engineered nanomaterials in the intestine. *Small*, 2020, 16: e1907665
- 56 Miao Y, Chen K, Chen C, et al. A noninvasive gut-to-brain oral drug delivery system for treating brain tumors. *Adv Mater*, 2021, 33: e2100701
- 57 Wang X, Cui X, Wu J, et al. Peripheral nerves directly mediate the transneuronal translocation of silver nanomaterials from the gut to central nervous system. *Sci Adv*, 2023, 9: eadg2252
- 58 Akombaetwa N, Ilangala A B, Thom L, et al. Current advances in lipid nanosystems intended for topical and transdermal drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 2023, 15: 656
- 59 Li B, Lu G, Liu W, et al. Formulation and evaluation of PLGA nanoparticulate-based microneedle system for potential treatment of neurological diseases. *IJN*, 2023, 18: 3745–3760
- 60 Louveau A, Smirnov I, Keyes T J, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*, 2015, 523: 337–341
- 61 Zhao P, Le Z, Liu L, et al. Therapeutic delivery to the brain via the lymphatic vasculature. *Nano Lett*, 2020, 20: 5415–5420
- 62 Dityatev A, Schachner M, Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11: 735–746
- 63 Zhang S, Yang H, Zhao Y, et al. Research progress on the nanodrug mediated regulation of tumor fibroblast-like cells for tumor therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4373–4382 [张淑慧, 阳卉茹, 赵颖, 等. 基于纳米药物调控肿瘤成纤维样细胞用于肿瘤治疗的研究进展. *科学通报*, 2023, 68: 4373–4382]
- 64 Glass C K, Saijo K, Winner B, et al. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell*, 2010, 140: 918–934
- 65 Bony B A, Tarudji A W, Miller H A, et al. Claudin-1-targeted nanoparticles for delivery to aging-induced alterations in the blood–brain barrier. *ACS Nano*, 2021, 15: 18520–18531
- 66 Li W, Qiu J, Li X L, et al. BBB pathophysiology-independent delivery of siRNA in traumatic brain injury. *Sci Adv*, 2021, 7: eabd6889
- 67 Praça C, Rai A, Santos T, et al. A nanoformulation for the preferential accumulation in adult neurogenic niches. *J Control Release*, 2018, 284: 57–72
- 68 Hour F Q, Moghadam A J, Shakeri-Zadeh A, et al. Magnetic targeted delivery of the SPIONs-labeled mesenchymal stem cells derived from human Wharton’s jelly in Alzheimer’s rat models. *J Control Release*, 2020, 321: 430–441
- 69 Zhang Y, Yang D, Nie J, et al. Transcranial nongenetic neuromodulation via bioinspired vesicle-enabled precise NIR-II optical stimulation. *Adv Mater*, 2023, 35: e2208601
- 70 Song J, Yang G, Song Y, et al. Neutrophil hitchhiking biomimetic nanozymes prime neuroprotective effects of ischemic stroke in a tailored

- “burning the bridges” manner. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2315275
- 71 Zhang X, Huang X, Hang D, et al. Targeting pyroptosis with nanoparticles to alleviate neuroinflammatory for preventing secondary damage following traumatic brain injury. *Sci Adv*, 2024, 10: eadj4260
- 72 Dong W, Fekete A, Chen X, et al. A designer peptide against the EAG2-Kv β 2 potassium channel targets the interaction of cancer cells and neurons to treat glioblastoma. *Nat Canc*, 2023, 4: 1418–1436
- 73 Yang X Y, Nie W M, Zhang Z H, et al. Microparticle-based drug delivery systems and their applications in disease treatment (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2024, 69: 1777–1793 [杨心远, 聂卫敏, 张倬豪, 等. 微球递药系统的开发及其疾病治疗应用. *科学通报*, 2024, 69: 1777–1793]
- 74 Wang H, Chao Y, Zhao H, et al. Smart nanomedicine to enable crossing blood–brain barrier delivery of checkpoint blockade antibody for immunotherapy of glioma. *ACS Nano*, 2022, 16: 664–674
- 75 Zhang H, Liu T, Sun Y, et al. Carbon-spaced tandem-disulfide bond bridge design addresses limitations of homodimer prodrug nanoassemblies: enhancing both stability and activatability. *J Am Chem Soc*, 2024, 146: 22675–22688
- 76 Yuan X, Jia Z, Li J, et al. A diselenide bond-containing ROS-responsive ruthenium nanoplatfrom delivers nerve growth factor for Alzheimer’s disease management by repairing and promoting neuron regeneration. *J Mater Chem B*, 2021, 9: 7835–7847
- 77 Chen L, Song Q, Chen Y, et al. Tailored reconstituted lipoprotein for site-specific and mitochondria-targeted cyclosporine a delivery to treat traumatic brain injury. *ACS Nano*, 2020, 14: 6636–6648
- 78 Zhou Q, Shao S, Wang J, et al. Enzyme-activatable polymer–drug conjugate augments tumour penetration and treatment efficacy. *Nat Nanotechnol*, 2019, 14: 799–809
- 79 Huang Q, Jiang C, Xia X, et al. Pathological BBB crossing melanin-like nanoparticles as metal-ion chelators and neuroinflammation regulators against Alzheimer’s disease. *Research*, 2023, 6: 0180
- 80 Wei Y, Nandi A, Jia X, et al. Associations between *in vitro*, *in vivo* and *in silico* cell classes in mouse primary visual cortex. *Nat Commun*, 2023, 14: 2344
- 81 You L, Wang J, Liu T, et al. Targeted brain delivery of rabies virus glycoprotein 29-modified deferoxamine-loaded nanoparticles reverses functional deficits in Parkinsonian mice. *ACS Nano*, 2018, 12: 4123–4139
- 82 Alvarez-Erviti L, Seow Y, Yin H F, et al. Delivery of siRNA to the mouse brain by systemic injection of targeted exosomes. *Nat Biotechnol*, 2011, 29: 341–345
- 83 Ouyang Q, Liu K, Zhu Q, et al. Brain-penetration and neuron-targeting DNA nanoflowers co-delivering miR-124 and rutin for synergistic therapy of Alzheimer’s disease. *Small*, 2022, 18: e2107534
- 84 Ren M, Zhou Y, Tu T, et al. RVG peptide-functionalized favipiravir nanoparticle delivery system facilitates antiviral therapy of neurotropic virus infection in a mouse model. *Int J Mol Sci*, 2023, 24: 5851
- 85 Wang P, Zheng X, Guo Q, et al. Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer’s disease. *J Control Release*, 2018, 279: 220–233
- 86 Guo Q, Xu S, Yang P, et al. A dual-ligand fusion peptide improves the brain-neuron targeting of nanocarriers in Alzheimer’s disease mice. *J Control Release*, 2020, 320: 347–362
- 87 Qian K, Bao X, Li Y, et al. Cholinergic neuron targeting nanosystem delivering hybrid peptide for combinatorial mitochondrial therapy in Alzheimer’s disease. *ACS Nano*, 2022, 16: 11455–11472
- 88 Zhang H, Jiang Y, Zhao S, et al. Selective neuronal targeting, protection and signaling network analysis via dopamine-mediated mesoporous silica nanoparticles. *MedChemComm*, 2015, 6: 1117–1129
- 89 Xu K, Huang P, Wu Y, et al. Engineered selenium/human serum albumin nanoparticles for efficient targeted treatment of Parkinson’s disease via oral gavage. *ACS Nano*, 2023, 17: 19961–19980
- 90 Fontana I C, Kumar A, Nordberg A. The role of astrocytic $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19: 278–288
- 91 Hoogland I C M, Yik J, Westhoff D, et al. Microglial cell response in $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor-deficient mice after systemic infection with *Escherichia coli*. *J Neuroinflamm*, 2022, 19: 94
- 92 Perets N, Betzer O, Shapira R, et al. Golden exosomes selectively target brain pathologies in neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. *Nano Lett*, 2019, 19: 3422–3431
- 93 Zinger A, Cvetkovic C, Sushnitha M, et al. Humanized biomimetic nanovesicles for neuron targeting. *Adv Sci*, 2021, 8: e2101437
- 94 Pastuzyn E D, Day C E, Kearns R B, et al. The neuronal gene arc encodes a repurposed retrotransposon gag protein that mediates intercellular RNA transfer. *Cell*, 2018, 173: 275
- 95 Gu W, Luozhong S, Cai S, et al. Extracellular vesicles incorporating retrovirus-like capsids for the enhanced packaging and systemic delivery of mRNA into neurons. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8: 415–426
- 96 Choi S H, Shin J, Park C, et al. *In vivo* magnetogenetics for cell-type-specific targeting and modulation of brain circuits. *Nat Nanotechnol*, 2024,

- 19: 1333–1343
- 97 Salter M W, Stevens B. Microglia emerge as central players in brain disease. *Nat Med*, 2017, 23: 1018–1027
 - 98 Li C, Zhao Z, Luo Y, et al. Macrophage-disguised manganese dioxide nanoparticles for neuroprotection by reducing oxidative stress and modulating inflammatory microenvironment in acute ischemic Stroke. *Adv Sci*, 2021, 8: e2101526
 - 99 Gao M, Li Y, Ho W, et al. Targeted mRNA nanoparticles ameliorate blood–brain barrier disruption postischemic Stroke by modulating microglia polarization. *ACS Nano*, 2024, 18: 3260–3275
 - 100 Terashima T, Ogawa N, Nakae Y, et al. Gene therapy for neuropathic pain through siRNA-IRF5 gene delivery with homing peptides to microglia. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2018, 11: 203–215
 - 101 Lu Y, Liu S, Wang P, et al. A novel microglia-targeting strategy based on nanoparticle-mediated delivery of miR-26a-5p for long-lasting analgesia in chronic pain. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22: 128
 - 102 He X, Xie J, Zhang J, et al. Acid-responsive dual-targeted nanoparticles encapsulated aspirin rescue the immune activation and phenotype in autism spectrum disorder. *Adv Sci*, 2022, 9: e2104286
 - 103 Yin N, Zhao Y, Liu C, et al. Engineered nanoerythrocytes alleviate central nervous system inflammation by regulating the polarization of inflammatory microglia. *Adv Mater*, 2022, 34: e2201322
 - 104 Gebрил H M, Aryasomayajula A, de Lima M R N, et al. Nanotechnology for microglial targeting and inhibition of neuroinflammation underlying Alzheimer's pathology. *Transl Neurodegener*, 2024, 13: 2
 - 105 Choi B, Soh M, Manandhar Y, et al. Highly selective microglial uptake of ceria–zirconia nanoparticles for enhanced analgesic treatment of neuropathic pain. *Nanoscale*, 2019, 11: 19437–19447
 - 106 Doens D, Fernández P L. Microglia receptors and their implications in the response to amyloid β for Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neuroinflamm*, 2014, 11: 48
 - 107 Liu Y, Hu P, Zheng Z, et al. Photoresponsive vaccine-like CAR-M system with high-efficiency central immune regulation for inflammation-related depression. *Adv Mater*, 2022, 34: e2108525
 - 108 Liu H, Han Y, Wang T, et al. Targeting microglia for therapy of Parkinson's disease by using biomimetic ultrasmall nanoparticles. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 21730–21742
 - 109 Ralvenius W T, Andresen J L, Huston M M, et al. Nanoparticle-mediated delivery of Anti-PU.1 siRNA via localized intracisternal administration reduces neuroinflammation. *Adv Mater*, 2024, 36: e2309225
 - 110 Guo S, Cázares-Márquez F, Jiao H, et al. Specific silencing of microglial gene expression in the rat brain by nanoparticle-based small interfering RNA delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 5066–5079
 - 111 Nadjar A. Nanoparticles: the new promise for region-specific targeting of microglia. *Matter*, 2022, 5: 2529–2530
 - 112 Gao C, Jiang J, Tan Y, et al. Microglia in neurodegenerative diseases: mechanism and potential therapeutic targets. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 359
 - 113 Battaglini M, Marino A, Montorsi M, et al. Nanomaterials as microglia modulators in the treatment of central nervous system disorders. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13: e2304180
 - 114 Lee H G, Lee J H, Flausino L E, et al. Neuroinflammation: an astrocyte perspective. *Sci Transl Med*, 2023, 15: eadi7828
 - 115 Zhu J, Qiu W, Wei F, et al. Reactive A1 astrocyte-targeted nucleic acid nanoantiepileptic drug downregulating adenosine kinase to rescue endogenous antiepileptic pathway. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15: 29876–29888
 - 116 Galdiero S, Valiante S, Falanga A, et al. Peptide gH625 enters into neuron and astrocyte cell lines and crosses the blood-brain barrier in rats. *IJN*, 2015, 1885
 - 117 Albertazzi L, Gherardini L, Brondi M, et al. *In vivo* distribution and toxicity of PAMAM dendrimers in the central nervous system depend on their surface chemistry. *Mol Pharm*, 2013, 10: 249–260
 - 118 Sousa F, Mandal S, Garrovo C, et al. Functionalized gold nanoparticles: a detailed *in vivo* multimodal microscopic brain distribution study. *Nanoscale*, 2010, 2: 2826–2834
 - 119 Choi K Y, Yoon H Y, Kim J H, et al. Smart nanocarrier based on PEGylated hyaluronic acid for cancer therapy. *ACS Nano*, 2011, 5: 8591–8599
 - 120 Liu R, Jia W, Wang Y, et al. Glymphatic system and subsidiary pathways drive nanoparticles away from the brain. *Research*, 2022, 2022: 9847612
 - 121 Tosi G, Vilella A, Chhabra R, et al. Insight on the fate of CNS-targeted nanoparticles. Part II: intercellular neuronal cell-to-cell transport. *J Control Release*, 2014, 177: 96–107
 - 122 Petters C, Irrsack E, Koch M, et al. Uptake and metabolism of iron oxide nanoparticles in brain cells. *Neurochem Res*, 2014, 39: 1648–1660
 - 123 Jiang-Xie L F, Drieu A, Bhasin K, et al. Neuronal dynamics direct cerebrospinal fluid perfusion and brain clearance. *Nature*, 2024, 627: 157–164
 - 124 Gu X, Song Q, Zhang Q, et al. Clearance of two organic nanoparticles from the brain via the paravascular pathway. *J Control Release*, 2020, 322: 31–41

- 125 Gao J, Song Q, Gu X, et al. Intracerebral fate of organic and inorganic nanoparticles is dependent on microglial extracellular vesicle function. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 376–386
- 126 Xie X, Song Q, Dai C, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial. *Gen Psych*, 2023, 36: e101143
- 127 Ma X, Huang M, Zheng M, et al. ADSCs-derived extracellular vesicles alleviate neuronal damage, promote neurogenesis and rescue memory loss in mice with Alzheimer's disease. *J Control Release*, 2020, 327: 688–702
- 128 Zhang R, Mao W, Niu L, et al. NSC-derived exosomes enhance therapeutic effects of NSC transplantation on cerebral ischemia in mice. *eLife*, 2023, 12: e84493
- 129 Iyaswamy A, Thakur A, Guan X J, et al. Fe65-engineered neuronal exosomes encapsulating corynoxine-B ameliorate cognition and pathology of Alzheimer's disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2023, 8: 404
- 130 Wang Q, Li T, Yang J, et al. Engineered exosomes with independent module/cascading function for therapy of Parkinson's disease by multistep targeting and multistage intervention method. *Adv Mater*, 2022, 34: e2201406
- 131 Song Q, Huang M, Yao L, et al. Lipoprotein-based nanoparticles rescue the memory loss of mice with Alzheimer's disease by accelerating the clearance of amyloid-beta. *ACS Nano*, 2014, 8: 2345–2359
- 132 Zhang J, Cui B, He T, et al. Enhancing neuroprotection in mouse model of Parkinson's disease through protein nanosystem conjugation with ApoE peptide for miR-124 delivery. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 8199–8212
- 133 Huang J L, Jiang G, Song Q X, et al. Lipoprotein-biomimetic nanostructure enables efficient targeting delivery of siRNA to Ras-activated glioblastoma cells via macropinocytosis. *Nat Commun*, 2017, 8: 15144
- 134 Huang J, Fu Y, Wang A, et al. Brain delivery of protein therapeutics by cell matrix-inspired biomimetic nanocarrier. *Adv Mater*, 2024, 36: e2405323
- 135 Xiao T, He M, Xu F, et al. Macrophage membrane-camouflaged responsive polymer nanogels enable magnetic resonance imaging-guided chemotherapy/chemodynamic therapy of orthotopic glioma. *ACS Nano*, 2021, 15: 20377–20390
- 136 Li Y, Teng X, Yang C, et al. Ultrasound controlled anti-inflammatory polarization of platelet decorated microglia for targeted ischemic stroke therapy. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 5083–5090
- 137 Ma J, Zhang S, Liu J, et al. Targeted drug delivery to Stroke via chemotactic recruitment of nanoparticles coated with membrane of engineered neural stem cells. *Small*, 2019, 15: e1902011
- 138 Lin R, Jin L, Xue Y, et al. Hybrid membrane-coated nanoparticles for precise targeting and synergistic therapy in Alzheimer's disease. *Adv Sci*, 2024, 11: e2306675
- 139 Huang D, Wang Q, Cao Y, et al. Multiscale NIR-II imaging-guided brain-targeted drug delivery using engineered cell membrane nanoformulation for Alzheimer's disease therapy. *ACS Nano*, 2023, 17: 5033–5046
- 140 Dong Z, Tang L, Zhang Y, et al. A homing peptide modified neutrophil membrane biomimetic nanoparticles in response to ROS/inflammatory microenvironment for precise targeting treatment of ischemic Stroke. *Adv Funct Mater*, 2023, 34: 2309167
- 141 Wang Y, Shi J, Xin M, et al. Cell–drug conjugates. *Nat Biomed Eng*, 2024, 8: 1347–1365
- 142 Sela M, Poley M, Mora-Raimundo P, et al. Brain-targeted liposomes loaded with monoclonal antibodies reduce alpha-synuclein aggregation and improve behavioral symptoms in Parkinson's disease. *Adv Mater*, 2023, 35: e2304654
- 143 Ma F, Yang L, Sun Z, et al. Neurotransmitter-derived lipidoids (NT-lipidoids) for enhanced brain delivery through intravenous injection. *Sci Adv*, 2020, 6: eabb4429
- 144 Zhang Z, Guan J, Jiang Z, et al. Brain-targeted drug delivery by manipulating protein corona functions. *Nat Commun*, 2019, 10: 3561
- 145 Tylawsky D E, Kiguchi H, Vaynshteyn J, et al. P-selectin-targeted nanocarriers induce active crossing of the blood–brain barrier via caveolin-1-dependent transcytosis. *Nat Mater*, 2023, 22: 391–399
- 146 Zhou Y, Zhu F, Liu Y, et al. Blood-brain barrier–penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy. *Sci Adv*, 2020, 6: eabc7031
- 147 Jin L, Zhu Z, Hong L, et al. ROS-responsive 18 β -glycyrrhetic acid-conjugated polymeric nanoparticles mediate neuroprotection in ischemic stroke through HMGB1 inhibition and microglia polarization regulation. *Bioactive Mater*, 2023, 19: 38–49
- 148 Gao X, Qian J, Zheng S, et al. Overcoming the blood–brain barrier for delivering drugs into the brain by using adenosine receptor nanoagonist. *ACS Nano*, 2014, 8: 3678–3689
- 149 Zhao Y, Qin J, Yu D, et al. Polymer-locking fusogenic liposomes for glioblastoma-targeted siRNA delivery and CRISPR–Cas gene editing. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19: 1869–1879
- 150 Xu D, Wu D, Qin M, et al. Efficient delivery of nerve growth factors to the central nervous system for neural regeneration. *Adv Mater*, 2019, 31: e1900727
- 151 Zhong G, Long H, Zhou T, et al. Blood-brain barrier Permeable nanoparticles for Alzheimer's disease treatment by selective mitophagy of microglia. *Biomaterials*, 2022, 288: 121690

- 152 Xu Y, Ren X, Yu M, et al. Nanotechnology-based drug delivery strategies for cancer therapy (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2023, 68: 4346–4372 [徐寅生, 任翔宇, 余梦真, 等. 基于纳米技术的药物递送策略及其在癌症治疗中的应用. 科学通报, 2023, 68: 4346–4372]
- 153 Kumthekar P, Ko C H, Paunesku T, et al. A first-in-human phase 0 clinical study of RNA interference–based spherical nucleic acids in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med*, 2021, 13: eabb3945
- 154 Ren J, Dewey Iii R B, Rynders A, et al. Evidence of brain target engagement in Parkinson’s disease and multiple sclerosis by the investigational nanomedicine, CNM-Au8, in the REPAIR phase 2 clinical trials. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21: 478
- 155 Vucic S, Menon P, Huynh W, et al. Efficacy and safety of CNM-Au8 in amyotrophic lateral sclerosis (RESCUE-ALS study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial and open label extension. *eClinicalMedicine*, 2023, 60: 102036
- 156 Hsu T I, Chen Y P, Zhang R L, et al. Overcoming the blood–brain tumor barrier with docetaxel-loaded mesoporous silica nanoparticles for treatment of temozolomide-resistant glioblastoma. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16: 21722–21735
- 157 Chen Z A, Wu C H, Wu S H, et al. Receptor ligand-free mesoporous silica nanoparticles: a streamlined strategy for targeted drug delivery across the blood–brain barrier. *ACS Nano*, 2024, 18: 12716–12736
- 158 Gawne P J, Ferreira M, Papaluca M, et al. New opportunities and old challenges in the clinical translation of nanotheranostics. *Nat Rev Mater*, 2023, 8: 783–798
- 159 Jarvis J N, Lawrence D S, Meysa D B, et al. Single-dose liposomal amphotericin B treatment for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*, 2022, 386: 1109–1120
- 160 Verry C, Dufort S, Villa J, et al. Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: a phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial). *RadioTher Oncol*, 2021, 160: 159–165

Summary for “脑靶向纳米递药”

A review on brain-targeting nano-based drug delivery

Peiying Li, Yaoxing Chen, Xiaoling Gao^{*} & Gan Jiang^{*}*Department of Pharmacology and Chemical Biology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China*^{*} Corresponding authors, E-mail: 183882@shsmu.edu.cn; shellygao1@sjtu.edu.cn

In the ever-evolving biomedical field, the nano-based drug delivery system has emerged as a revolutionary and transformative force. It has shattered the traditional boundaries of drug delivery, thereby unfurling novel and exciting vistas for the development of highly innovative drug delivery modalities. In recent years, brain-targeting nano drug delivery systems have garnered increasing attention from researchers, clinicians, and the scientific community at large. This newfound focus is primarily attributable to the truly remarkable strides made in both the quantity and quality of related research efforts. Characterized by high brain penetration efficiency, elevated bioavailability, and controlled release properties, these systems hold significant promise for the treatment of central nervous system (CNS) disorders. Nevertheless, it is an inescapable reality that the vast majority is still in the preclinical research phase. The entry of nanocarriers to the brain is limited to such critical challenges as the restrictive blood-brain barrier (BBB), nonspecific distribution, and potential nanotoxicity. Addressing these challenges—particularly improving the efficacy and safety of BBB penetration, enhancing targeting specificity, and optimizing brain clearance mechanisms—remains essential for the clinical translation of these technologies. This review discusses the methods for brain-targeted nano drug delivery systems to overcome BBB, including using brain-targeted ligands to modify nanoparticles to interact with BBB for crossing or repairing BBB, using external physical stimuli to open BBB, and avoiding BBB by entering the brain through peripheral pathways. To further enhance the precision and efficacy of treatment, continuous exploration and breakthroughs are being made in research targeting specific lesions and particular cell subpopulations within the brain. By delving into the distribution, differential characteristics of different brain cell types and their roles in promoting specific brain functions and neuropathological processes, nano-based drug delivery systems can be meticulously designed to achieve precise targeted delivery, thus driving the development of multimodal therapy and personalized medicine. The biocompatibility and safety of nano drug delivery systems are crucial criteria for clinical translation. Therefore, this review also explores the intracerebral fate and clearance mechanisms of nano-based drug delivery systems, aiming to optimize future nano-based drug delivery systems in terms of entering into the brain safely and efficiently, with controllable and precise targeting, and can be metabolized and cleared. Ultimately, we perform a systematic analysis of the research status of these representative nano-based drug delivery systems, especially those that have entered the clinical trial stage or are expected to enter clinical applications. We highly value the mechanisms of entering the brain, therapeutic effects and safety of these systems, aiming to provide a framework for designing more efficient, selective, and biocompatible brain-targeting drug delivery systems to advance the treatment of brain diseases. By doing so, it is hoped that this review will contribute significantly to propelling the development of clinical treatments for brain diseases, bringing new hope and improved outcomes for patients suffering from these debilitating conditions.

brain diseases, nano drug delivery systems, blood brain barrier, active targeting, biomimetic nanoparticle, intracerebral clearance

doi: [10.1360/TB-2024-1147](https://doi.org/10.1360/TB-2024-1147)