

## 功能基修饰的脑靶向递药系统的研究概况<sup>Δ</sup>

韩金津<sup>1\*</sup>,李英鹏<sup>2</sup>,吕邵娃<sup>1</sup>,平洋<sup>1</sup>,李永吉<sup>1#</sup>(1.黑龙江中医药大学药学院,哈尔滨 150040;2.天津中医药大学中药学院,天津 300193)

中图分类号 R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)11-1580-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.11.28

**摘要** 目的:研究功能基修饰的脑靶向递药系统,为提高脑靶向递药系统的靶向效率提供参考。方法:以“功能基”“修饰”“脑靶向”“Functional group”“Modified”“Brain-targeting”等为关键词,组合查询2001年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、Springer Link等数据库中的相关文献,对功能基修饰的脑靶向递药系统进行综述。结果与结论:共检索到相关文献394篇,其中有效文献41篇。脑靶向包括受体介导(介导的受体如转铁蛋白受体、低密度脂蛋白受体、N-乙酰胆碱受体等)、转运体介导(介导的转运体如葡萄糖转运体、谷胱甘肽转运体等)、吸附介导。以上述受体、转运体的配体作为功能基,采用共价键结合或非共价键连接方法进行修饰,构建脑靶向递药系统;功能基通过与相应受体或转运体特异性结合,使药物跨越血脑屏障(BBB)并且在脑内病灶部位释药;除此之外,还可通过功能基带有的正电荷与BBB膜上的负电荷发生静电吸附作用产生非特异性的吸附,介导药物进入脑内。基于受体介导、转运体介导、吸附介导的靶向方式,有望提高脑组织中的药物浓度,提高中枢神经系统疾病的治疗效果,降低毒副作用及不良反应。与受体介导、转运体介导、吸附介导相比较,双级靶向可同时修饰两种靶向分子(一种靶向分子靶向于BBB,另一种靶向分子靶向于病灶),有望提高脑部疾病的治疗效果并降低药物在非病灶部位的蓄积,是一种更为理想的手段。在后续相关研究中建议开发新靶点和新型靶向分子,进一步提高脑靶向递药系统的靶向效率,为开发操作简单、成本低廉的脑靶向递药系统提供参考。

**关键词** 功能基修饰;受体介导;转运体介导;吸附介导;脑靶向递药系统

近年来,中枢神经系统(CNS)疾病的发病率不断升高,这类疾病具有病程长、治疗进展缓慢等缺点<sup>[1]</sup>。临床上的治疗障碍主要是血脑屏障(BBB),BBB是由脑毛细血管内皮细胞(BCEC)、星形胶质细胞(Astrocyte)的终足、周细胞和血管基膜等构成的一种致密结构,BBB正常的生理功能是选择性地摄取大脑所需的物质,同时排出有害物质,但BBB也阻碍了药物以非侵入性方式进入脑内<sup>[2]</sup>。为了使CNS疾病得到充分治疗,可以采用脑部给药方式,如直接脑部注射给药、暂时性打开BBB给药、

被动靶向给药及主动靶向给药等<sup>[3]</sup>。脑部注射给药方法复杂、危险系数较大,而且可能造成脑部永久性损伤;短暂性打开BBB给药方法也会造成脑损伤,且这种绕过BBB的方法不允许选择性积累药物,因此,为避免严重的副作用,剂量必须控制在对正常组织无毒的水平<sup>[4]</sup>;被动靶向给药也存在一定的缺陷,可能导致治疗部位的纳米载体出现非均匀分布<sup>[5]</sup>。基于BBB中受体和转运体的发现,使主动靶向成为现代脑靶向递药系统研究的热点。主动靶向包括受体介导、转运体介导及吸附介导<sup>3</sup>

[9] 李华,张朝利.运用循证药理学原则完善医院新药引进工作[J].中国医药导报,2007,4(27):130-131.

[10] 姚海,杨晓庆,黄益民,等.新药引进初评的量化探讨[J].中国药房,2006,17(2):107-108.

[11] 万明.临床药师在临床合理用药中的作用分析[J].临床合理用药杂志,2017,10(22):27,30.

Δ 基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(No.81703710);国家自然科学基金面上项目(No.81673611);天津市自然科学基金资助项目(No.17JCYBJC41800)

\* 硕士研究生。研究方向:中药药剂新剂型。E-mail:1536098905@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药传统剂型、新型给药系统。E-mail:liyongji2009@163.com

[12] HOLLOWAY K, GREEN T. *Drug and therapeutics committees: a practical guide*[M]. Geneva, Switzerland: World Health Organization Department of Essential Drugs and Medicines Policy, 2003:71-94.

[13] 平杰,潘书权,王秀琴.医院新药引进流程中临床药师发挥的作用及其影响[J].中华全科医学,2014,12(11):1878-1879.

[14] 于永红.重新定位基层医院药师在医院管理中的地位[J].中国基层医药,2012,19(16):2531-2532.

[15] 吴颖坤,张健,沈烽,等.我院药品采购管理模块的改进与应用[J].中国药房,2016,27(22):3099-3101.

(收稿日期:2018-12-03 修回日期:2019-01-03)

(编辑:刘萍)

种方式,以受体和转运体的配体作为功能基,采用共价键或非共价键连接方法对其进行修饰所构建的脑靶向递药系统,可使得药物跨越BBB并且在脑内病灶部位释药,最终有效地治疗CNS疾病。笔者以“功能基”“修饰”“脑靶向”“Functional group”“Modified”“Brain-targeting”等为关键词,组合查询2001年1月—2018年12月在中国知网、万方数据、维普网、PubMed、Elsevier、Springer Link等数据库中的相关文献,共检索到相关文献394篇,其中有效文献41篇。现从受体介导、转运体介导、吸附介导3个方面进行综述,以期对功能基修饰的脑靶向递药系统的研究提供参考。

## 1 功能基修饰受体介导的脑靶向递药系统

BBB表面上有能够特异性识别的内源性受体,以受体的配体作为功能基,修饰载药系统以构建脑靶向递药系统,通过配体与相应受体的特异性结合,介导药物入脑。常见的受体包括转铁蛋白受体(TfR)、低密度脂蛋白受体(LDLR)及相关蛋白(LRP)、*N*-乙酰胆碱受体(nAChR)、胰岛素受体、清道夫受体BI、白喉毒素受体、缓激肽B2受体等<sup>[6-7]</sup>。

### 1.1 TfR介导的脑靶向递药系统

转铁蛋白(Tf)是一种能与TfR特异性结合的II型跨膜糖蛋白,在正常细胞中含量较少,但在肿瘤细胞和BBB细胞中含量较多,TfR的过度表达已被众多研究人员用于改善药物的BBB运输<sup>[8]</sup>。

1.1.1 Tf修饰的脑靶向递药系统 Tf是一种存在于脊椎动物体液及细胞中的II型跨膜糖蛋白家族,在人的血管中广泛存在。Sonali S等<sup>[9]</sup>以酸化的*D*- $\alpha$ -生育酚琥珀酸聚乙二醇酯(TPGS)为载体,共价结合至Tf的氨基末端,并装载在脂质体(LP)的表面上,通过溶剂注射方法将治疗剂多烯紫杉醇(DTX)和显像剂(QDs)包封在LP的亲脂部分中;对脑癌模型大鼠给药2 h后发现,非靶向的LP(TPGS-DTX-QD)和靶向LP(Tf-TPGS-DTX-QD)的效率分别是阳性对照药DTX的4.41倍和8.91倍。缪伟锋等<sup>[9]</sup>构建了Tf修饰的载DTX的LP(DTX-Tf-LP),作用于体外脑胶质瘤细胞(C6)和脑内皮细胞(bEnd.3)后发现,C6、bEnd.3细胞对DTX-Tf-LP的摄取率分别是空白LP的3.2倍、2.6倍,DTX-Tf-LP对C6、bEnd.3细胞的增殖抑制作用大于DTX-LP和DTX,表明,DTX-Tf-LP能够被C6、bEnd.3细胞摄取,并抑制其增殖。

1.1.2 抗TfR的单克隆抗体修饰的脑靶向递药系统 采用小鼠抗大鼠TfR的单克隆抗体OX26作为功能基,其能与TfR结合,避免与内源性Tf竞争,减少副作用<sup>[6]</sup>。Shen J等<sup>[10]</sup>构建了小鼠抗大鼠TfR的单克隆抗体OX26修饰的载人参皂苷Rg<sub>1</sub>(Rg<sub>1</sub>)的聚- $\gamma$ -谷氨酸纳米粒(PHRO);建立糖尿病脑梗死模型大鼠后,尾静脉注射PHRO,PHRO可以增加糖尿病脑梗死模型大鼠中的Rg<sub>1</sub>在脑中的分布。苏木精-伊红(HE)染色和透射电镜结果

显示,PHRO组比游离Rg<sub>1</sub>治疗组的脑坏死有所改善。Monsalve Y等<sup>[11]</sup>用小鼠抗大鼠TfR的单克隆抗体OX26修饰的壳聚糖纳米粒,然后腹腔注射给药小鼠,与未修饰的壳聚糖纳米粒相比,小鼠抗大鼠TfR的单克隆抗体OX26修饰的壳聚糖纳米粒的脑摄取率较高。除小鼠抗大鼠TfR单克隆抗体外,大鼠抗小鼠TfR的单克隆抗体RI7217也被广泛应用。Salvati E等<sup>[12]</sup>采用生物素/链霉抗生物素蛋白连接与巯基-马来酰亚胺共价结合两种方法,构建大鼠抗小鼠TfR的单克隆抗体RI7217修饰的LP,用共聚焦显微镜和放射化学技术进行脑微血管内皮细胞(hCMEC/D3)的摄取和透过性试验,结果表明,RI7217能增加LP的细胞摄取量和跨细胞转运。

### 1.2 LDLR及LRP介导的脑靶向递药系统

LDLR家族由10种受体构成,分布于不同的组织中,且在BBB上分布较多;其特异性的配体为低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白(Apo)等,常用的功能基包括乳铁蛋白(Lf)、Angiopep-2、载脂蛋白E(ApoE)等<sup>[7]</sup>。

1.2.1 Lf修饰的脑靶向递药系统 Lf具有80 kDa的分子量,并且是Tf家族天然存在的铁结合糖蛋白<sup>[7]</sup>。有研究表明,LRP特异性拮抗药对Lf跨BBB表现出很高的抑制率,表明Lf跨BBB与LRP有关<sup>[6]</sup>。Meng Q等<sup>[13]</sup>构建了Lf耦联*N*-三甲基化壳聚糖修饰的载石杉碱甲(HupA)的聚乳酸-羟基乙酸纳米粒(Lf-TMC-NPs-HupA);与HupA溶液相比,Lf-TMC-NPs-HupA在人支气管上皮样细胞系(16HBE)中表现出更低的毒性。细胞摄取试验表明,在16HBE和人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)中Lf-TMC-NPs-HupA的累积高于非靶向纳米粒;且体内成像结果显示,Lf-TMC-NPs-HupA在大脑中比非靶向纳米粒表现出更高的荧光强度和更长的停留时间。Liu S等<sup>[14]</sup>用Lf修饰的载柔红霉素加和厚朴酚的LP,经修饰后的LP能够跨越BBB转运抗肿瘤药物,抑制肿瘤细胞侵袭并破坏肿瘤细胞形成的非内皮细胞衬覆的微血管通道(VM),经修饰后的LP通过实体瘤的高通透性和滞留效应(EPR)在肿瘤组织中富集,从而改善对肿瘤细胞的细胞毒性作用。

1.2.2 Angiopep-2修饰的脑靶向递药系统 Angiopep-2是一种由19个氨基酸分子组成的多肽,其能与LRP受体特异性结合,通过内吞方式入脑<sup>[15]</sup>。与其他蛋白如Tf、Lf和抑肽酶等相比,Angiopep-2具有更高的脑穿透能力<sup>[6]</sup>。Wang L等<sup>[17]</sup>构建Angiopep-2修饰的载多柔比星(DOX)和表皮生长因子受体(EGFR)siRNA的PLGA纳米粒(ANG-PLGA-DOX-siRNA)。ANG-PLGA-DOX-siRNA可以有效地将DOX和EGFR siRNA递送到神经胶质瘤细胞(U87MG)中,对U87MG细胞具有显著的抑制作用。焦秀秀等<sup>[18]</sup>构建Angiopep-2修饰的载DOX的硫辛酸-聚精氨酸组氨酸多肽纳米胶束(LHRss-ANDOX),通过体外BBB模型考察载药胶束的跨膜转运效

率。结果表明, LHRss-An-DOX 的跨 BBB 效率分别是 LHRss-DOX 和游离 DOX 的 2.04 倍和 4.27 倍。

**1.2.3 ApoE 修饰的脑靶向递药系统** Apo 来源于人体的血液和组织液。Apo 可与脑内皮细胞高度表达的 LDLR 或 LRP 特异性结合, 通过内吞作用跨过 BBB<sup>[7]</sup>。Raudszus B 等<sup>[19]</sup>分别用 ApoE、穿透蛋白、卵清蛋白修饰聚乳酸(PLA)纳米粒, 在细胞摄取试验中, 穿透蛋白和 ApoE 修饰的纳米粒的摄取率明显高于卵清蛋白或未修饰的纳米粒。Kreuter J 等<sup>[20]</sup>发现聚山梨酯 80 涂布的聚氰基丙烯酸酯丁酯纳米粒(PBCA-NP)在血液循环中与 ApoE 结合, 并通过 LDLR 介导, 将药物递送入脑。Wagner S 等<sup>[21]</sup>构建了 ApoE 修饰的人血清白蛋白纳米粒, 通过与脑内皮细胞上的 LDLR 特异性结合介导药物入脑。

### 1.3 nAChR 介导的脑靶向递药系统

nAChR 能在 BCEC 上表达。RVG29 是狂犬病毒糖蛋白(RVG)中的一段 29 个氨基酸序列的多肽, 能与 nAChR 特异性结合。RVG29 可以通过 nAChR 将核酸、基因或药物带入脑内皮细胞, 穿过 BBB, 并进入脑内<sup>[22]</sup>。Hua H 等<sup>[23]</sup>构建了 RVG29 修饰的载 DTX 的聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒(DTX-NPs), 结果表明 RVG29 修饰的 DTX-NPs 具有良好的穿透能力并且能够通过 BBB; C6 细胞体外摄取试验结果表明, RVG29 修饰的 DTX-NPs 通过与 C6 细胞表面上的 nAChR 的特异性结合促进其被摄取。You L 等<sup>[24]</sup>以 RVG29 修饰的载去铁胺(DFO)单甲氧基聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒静脉注射于经 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病(PD)模型小鼠后, 能够有效地去除模型小鼠大脑中的铁, 从而减少铁介导的氧化应激, 最终阻止 PD 相关的神经元损伤以及神经行为缺陷。

### 1.4 其他受体介导的脑靶向递药系统

除上述常见的受体以外, 用于脑靶向的受体还包括胰岛素受体、清道夫受体 B I、白喉毒素受体、缓激肽 B2 受体等<sup>[6-7]</sup>。胰岛素受体广泛存在于 BCEC 膜上, 胰岛素能与胰岛素受体相结合, 跨过 BBB, 但胰岛素在血液中由于降解产生低血糖反应, 所以不能直接用于脑靶向的配体<sup>[25]</sup>。清道夫受体 B I 能够与高密度脂蛋白特异性结合, 在中枢神经系统也有表达, 故以高密度脂蛋白为功能基可通过该受体介导入脑; Kreuter J 等<sup>[26]</sup>通过马来酰亚胺聚乙二醇活性酯(NHS-PEG-Mal)的连接作用, 构建了 ApoA-I、ApoE3、ApoB-100 共价修饰的载洛哌丁胺的纳米粒, 腹腔注射该纳米粒, 通过甩尾试验记录小鼠抗伤害性反应, 15 min 后, 与洛哌丁胺溶液比较, 经过 ApoA-I、ApoE3、ApoB-100 修饰的纳米粒可产生更大的抗伤害作用。白喉毒素受体存在于 BBB、神经元和胶质细胞上, 而且在病灶部位的脑毛细血管上高度表达<sup>[6]</sup>。CRM197 是白喉毒素的突变产物。Gaillard PJ 等<sup>[27]</sup>通过

辣根过氧化物酶与 CRM197 连接, 使 CRM197 通过白喉毒素受体介导跨过 BBB。缓激肽 B2 受体在正常脑组织内很少表达, 但在胶质瘤组织内高度表达; 血管活性物质缓激肽或其类似物 RMP-7 可以与缓激肽 B2 受体特异性结合, 进而打开血肿瘤屏障(BTB), 最终增强神经胶质瘤疾病的治疗效果<sup>[28]</sup>。

然而, 受体介导也存在一定缺点, 受体不但在 BBB 细胞中广泛存在, 同时也在其他外周器官的毛细血管上表达<sup>[6]</sup>。所以, 在达到脑靶向的同时也会增加外周组织的药物累积。

## 2 功能基修饰转运体介导的脑靶向递药系统

目前在跨 BBB 的主动靶向策略中, 转运体介导转运具有高度识别性, 允许药物或载药系统穿过细胞膜转运, 是主动靶向入脑方式之一<sup>[29]</sup>。

### 2.1 葡萄糖转运体介导的脑靶向递药系统

BBB 上有大量的转运体, 其中葡萄糖转运体(GLUT1)是 BBB 中最高效的转运体, GLUT1 存在于血液、脑、胎盘和成熟组织中, 在血液-组织屏障中广泛存在, 是细胞吸收葡萄糖, 跨血液-组织屏障的基本载体<sup>[30]</sup>。采用葡萄糖修饰载药系统, 通过与 GLUT1 的特异性结合, 介导药物跨过 BBB, 最终达到增加脑内药物浓度的目的<sup>[31-32]</sup>。Ju RJ 等<sup>[33]</sup>使用接枝共聚物聚乙烯己内酰胺-聚乙酸乙烯酯-聚乙二醇作为骨架材料, 通过用葡萄糖-脂质衍生物和地喹氯铵-脂质衍生物进行双重修饰, 制备功能性 DTX 纳米胶束。体内实验表明, 脑胶质瘤模型小鼠通过尾静脉注射功能性 DTX 纳米胶束后, 可以延长其生存期。体外试验表明, 功能性 DTX 纳米胶束能够增强 U87MG 细胞摄取, 定位到 U87MG 线粒体, 诱导 U87MG 细胞凋亡。牛江秀等<sup>[34]</sup>采用葡萄糖修饰的泊洛沙姆 P105 衍生物为载体, 制备了 DOX 胶束, 以星型胶质细胞和小鼠脑微血管内皮(BMVECs)细胞模拟体外 BBB, 比较 DOX 水溶液、DOX 普通胶束、DOX 胶束透过 BBB 的转运率; 结果表明, DOX 胶束的 BBB 转运率明显高于 DOX 普通胶束。

### 2.2 谷胱甘肽转运体介导的脑靶向递药系统

谷胱甘肽是一种内源性三肽, 具有抗氧化作用, 通过与 BBB 上的谷胱甘肽转运体的特异性结合进入脑内。Gaillard PJ 等<sup>[35]</sup>构建了谷胱甘肽修饰的载甲泼尼龙的聚乙二醇 LP(GSH-PEG-LP), 在健康大鼠中, GSH-PEG-LP 能够显著增加药物的血液循环时间和脑内摄取。在急性自身免疫性脑脊髓炎模型大鼠中, 给予游离甲泼尼龙无效, 而 GSH-PEG-LP 可明显地改善病理症状。

## 3 功能基修饰吸附介导的脑靶向递药系统

吸附介导脑靶向递药系统的设计原理是载体表面上的正电荷与 BBB 膜上的负电荷之间产生的静电作用<sup>[6]</sup>。相关研究表明<sup>[36]</sup>, 吸附介导的跨细胞转运呈时间和药物浓度依赖特性, 跨细胞转运过程中需要能量参

与,整个过程速度较慢,可以持续数分钟;吸附介导为非特异性结合,亲和力虽低但结合容量大,不易产生饱和现象。细胞穿膜肽是一种通过吸附介导跨越BBB的多肽,来源于不同的蛋白家族,长度为10~27个氨基酸,大多数带正电。例如TAT肽、Penetratin、Transportan、VP22等,能够将蛋白质、核酸片段等导入到细胞中。

夏慧敏等<sup>[37]</sup>用低分子量鱼精蛋白(LMWP)和Penetratin修饰PLA纳米粒制成LMWP-PLA-NPs和Penetratin-PLA-NPs,LMWP-PLA-NP通过脂筏介导的内吞和直接转运作用来增加细胞摄取量, Penetratin-PLA-NPs通过脂筏介导、巨胞饮内吞和非能量依赖的直接转运作用增加细胞摄取量。小鼠体内药动学实验表明,与LMWP-PLA-NPs比较, Penetratin-PLA-NPs能够提高药物在脑内的摄取量,同时减少非病灶部位的蓄积。但是细胞穿膜肽在实际应用中也存在一些问题,例如细胞选择性差,能与任意的带正电分子结合,最终造成药物在非病灶部位的蓄积,产生副作用。TAT肽是一类富含精氨酸和赖氨酸等碱性氨基酸残基的正电性多肽。颜露<sup>[38]</sup>构建TAT肽修饰的载胰岛素的聚乳酸羟基乙酸共聚物纳米粒(Insulin-NPs-TAT)。以氨基荧光素为荧光探针,小鼠鼻腔给药Insulin-NPs和Insulin-NPs-TAT后,可在嗅球、大脑组织切片中观察到纳米粒绿色荧光,说明纳米粒鼻腔给药后可快速入脑,且与Insulin-NPs比较, Insulin-NPs-TAT药物入脑量有所提高。

#### 4 讨论

近年来,功能基修饰的脑靶向递药系统受到越来越多的关注,经功能基修饰的脑靶向递药系统能够提高药物在脑内的浓度,增加治疗效果。但还存在一些问题:(1)与普通制剂相比,脑靶向递药系统的脑内递送效率虽有提高,但尚处于初级阶段,仍需进一步研究;(2)药物在脑内的分布并不明确,可能增加非病灶部位的药物浓度,产生毒副作用;(3)脑靶向效率低;(4)工艺复杂、成本较高。鉴于此,针对BBB和病灶部位,可以构建双级靶向递药系统,即在递药系统表面同时修饰两种靶向分子,一种靶向分子靶向于BBB,另一种靶向分子靶向于病灶部位,可以将药物递送至病灶部位,有望提高脑部疾病的治疗效果并降低药物在非病灶部位的蓄积。Zhu Y等<sup>[39]</sup>用TAT肽和Angiopep-2共同修饰纳米胶束,纳米胶束不仅表现出胶质瘤细胞高选择性和长循环,而且还能增强BBB渗透、增加药物在胶质瘤中的富集以及神经胶质瘤细胞的摄取。当胶束到达目标位置时Angiopep-2与LRP1的结合将使TAT肽接近细胞膜,从而触发药物的细胞穿透能力<sup>[40]</sup>。Kim JS等<sup>[41]</sup>用Angiopep-2和抗CD133单克隆抗体(CD133mAb)共同修饰载药替莫唑胺(TMZ)免疫脂质体,Angiopep-2结合LRP1渗透BBB中起到第一层靶向作用,CD133mAb将药物特异性

递送到多形性胶质母细胞瘤(GBM)的胶质母细胞瘤干细胞(GSCs)中发挥第二层靶向作用。脑靶向的效率主要取决于靶向分子与靶标之间是否能够特异性结合,以及靶标分布的专属性。因此,在后续相关研究中建议开发新靶点和新型靶向分子,进一步提高脑靶向递药系统的靶向效率,为开发操作简单、成本低廉的脑靶向递药系统提供参考。

#### 参考文献

- [1] 刘洋. RVG29修饰脑靶向纳米药物递释系统的研究[D]. 上海:复旦大学,2013.
- [2] 刘洋,蒋晨. 纳米药物递释系统的脑靶向研究进展[J]. 药学学报,2013,48(10):1532-1543.
- [3] GAILLARD PJ, VISSER CC, APPELDOORN CC, et al. Enhanced brain drug delivery: safely crossing the blood-brain barrier[J]. *Drug Discov Today Technol*, 2012, 9(2): e155-e160.
- [4] TSOU YH, ZHANG XQ, ZHU H, et al. Drug delivery to the brain across the blood-brain barrier using nanomaterials[J]. *Small*, 2018. DOI: 10.1002/smll.201801588.
- [5] FANG J, NAKAMURA H, MAEDA H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011, 63(3): 136-151.
- [6] 蒋新国. 脑靶向递药系统[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:2-4, 37, 130.
- [7] 陈炜,殷晓星. 功能基修饰的脑靶向脂质体的最新研究进展[J]. 世界临床药物, 2016, 37(1): 54-60.
- [8] SONALI S, SINGH RP, 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.
- [9] 缪伟锋,吴一平,喻永涛,等. 载多烯紫杉醇的转铁蛋白修饰脂质体的制备及其体外抗脑胶质瘤的作用[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2013, 33(12): 1608-1611.
- [10] SHEN J, ZHAO Z, SHANG W, et al. Ginsenoside Rg1 nanoparticle penetrating the blood-brain barrier to improve the cerebral function of diabetic rats complicated with cerebral infarction[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017. DOI: 10.2147/IJN.S139602.
- [11] MONSALVE Y, TOSI G, RUOZI B, et al. PEG-g-chitosan nanoparticles functionalized with the monoclonal antibody OX26 for brain drug targeting[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2015, 10(11): 1735-1750.
- [12] SALVATI E, RE F, SESANA S, et al. Liposomes functionalized to overcome the blood-brain barrier and to target amyloid- $\beta$  peptide: the chemical design affects the permeability across an in vitro model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013, 8(1): 1749-1758.
- [13] MENG Q, WANG A, HUA H. Intranasal delivery of hu-

- perzine A to the brain using lactoferrin-conjugated N-trimethylated chitosan surface-modified PLGA nanoparticles for treatment of alzheimer's disease[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S151474.
- [14] LIU S, ZHANG SM, JU RJ, et al. Antitumor efficacy of Lf modified daunorubicin plus honokiol liposomes in treatment of brain glioma[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.06.002.
- [15] 董翔, 常庚. Angiopeo-2 与转铁蛋白共修饰脂质体跨血脑屏障的研究[J]. 第二军医大学学报, 2014, 35(10): 1083-1087.
- [16] DEMEULE M, REGINA A, CHE C, et al. Identification and design of peptides as a new drug delivery system for the brain[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 324(3): 1064-1072.
- [17] WANG L, HAO Y, LI H, et al. Co-delivery of doxorubicin and siRNA for glioma therapy by a brain targeting system: angiopep-2-modified poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles[J]. *J Drug Target*, 2015, 23(9): 832-846.
- [18] 焦秀秀, 胡楚玲, 何美, 等. Angiopep-2 修饰的脑靶向多肽胶束的制备及体外评价[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(4): 411-416.
- [19] RAUDSZUS B, MULAC D, LANGER K. A new preparation strategy for surface modified PLA nanoparticles to enhance uptake by endothelial cells[J]. *Int J Pharm*, 2018, 536(1): 211-221.
- [20] KREUTER J, SHAMENKOV D, PETROV V, et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier[J]. *J Drug Target*, 2002, 10(4): 317-325.
- [21] WAGNER S, ZENSI A, WIEN SL, et al. Uptake mechanism of ApoE-modified nanoparticles on brain capillary endothelial cells as a blood-brain barrier model[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e32568.
- [22] CHEN W, ZHAN C, GU B, et al. Targeted brain delivery of itraconazole via RVG29 anchored nanoparticles[J]. *J Drug Target*, 2011, 19(3): 228-234.
- [23] HUA H, ZHANG X, MU H, et al. RVG29-modified docetaxel-loaded nanoparticles for brain-targeted glioma therapy[J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1/2): 179-189.
- [24] 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[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4123-4139.
- [25] 杨文育, 李燕, 杨希茜, 等. 阿尔茨海默病与胰岛素信号[J]. 浙江医学, 2018, 40(11): 1266-1268, 1276.
- [26] KREUTER J, HEKMATARA T, DREIS S, et al. Covalent attachment of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B-100 to albumin nanoparticles enables drug transport into the brain[J]. *J Control Release*, 2007, 118(1): 54-58.
- [27] GAILLARD PJ, BOER AG. 2B-Trans technology: targeted drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *Methods Mol Biol*, 2008. DOI: 10.1007/978-1-59745-210-6\_8.
- [28] 王义宝, 刘云会. 缓激肽 B2 受体在脑胶质瘤患者肿瘤组织中的表达及临床意义[J]. 山东医药, 2009, 49(23): 1-2.
- [29] GAILLARD PJ, VISSER CC, APPELDOORN CC, et al. Targeted blood-to-brain drug delivery-10 key development criteria[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(12): 2328-2339.
- [30] 郑雪燕, 林霓阳. 葡萄糖转运蛋白的脑保护作用研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2009, 36(3): 168-170, 187.
- [31] 聂华, 梁香, 赵莹, 等. 酶促构建葡萄糖修饰脑靶向载紫杉醇脂质体制备处方及其工艺优化[J]. 中草药, 2016, 47(11): 1867-1874.
- [32] 丁杨, 王若宁, 韩悦, 等. 跨血脑屏障纳米递药系统的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(7): 754-761.
- [33] JU RJ, MU LM, LI XT, et al. Development of functional docetaxel nanomicelles for treatment of brain glioma[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2018. DOI: 10.1080/21691401.2018.1446971.
- [34] 牛江秀, 李锟, 李伟伟, 等. 脑靶向多柔比星胶束的制备及体外性质研究[J]. 中国药房, 2015, 26(7): 972-975.
- [35] GAILLARD PJ, APPELDOORN CC, RIP J, et al. Enhanced brain delivery of liposomal methylprednisolone improved therapeutic efficacy in a model of neuroinflammation[J]. *J Control Release*, 2012, 164(3): 364-369.
- [36] BICKEL U, YOSHIKAWA T, PARDRIDGE WM. Delivery of peptides and protein through the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/2/3): 247-279.
- [37] 夏慧敏. 细胞穿膜肽修饰的纳米递释系统用于脑靶向和肿瘤靶向研究[D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [38] 颜露. Tat 修饰胰岛素 PLGA 纳米粒制备及脑靶向研究[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2012.
- [39] ZHU Y, JIANG Y, MENG F, et al. Highly efficacious and specific anti-glioma chemotherapy by tandem nanomicelles co-functionalized with brain tumor-targeting and cellpenetrating peptides[J]. *J Control Release*, 2018. DOI: 10.1016/j.jconrel.2018.03.025.
- [40] ZHU Y, ZHANG J, MENG F, et al. cRGD/TAT Dual-ligand reversibly cross-linked micelles loaded with docetaxel penetrate deeply into tumor tissue and show high antitumor efficacy in vivo[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(41): 35651-35663.
- [41] KIM JS, SHIN DH, KIM JS. Dual-targeting immunoliposomes using angiopep-2 and CD133 antibody for glioblastoma stem cell[J]. *J Control Release*, 2018. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.11.026.

(收稿日期: 2018-12-21 修回日期: 2019-02-02)

(编辑: 唐晓莲)