·靶向纳米递药系统研究进展·

功能基修饰的脑靶向纳米递药系统研究进展

张　宇[1],鲁胜男[2],张俊丽[1],张瑶瑶[3],程　玲[3],李　静[3],李　颖[2],苏　峰[1,2,3*],何广卫[1,2,3*]
(1 安徽医科大学药学科学学院,合肥 230032; 2 合肥医工医药股份有限公司,安徽省药物创新与高端制剂重点实验室,合肥 230088; 3 中国药科大学药学院,南京 211198)

[摘要] 中枢神经系统疾病已成为当今全球公共卫生领域的重大挑战。随着人类寿命延长和人口老龄化加剧,该类疾病的发病率呈显著上升趋势,但其临床治疗仍面临关键性技术瓶颈。由于血脑屏障的存在,阻碍了超过98%的小分子药物和几乎所有大分子药物的脑内递送,导致常规给药方式难以达到有效治疗浓度。近年来,基于纳米技术构建的脑靶向纳米递药系统展现出突破性潜力:纳米载体可通过尺寸效应提高药物跨越血脑屏障的效率;通过表面功能基修饰可实现脑部精准递送。本文描述了血脑屏障的组成及作用、纳米载体的类型和功能基修饰的脑靶向策略,旨在为开发安全、高效的脑靶向纳米递药系统提供理论依据和技术参考。

[关键词] 纳米递药系统;脑靶向;功能基配体;血脑屏障;纳米载体;中枢神经系统
[中图分类号] R945　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003-3734(2026)08-0785-10

Advances in surface-functionalized brain-targeted nano-drug delivery systems

ZHANG Yu[1], LU Sheng-nan[2], ZHANG Jun-li[1], ZHANG Yao-yao[3], CHENG Ling[3], LI Jing[3], LI Ying[2], SU Feng[1,2,3*], HE Guang-wei[1,2,3*]
(1 *School of Pharmaceutical Sciences, Anhui Medical University, Hefei* 230032, *China*; 2 *Hefei Industrial Pharmaceutical Institute Co., Ltd., Anhui Provincial Key Laboratory of Drug Innovation and Advanced Pharmaceuticals, Hefei* 230088, *China*; 3 *School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing* 211198, *China*)

[**Abstract**] Central nervous system (CNS) diseases have become a major global public health challenge. With the extension of human lifespan and the intensification of population aging, the incidence of these diseases has shown a significant upward trend, yet their clinical treatment still faces critical technological bottlenecks. The presence of the blood-brain barrier (BBB) hinders the delivery of over 98% of small-molecule drugs and nearly all macromolecular drugs into the brain, rendering conventional drug administration methods unable to achieve effective therapeutic concentrations. In recent years, brain-targeted nano-drug delivery systems based on nanotechnology have demonstrated breakthrough potential: nanocarriers can improve the efficiency of drug crossing the BBB through size effects; surface functional modifications enable precise drug delivery to the brain. This article describes the composition and function of the BBB, the types of nanocarriers, and brain-targeting strategies via functional group modifications, aiming to provide theoretical foundations and technical references for developing safe and efficient brain-targeted nano-drug delivery systems.

[作者简介] 张宇,男,硕士研究生,主要从事新剂型与新技术研究。E-mail: 1531144270@qq.com。
[通讯作者] *苏峰,男,博士研究生,高级工程师,硕士生导师,主要从事创新药物及药物新剂型的研究与开发。联系电话:(0551)65322502,E-mail: windycpu@sina.com。*何广卫,男,教授,主任药师,博士生导师,主要从事创新药物的开发与研究。E-mail: hgwhipi@hotmail.com。
[DOI]10.20251/j.cnki.1003-3734.2026.08.001

[**Key words**] nano-drug delivery system; brain-targeting; functional group ligand; blood-brain barrier; nanocarriers; central nervous system

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病因其高致残率、高致死率及治疗预后差等特点,已成为全球公共卫生领域的重要挑战。根据发病机制可分为四大类:① 感染性疾病,如隐球菌性脑膜炎(cryptococcal meningitis, CM)[1];② 肿瘤性疾病,如胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)[2];③ 神经退行性疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)[3]和帕金森病(Parkinson's disease, PD)[4];④ 脑血管性疾病,如脑卒中[5]。此类疾病治疗面临的核心困境源于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的特殊生理结构,已报道的大多数小分子药物和几乎所有的大分子药物(如蛋白质、多肽、治疗性抗体、核酸等)都难以有效跨越 BBB,导致脑内药物浓度不足及临床疗效受限[6]。如何突破 BBB 限制,已成为当前 CNS 疾病治疗研究的关键科学问题。目前,治疗 CNS 疾病的脑部递药方法可分为侵入式、物理调控 BBB 技术和非侵入式三类。侵入式方法主要包括脑室注射、脑实质注射和鞘内注射等通过穿刺或手术实施的给药方式[7]。而物理调控 BBB 包括使用渗透剂(如甘露醇)、聚焦超声和电磁辐射等技术,其通过暂时调控 BBB 通透性实现药物递送。虽然这些物理方法避免了直接侵入脑组织,但其反复打开 BBB 的机制可能导致病原体和炎症介质等非特异性进入脑内,存在诱发神经元损伤和炎症反应等潜在风险[8]。非侵入式方法包括口服、静脉注射和经鼻给药等。以静脉注射和经鼻给药为代表的纳米递药系统因规避首过效应而备受关注。其中,经鼻递药虽通过黏膜促渗剂(脂质或乳化剂等)优化可提升药物渗透性,但仍受限于鼻腔生理屏障及药物理化性质导致的低转运效率[9-10]。

近年来,纳米技术的飞速发展推动了脑靶向纳米递药系统的研究进程,这为 CNS 药物的精准递送提供了新的可能[11]。基于 BBB 内高表达的转运体和受体的生物学特性,研究人员聚焦于高亲和力功能基的筛选与仿生合成,旨在增强纳米载体的脑靶向能力,进而提升药物在脑内病灶部位的富集。本文综述了功能基修饰策略在脑靶向纳米递药系统中的研究进展,以期为突破 CNS 药物递送瓶颈、开发新型脑靶向纳米递药系统提供参考。

1 BBB 的组成及作用

BBB 是由脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMECs)及其细胞间的紧密连接、完整的基底膜、周细胞和星形胶质细胞足突围成的神经胶质膜构成(见图 1)[12],是存在于血液和脑组织之间的一种动态屏障,也是一种高选择性的半渗透脂质膜。BMECs 及其细胞间的紧密连接是 BBB 的主要结构,BBB 上的紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)由跨膜蛋白和细胞质肌动蛋白构成,其中最主要的 TJP 属于咬合蛋白(Occludin)和闭合蛋白家族(Claudins),可以使 BMECs 紧密连接,构成 BBB 的高阻抗物理性屏障,限制绝大部分物质通过细胞旁通路进入大脑;完整的基底膜主要由Ⅳ型胶原蛋白、层黏连蛋白、巢蛋白和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖组成,能避免由压力改变引起的血管变形,维持血管稳定性;星形胶质细胞的足突组成坚韧的胶质膜,覆盖在毛细血管周围,能保证 BBB 的完整性。三者共同组成紧密连接的网状结构,控制血液与 CNS 的物质交换,保持脑内微环境处于稳定状态,对维持 CNS 的正常生理状态至关重要[13]。此外,BMECs 与普通外周血管内皮细胞相比,其表面存在许多特异性表达的转运体和受体,可介导药物跨越 BBB,实现脑靶向递送。

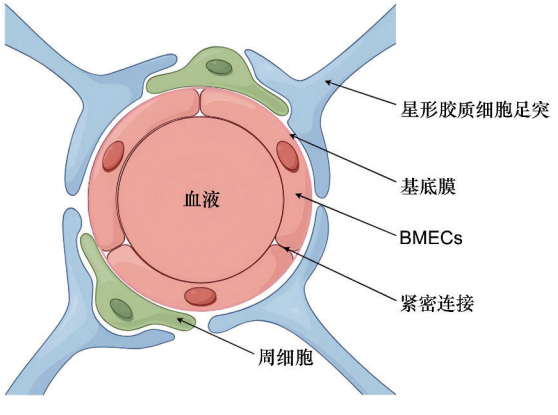


图 1 BBB 的组成

2 纳米载体的类型

纳米载体作为药物递送系统的核心组件,可通过脂质、高分子聚合物或无机材料等构建,其主要包括有机纳米载体、无机纳米载体及仿生纳米载体(见图 2)[14]。

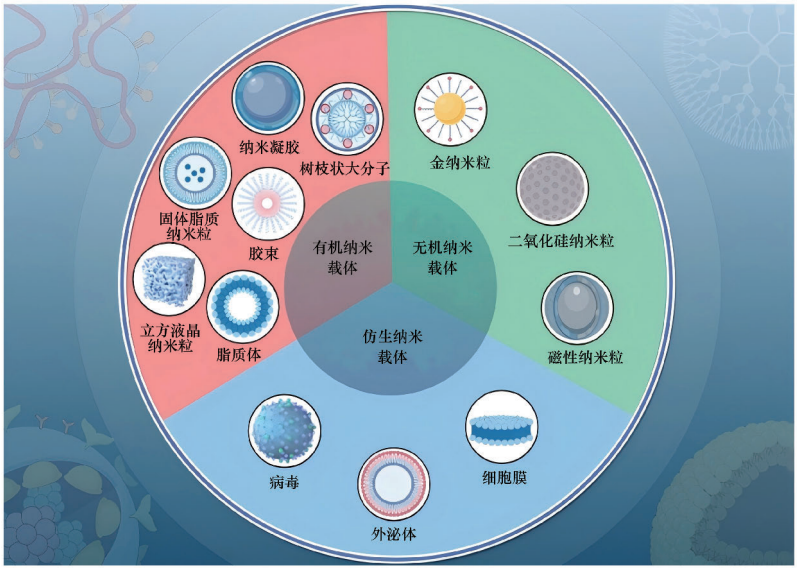


图 2 纳米载体的分类

2.1 有机纳米载体

2.1.1 脂质纳米载体 脂质纳米载体(如脂质体、固体脂质纳米粒、立方液晶纳米粒等)凭借高生物相容性、易于表面修饰及可降解性等优点,被广泛应用于构建纳米递药系统[15]。基于传统脂质体存在药物突释、稳定性差等缺点,研究人员开发了固体脂质纳米粒,通过固态基质延缓药物释放,提高药物的生物利用度。Khishvand 等[16]通过乳化溶剂挥发法制备了负载白藜芦醇(resveratrol,RSV)的固体脂质纳米粒(RSV-SLN),经 Box-Behnken 设计优化后,其改善 AD 症状的疗效较游离药物显著增强。立方液晶纳米粒具有三维双连续相结构,使其在结构稳定性、药物包封能力、药物释放特性和制备工艺等方面均优于前者[17]。此外,Bian 等[18]开发了一种基于小檗碱(berberine, BE)的离子化脂质纳米粒,通过对设计构建的 75 种新型 BE 衍生脂质文库进行三轮筛选[包括理化特性、pKa 值及 poly(A)结合能力],最终确定一种最优的脂质组分,并采用酸碱对策略优化其脑靶向能力,将有机酸黄芩素(scutellarin, ST)与 BE 结合,中和其正电荷,获得了具有高效脑靶向能力的 BE-ST 载体,其不仅能够递送 siRNA,还展现出对小分子药物和 mRNA 的递送潜力,为 CNS 疾病的治疗提供了新策略。

2.1.2 聚合物纳米载体 聚合物纳米载体(如聚合物胶束、纳米凝胶及树枝状聚合物等)可通过分子自组装或化学交联构建具备智能响应性(pH/酶/温度敏感)的纳米递药系统[19]。宋帅恒等[20]将透明质酸(hyaluronic acid, HA)作为亲水端,喜树碱(camptothecin, CPT)作为疏水端,利用甘氨酸(glycine, Gly)连接形成 pH 响应性的两亲性胶束,利用 Gly 的羧基与 CPT 羟基形成的酯键在肿瘤微酸环境中断裂释放药物,体外实验证明其具有明显的抗肿瘤活性。López 等[21]采用离子凝胶化法制备了一种三碳菁-壳聚糖的阳离子纳米凝胶(CNN-CS-NG),体内外实验表明其具有良好相容性和跨越 BBB 的潜力。此外,树枝状聚合物凭借精确的分子结构与高载药量,可克服天然产物靶向性差的缺点,其智能响应性释放机制可实现基因药物与化疗药物的精准控释,这种协同递送策略为肿瘤联合治疗提供了新途径[22]。

2.2 无机纳米载体

常见的无机纳米载体有磁性纳米粒、金纳米粒、二氧化硅纳米粒和量子点(quantum dot,QD)等,其在诊疗一体化领域表现突出[23-24]。美国 FDA 批准的葡聚糖包被超顺磁性氧化铁纳米粒(如 Feridex® 和 Endorem®)已在脑肿瘤影像诊断中得到应用[25]。Ferreira 等[26]使用同位素对 86Y/90Y 标记超小多孔二氧化硅纳米粒(86Y/90Y-SiO_2)。实验结果表明 86Y/90Y-SiO_2 兼具长循环与肿瘤靶向富集特性,为放射性核素脑部治疗提供了新思路。石墨烯量子点(graphene quantum dot,GQD)凭借宽谱荧光可调性与高比表面积,同步实现药物负载与实时成像,然而其长期滞留引发的神经毒性须通过功能基进一步修饰,以平衡诊疗效率与生物安全性[27]。此外,研究发现有机纳米载体可经胶质淋巴系统高效清除,而

无机纳米粒因清除延迟易引发脑内蓄积,导致神经炎症与神经元凋亡。Gao 等[28]研究揭示了小胶质细胞的胞外囊泡(extracellular vesicles,EVs)作用机制,实验表明特异性激活 ERK1/2 信号通路可显著增强 EVs 的释放,可有效减少具有神经毒性的无机纳米粒在脑内的蓄积。

2.3 仿生纳米载体

常见的仿生纳米载体主要包括以下类型:细胞膜(如红细胞、血小板、免疫细胞和肿瘤细胞等)包被载体、工程化外泌体和病毒衍生载体[29]。细胞膜包被的纳米载体具有较好的生物相容性和生物降解性,利用天然膜蛋白能够实现免疫逃逸与靶向功能,被认为是一种有前途的纳米载体[30]。Fan 等[31]开发了一种胶质瘤 C6 细胞膜(C6 cell membrane,CCM)包被 10-羟基喜树碱的纳米递药系统(HCPT-NS/CCM)。结果表明,CCM 可通过同源靶向机制促进药物跨越 BBB 进入大脑,到达肿瘤部位。工程化外泌体通过表面配体修饰或载药功能化可显著提高脑靶向递送效率[32]。Mobahat 等[33]利用人子宫内膜干细胞外泌体负载姜黄素(hEnSCs-Exo/Cur),在 6-羟基多巴胺诱导的 PD 小鼠模型中证实其可高效跨越 BBB,抑制 α-突触核蛋白聚集,并显著改善运动功能障碍及神经元凋亡。病毒衍生载体中的腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)凭借低免疫原性、长效基因表达能力及天然嗜神经特性,已成为 CNS 基因治疗的首选载体[34]。目前,越来越多的特异性强的重组 AAV 正在被开发,以期用于基因药物递送[35]。Huang 等[36]设计开发了一种靶向 TfR1 的 AAV 衣壳(BI-hTfR1)。BI-hTfR1 可在人 BMECs 中主动转运,与 AAV9 相比,在人 *TFRC* 基因敲入小鼠 CNS 中的报告表达量提高了 40 ~ 50 倍,彰显 AAV 载体在 CNS 疾病基因治疗中的转化潜力。

因此,理想的纳米载体须兼具以下特性:安全性高、生物相容性好、可降解性强、体内循环时间长及高效跨越 BBB 能力。研究表明,通过功能基修饰优化其表面特性,可显著提升脑靶向递送能力。

3 功能基修饰的脑靶向策略

基于国内外脑靶向纳米递药系统研究发现,药物脑部精准递送主要依赖被动靶向和主动靶向两大策略。被动靶向策略通过增强纳米载体与 BMECs 的结合亲和力和减弱 P-糖蛋白或多药耐药蛋白家族对药物的外排作用,增加药物在脑内的分布。主动靶向策略则通过纳米载体表面功能化修饰,借助“配体-受体”特异性识别机制,从而突破 BBB 限制,实现高效、精准的脑靶向递送。目前,针对 BBB 的靶向递送机制主要包括三类跨膜途径:载体介导转运(carrier-mediated transport, CMT)、吸附介导转运(adsorptive-mediated transport, AMT)和受体介导转运(receptor-mediated transport, RMT),见图 3。

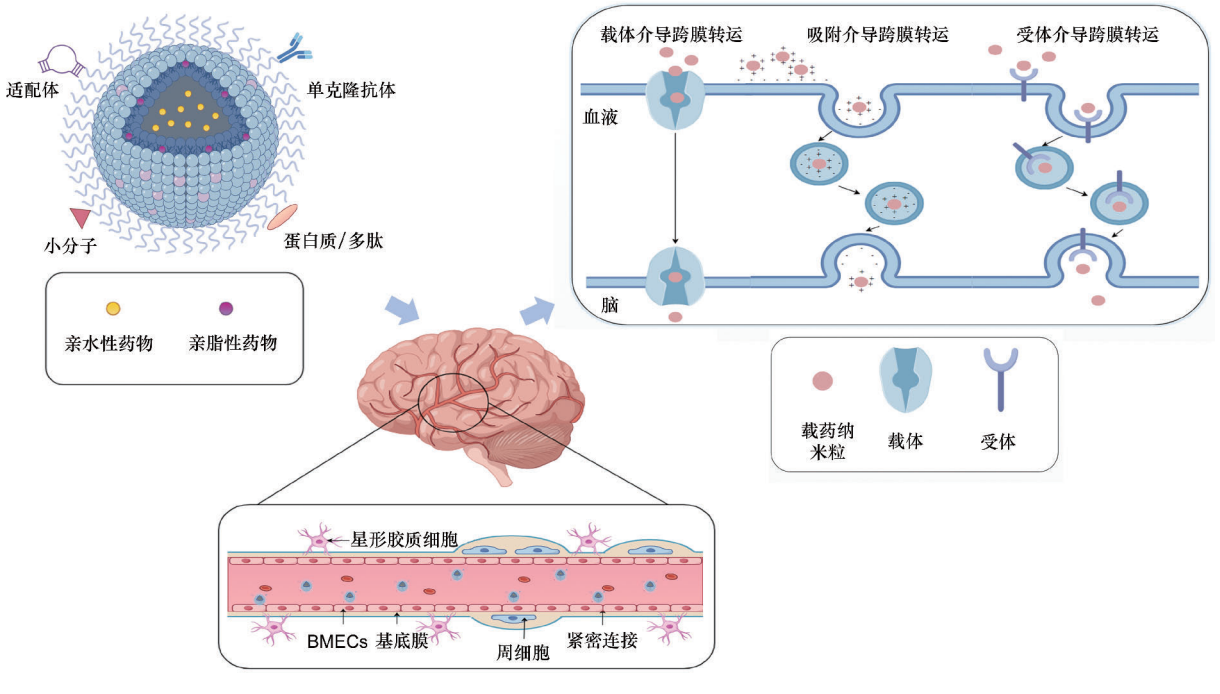


图 3 跨越 BBB 的靶向递送机制

3.1 CMT

葡萄糖、氨基酸、核苷酸、维生素和电解质等大量营养物质是维持大脑正常生理功能所必需的。BBB 的 BMECs 表面特异性表达多种内源性转运蛋白,如 *L* 型氨基酸转运蛋白(*L*-type amino acid transporter, LAT)、葡萄糖转运蛋白(glucose transporter, GLUT)和胆碱转运蛋白(choline transporter, CHT)等,这些蛋白通过 CMT 机制选择性调控营养物质的跨膜运输。值得注意的是,CMT 具有双向调节功能:其内向转运系统负责将血液中的必需物质转运至脑实质,而外向转运系统则通过清除代谢废物或外源性毒素维持 CNS 稳态[37]。基于 CMT 的生理特性,研究者提出仿生递药策略:通过将纳米载体表面修饰为内源性转运蛋白的底物,使其能够"伪装"成营养物质,借助 CMT 实现靶向递送。

3.1.1 LAT LAT1 在 BBB、神经元、胶质细胞和肿瘤细胞上高表达,而在正常外周器官几乎无表达,这一特异性分布使其成为脑靶向递药的理想靶点[38]。基于 LAT1 的底物特性,研究者常采用左旋多巴(levodopa,*L*-DOPA)、氨基酸及其衍生物作为纳米载体功能基。Gonzalez-Carter 等[39]设计了一种 *L*-DOPA 修饰的多分支金纳米颗粒(*L*-DOPA-AuNFs),其相较于非靶向纳米颗粒,在体外 BBB 模型中转运效率显著提升,并能被脑内巨噬细胞高效内化且不诱发炎症反应,这为神经炎症相关疾病的靶向治疗提供了新策略。成倩等[40]构建了酪氨酸修饰的双载药纳米粒(L-STNP),该体系通过 LAT1 介导的转运机制,实现替莫唑胺(temozolomide,TMZ)与索拉非尼的协同递送,显著抑制胶质瘤生长,同时展现出优异的载药性能和生物相容性。

3.1.2 GLUT 葡萄糖作为大脑主要能量底物,其跨越 BBB 转运高度依赖于 BMECs 上高表达的 GLUT1,该蛋白承担超过 90% 的脑内葡萄糖摄取,这种生理特性为脑靶向递药系统设计提供了天然突破口。基于"仿生递送"策略,研究者通过构建葡萄糖类似物或糖基化前药修饰的纳米载体,可有效激活 GLUT1 介导的转运通路突破 BBB。Xie 等[41]构建了一种葡萄糖修饰的聚合物纳米胶束系统,成功将 3D6 抗体片段递送至 AD 模型小鼠脑内,显著抑制了 β 淀粉样蛋白(amyloid-β, Aβ)沉积。Zhou 等[42]构建的血糖响应型纳米系统(Gal-NP@siBACE1)通过双重调控机制提升递送效率:① 通过短暂诱导低血糖上调 BBB 的 GLUT1 表达;② 利用半乳糖修饰载体实现靶向 GLUT1。该体系通过磷酸胍盐桥(Gu^+/PO_3^{4-})与疏水相互作用稳定 siRNA 负载,显著改善 AD 小鼠认知功能,开创了代谢调控协同靶向递送的新策略。因此,借助 GLUT1 转运通路的递药策略在 CNS 疾病治疗中具有广阔的应用前景。

3.1.3 CHT 胆碱转运系统在神经递质合成与脑内稳态调控中起关键作用。高亲和力 CHT1 主要分布于胆碱能神经元,其介导的胆碱摄取是乙酰胆碱合成的限速步骤。其常用的功能基包括胆碱及其衍生物和胆碱类似物等。Wu 等[43]设计了一种 2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱修饰的纳米胶囊,通过 CHT1 与烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor,NAchR)的双重靶向作用,显著提升蛋白质类药物跨越 BBB 效率。近年研究发现,BBB 中胆碱转运主要由胆碱经血红素转运蛋白 2(feline leukemia virus subgroup C receptor 2, FLVCR2)而非传统认知的 CHT1 完成[44-45]。FLVCR2 在 BMECs 特异性高表达的特性,为开发新一代高选择性脑靶向递药系统开辟了新方向。Qiu 等[46]阐释了 CHT1 胆碱识别分子模型,这为理性设计 FLVCR2 靶向配体提供了重要结构依据。

3.2 AMT

由于 BMECs 在生理 pH 条件下,质膜表面分布的唾液酸糖蛋白通过羧基解离和硫酸乙酰肝素蛋白聚糖中的硫酸基团共同作用,使 BMECs 表面带有负电荷,这为阳离子化载体的靶向结合提供了结构基础。AMT 是一种基于电荷相互作用的跨越 BBB 策略,其通过带正电荷的纳米载体与 BMECs 表面负电荷的静电相互作用介导内吞转运[47]。目前,多种功能性生物大分子可借助 AMT 跨越 BBB,主要包括阳离子蛋白、细胞穿膜肽(cell-penetrating peptides, CPPs)和凝集素三大类。这些阳离子分子通过静电相互作用与 BMECs 表面的阴离子位点产生特异性结合,其结合亲和力与载体表面电荷密度呈正相关。基于此,研究人员通过带正电荷的多糖对阳离子聚合物核心结构进行功能基修饰,从而提高药物跨越 BBB 的转运效率。其中,壳聚糖因其独特的聚阳离子特性,结合优异的生物相容性、可降解性和低细胞毒性等优势,已成为 AMT 递药系统中最具潜力的载体材料之一[48]。研究表明,通过调控壳聚糖的脱乙酰度可精确调节其表面电荷密度,从而优化载体与 BMECs 的相互作用强度,这

一特性为其在脑靶向递药领域的应用提供了重要技术支撑。

3.2.1 阳离子蛋白 基于 BBB 周围富含聚阴离子的微环境特性,蛋白质的阳离子化修饰可通过 AMT 机制显著提升其跨越 BBB 的能力[49]。目前,蛋白质阳离子化主要通过聚阳离子共价偶联或二胺试剂修饰实现,其修饰程度与蛋白质的氨基酸组成及空间构象密切相关。研究表明,蛋白质表面可及羧基的数量与阳离子化程度呈显著正相关关系。然而,高剂量阳离子化蛋白可有效增强 BBB 穿透效率,但其过量的正电荷可能引发血管内皮细胞膜完整性破坏及细胞凋亡等不良反应,这严重限制了其临床转化潜力。针对这一技术瓶颈,Muniswamy 等[50]创新性地开发了一种基于羧基活化技术的树枝状阳离子化白蛋白(dendrimerized cationized albumin, dCat-Alb),并将其作为功能化涂层整合于负载 DOX 的聚合物纳米粒表面。该新型杂化纳米递药系统通过调控表面电荷分布,不仅显著延长体内循环时间和提高跨越 BBB 能力,同时规避了传统 DOX 制剂的溶血毒性。这种通过分子结构工程化改造平衡递送效率与生物安全性的策略,为阳离子化蛋白的毒性调控提供了创新思路。

3.2.2 CPPs CPPs 由 5 ~ 30 个氨基酸组成,多数含有精氨酸和赖氨酸,是一类能够穿过细胞膜或组织屏障的短肽[51]。根据理化性质差异,CPPs 可分为 3 类:① 阳离子型(如 TAT、R8、R9、SynB1、SynB3 等),通过静电作用吸附于细胞膜;② 两亲型(如 TP10、Pep-1、MPG、MAP、CADY、pVEC 等),依赖疏水-亲水平衡介导跨膜;③ 疏水型(如 FGF、BIP、integrin β3 等),通过脂质相互作用进入细胞。由于 CPPs 具有优异的生物相容性、易于功能基修饰以及与生物大分子原位融合的特性,故在脑靶向递送领域备受关注[52]。Feng 等[53]通过金-硫共价键将硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)精确锚定于 TAT 肽修饰的金纳米粒表面,成功构建 TAT-CS@ Au 纳米复合物,其在 AD 模型中展现出良好的 BBB 渗透性。该研究首次揭示了 CPPs 与多糖协同调控神经炎症微环境的可能性,为多功能脑靶向纳米递药系统设计提供了新思路。

3.2.3 凝集素 凝集素通过特异性识别 BMECs 表面的糖基化受体介导 AMT 过程,其中麦胚凝集素(wheat germ agglutinin, WGA)因对 *N*-乙酰葡萄糖胺残基和唾液酸的高亲和力而被广泛研究。然而,WGA 可能引发心脏毒性、免疫原性及神经炎症反应,严重制约临床转化。针对这一问题,Kong 等[54]开发了一种新型的多功能脑靶向脂质体,通过将 RSV 嵌入脂质双分子层以改善膜稳定性,同时共修饰 WGA 和对氨基苯基-α-*D*-吡喃甘露糖苷(p-aminophenyl-α-*D*-manno-pyranoside, MAN)形成双靶向纳米递药系统,WGA 介导跨越 BBB,MAN 通过甘露糖受体介导巨噬细胞逃逸降低全身毒性。负载表柔比星后,显著提高 GBM 模型的脑内药物蓄积,且未诱发显著神经炎症,为凝集素的安全应用提供参考。

3.3 RMT

RMT 通过配体-受体特异性结合跨越 BBB,其高选择性可显著降低外周器官脱靶风险,是脑靶向递送的核心策略之一[55]。RMT 过程刚开始是由配体与 BMECs 的细胞膜上同源受体结合,然后经网格蛋白包被或非网格蛋白包被的囊泡介导发生内吞作用,随后细胞内运输,最终导致囊泡与 BBB 的腔外膜融合,从而将药物递送到脑内[56]。BMECs 表面存在许多受体,如转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)、胰岛素受体(insulin receptor, IR)、脂蛋白受体(lipoprotein receptor, LRP)和 NAchR 等。目前,研究者通过噬菌体展示技术和计算机辅助设计等手段筛选高亲和力配体,并以此修饰纳米载体,有望开发治疗 CNS 疾病的新型脑靶向纳米递药系统[57]。

3.3.1 TfR TfR 是一类Ⅱ型跨膜糖蛋白,包含 TfR1 和 TfR2 这 2 种亚型。其中,TfR1 广泛表达于人体各类细胞,且对转铁蛋白(transferrin, Tf)的亲和力显著高于 TfR2。值得注意的是,TfR1 在 BMECs 及肿瘤细胞中的表达水平较正常组织显著升高,这一特性使其成为脑靶向递药系统的理想靶点。目前,基于 TfR 的靶向功能基主要包括 Tf、单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)、多肽及适配体等类型[58]。

尽管 Tf 修饰可增强纳米载体主动靶向能力,但其与 TfR 的结合易受内源性 Tf 竞争抑制,导致脑靶向药物递送效率受限。为解决这一问题,研究者开发了非竞争性结合配体 T7 肽,通过结合 TfR 的非 Tf 位点,有效规避内源性竞争,显著提升纳米载体的靶向效率。Piao 等[59]构建了 T7 肽修饰的胆固醇纳米粒,负载 TMZ 后形成中性粒细胞膜包覆胶束,其在 GBM 小鼠模型中表现出优异的 BBB 穿透能力,肿瘤部位药物蓄积量较对照组得到显著提高。此外,OX26 单抗因特异性识别 TfR 而不干扰内源性 Tf 的功能,成为另一种重要策略[60]。d'Avanzo 等[61]通过

冻融法制备了 OX26 偶联的神经节苷脂化脂质体(CDP-choline/OX26 Lip)。在缺血再灌注大鼠模型中,CDP-choline/OX26 Lip 显著提高了生存率,证实其具有卓越的脑靶向能力。适配体作为新型靶向分子,是经体外筛选得到的一段寡核苷酸序列(DNA 或 RNA),能够特异性识别并结合生物靶标。Zhang 等[62]通过结构优化获得高亲和力适配体 HG1-9,其可经 TfR 介导内吞进入靶细胞,为脑部递药提供了新思路。

3.3.2 IR IR 是由 α、β 亚基通过二硫键连接的酪氨酸激酶受体,在 BMECs 中高表达。外周胰腺 β 细胞分泌的内源性胰岛素(insulin, INS)虽可通过 IR 介导跨越 BBB,但其临床应用面临两大瓶颈:① 血液半衰期短,易引发低血糖;② 长期使用导致 IR 脱敏,加剧 Aβ 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化,可能加速 AD 进展[63]。因此,INS 不能直接作为靶向大脑的功能性配体,研究人员开发了 IR 特异性配体替代方案,如 mAb 和多肽类。多肽相比小分子具有更高的靶向性和特异性,相比 mAb 有更好的组织穿透能力且制备简单。Li 等[64]设计的四肽 GFFY 可特异性结合 IR 且无代谢干扰风险。实验表明,Cy5.5-GFFY 纳米球在脑实质中的荧光强度较游离染料显著提高,验证了其高效跨越 BBB 能力。该策略为 AD 治疗提供了新思路。

3.3.3 LRP 低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein receptor,LDLR)家族成员在脑靶向纳米递药系统中发挥关键作用,其中 LRP1 因在 BMECs 和胶质瘤细胞中的高表达备受关注[65]。其常用靶向配体包括载脂蛋白 E 衍生肽[如 APOE(159-172)$_2$]及 Angiopep-2 等。Wei 等[66]将 2.5% 的 APOE 修饰到纳米载体表面,设计并探索了一种负载索拉非尼的小型智能 LDLR 特异性胶束(LDLR-mSF)。在 GBM 模型中,LDLR-mSF 的药物蓄积量较游离药物提升 6.0 倍,抑瘤活性增强 10.6 倍。Angiopep-2 是源于 Kunitz 结构域家族的衍生肽,既可被 BMECs 上的 LDLR 识别,也可被 GBM 表面高表达的 LRP1 识别[67]。Cai 等[68]开发了一种 Angiopep-2 功能化脂质立方体负载药物顺铂和 TMZ 用于跨越 BBB 靶向 GBM。研究结果表明,Angiopep-2 功能化脂质立方体在改善跨越 BBB 和增强 GBM 药物有效治疗方面具有广阔的应用前景。然而,Angiopep-2 只能靶向 GBM 表面的 LRP1,无法到达 GBM 的深层处,与高分子材料共塑性和体内稳定性较差,导致其在 GBM 治疗中受到了一定的限制。Broc 等[69]通过噬菌体展示技术筛选获得高亲和力的 VH4127 肽,其介导的 siRNA 递送系统在神经退行性疾病模型中具有显著疗效。张瑶瑶等[70]系统综述了 siRNA 递送系统的研究进展,指出通过功能基修饰的纳米载体可显著提升 siRNA 的脑靶向效率,这为 AD 的基因治疗提供了重要的技术支撑。

3.3.4 NAchR NAchR 在 BMECs 及神经元表面高表达。狂犬病毒糖蛋白(rabies virus glycoprotein, RVG)产生的短肽可以与 NAchR 特异性结合,从而介导药物跨越 BBB 进入大脑。RVG29 是 RVG 中的一段 29 个氨基酸序列的多肽,将其作为功能基修饰到纳米载体表面,能提高跨越 BBB 能力[71]。Chen 等[72]构建的 RVG29 修饰玉米醇溶蛋白纳米粒(RVG-Zein NPs)负载治疗药物 TMZ,在 U87 细胞中 TMZ 释放量较非靶向组得到提高,且未引发显著细胞毒性,展现出良好的临床转化潜力。

4 总结与展望

虽然激活 BBB 表面的转运蛋白可以提高药物的转运效率,但是简单地将药物与营养类似物分子偶联并不能够实现 CMT,当存在 2 种及以上营养类似物时,可能会产生竞争效应,影响药物转运效率。AMT 由于需要纳米载体表面带有大量正电荷,这会带来严重的不良反应,研究人员通过降低纳米载体表面的正电荷减轻由此造成的毒性。但研究结果表明降低纳米载体表面正电荷会使得 BMECs 的吸附作用随之降低。然而,RMT 对结合部位的特异性和亲和力比 CMT 和 AMT 更强。因此,RMT 的脑靶向纳米递药系统在安全性及靶向效率方面展现出显著优势,具有重要的研究价值与临床转化前景。当前脑靶向纳米递药系统的临床转化研究主要集中于早期验证阶段(以Ⅰ/Ⅱ期临床试验为主,见表 1)。

表 1 处于临床试验阶段的脑靶向纳米递药系统相关研究

作用机制	药物名称	载体类型	靶点	临床试验阶段	试验登记号	适应证
RMT	CNM-Au8	无机纳米载体	LDLR 和 LRP-1	Ⅱ期临床试验	NCT03815916	PD
RMT	EGFR(V)-EDV-Dox	仿生纳米载体	EGFR	Ⅰ期临床试验	NCT02766699	GBM

续表 1

作用机制	药物名称	载体类型	靶点	临床试验阶段	试验登记号	适应证
RMT	SGT-53	有机纳米载体	TfR	Ⅱ期临床试验	NCT02340156	GBM
CMT	2B3-101	有机纳米载体	谷胱甘肽转运蛋白	Ⅰ/Ⅱ期临床试验	NCT01386580	复发性恶性神经胶质瘤
RMT 和 CMT	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	有机纳米载体	NAChR 和胆碱转运蛋白	Ⅱ/Ⅲ期临床试验	NCT06391645	肌萎缩侧索硬化症

鉴于当前 CNS 疾病的诊疗手段有限,临床上对有效治疗方案的需求极为迫切。尽管功能基修饰策略在提高药物生物利用度、延长循环时间等方面取得一定进展,但其临床转化仍面临许多关键挑战。① 载体物理化学特性相关问题:纳米载体的尺寸、形状、结构和表面电荷等参数直接影响跨越 BBB 的效率与生物安全性。虽然微流控技术可改善载体均一性,但经功能基修饰后体内稳定性和生物相容性仍须系统性评估;② 蛋白冠干扰效应:血液中蛋白质在纳米粒表面形成的动态冠层会屏蔽靶向功能基并影响药物释放,现有预涂白蛋白策略虽可减少非特异性吸附,但仍须发展仿生伪装技术实现更加精准的调控;③ 多器官脱靶风险:现有靶向功能基缺乏对脑组织的特异性,导致心脏、肝脏、脾脏、肺脏、肾脏等器官非特异性蓄积引发毒性,目前亟须开发基于单细胞测序技术筛选脑特异性配体的新方法;④ 长期毒性评估体系缺失:现有研究多聚焦急性毒性,而纳米载体在脑组织内的慢性积累可能引发胶质细胞异常活化等风险,须构建多组学整合分析方法揭示其亚细胞水平的生物效应。

此外,对于脑靶向纳米递药系统后续研究可融入人工智能与跨学科技术,运用深度学习构建神经网络模型,实现快速筛选和预测具有潜在高亲和力的功能基,并结合器官芯片构建 BBB 动态模型,以此缩短研发周期,加速高亲和力和低毒性的新型靶向功能基的开发,改变过去主要依赖实验试错和文献回顾的低效模式。并基于已有纳米载体的实验数据和理论模型,利用人工智能辅助设计纳米载体的尺寸、形状、表面电荷等物理化学性质,通过计算机模拟与优化算法,预测不同参数组合下纳米载体的脑靶向能力、缓释能力、稳定性、体内循环时间及药物负载等。同时,利用多功能基协同修饰实现多级靶向,整合实时成像与可控释药功能,以期构建“实时监测-精准治疗”的诊疗一体化智能纳米递药系统。此外,为了突破规模化生产瓶颈可借助微流控等技术,加速安全、高效的脑靶向纳米递药系统从基础研究向临床转化,为 CNS 疾病的精准治疗带来希望。

[参 考 文 献]

[1] LIU MZ, DAI XH, ZENG MT, *et al*. Clinical treatment of cryptococcal meningitis: an evidence-based review on the emerging clinical data[J]. *J Neurol*, 2024, 271(6): 2960 - 2979.

[2] WELLER M, WEN PY, CHANG SM, *et al*. Glioma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10: 33.

[3] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPELTO M, *et al*. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577 - 1590.

[4] TANNER CM, OSTREM JL. Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(5): 442 - 452.

[5] HILKENS NA, CASOLLA B, LEUNG TW, *et al*. Stroke[J]. *Lancet*, 2024, 403(10446): 2820 - 2836.

[6] NANCE E, PUN SH, SAIGAL R, *et al*. Drug delivery to the central nervous system[J]. *Nat Rev Mater*, 2022, 7(4): 314 - 331.

[7] TIAN MZ, MA ZC, YANG GZ. Micro/nanosystems for controllable drug delivery to the brain[J]. *Innovation (Camb)*, 2023, 5(1): 100548.

[8] STAMP MEM, HALWES M, NISBET D, *et al*. Breaking barriers: exploring mechanisms behind opening the blood-brain barrier[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2023, 20(1): 87.

[9] 许乔, 张华清, 周建平, 等. 经鼻纳米递药系统在中枢神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1099 - 1104.

[10] 杨丽, 侯曙光, 周璇. 鼻腔给药在神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(20): 2865 - 2871.

[11] MOREIRA R, NÓBREGA C, DE ALMEIDA LP, *et al*. Brain-targeted drug delivery-nanovesicles directed to specific brain cells by brain-targeting ligands[J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 260.

[12] WU D, CHEN Q, CHEN X, *et al*. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 217.

[13] CHAULAGAIN B, GOTHWAL A, LAMPTEY RNL, *et al*. Experimental models of *in vitro* blood-brain barrier for CNS drug delivery: an evolutionary perspective[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2710.

[14] ZORKINA Y, ABRAMOVA O, USHAKOVA V, *et al*. Nano carrier drug delivery systems for the treatment of neuropsychiatric disorders: advantages and limitations[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5294.

[15] KUMAR V, NAIR SC. Nano lipid carriers as a promising drug delivery carrier for neurodegenerative disorders-an overview of recent advances[J]. *Recent Pat Biotechnol*, 2024, 18(1): 2 - 21.

[16] KHISHVAND MA, YEGANEH EM, ZAREI M, *et al*. Development, statistical optimization, and characterization of resveratrol-containing solid lipid nanoparticles (SLNs) and determination of the efficacy in reducing neurodegenerative symptoms related to

Alzheimer's disease: *in vitro* and *in vivo* study[J]. *Biomed Res Int*, 2024, 2024: 7877265.
[17] ATTRI N, DAS S, BANERJEE J, *et al*. Liposomes to cubosomes: the evolution of lipidic nanocarriers and their cutting-edge biomedical applications[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7(5): 2677 - 2694.
[18] BIAN XF, GUO Q, YAU LF, *et al*. Berberine-inspired ionizable lipid for self-structure stabilization and brain targeting delivery of nucleic acid therapeutics[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2368.
[19] 李港, 侯泰霖, 蒋为, 等. 聚合物载体在 mRNA 递送领域的研究进展[J]. 药学进展, 2024, 48(6): 437 - 449.
[20] 宋帅恒, 杜昊洋, 磨莲清, 等. 透明质酸-甘氨酸-喜树碱聚合物胶束的制备及其体外抗肿瘤活性研究[J]. 中南药学, 2024, 22(9): 2332 - 2336.
[21] LÓPEZ ER, LÓPEZ CS, SPAGNUOLO CC, *et al*. Chitosan-tricarbocyanine-based nanogels were able to cross the blood-brain barrier showing its potential as a targeted site delivery agent[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(7): 964.
[22] AN H, DENG XH, WANG F, *et al*. Dendrimers as nanocarriers for the delivery of drugs obtained from natural products[J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(10): 2292.
[23] QIAO RR, FU CK, FORGHAM H, *et al*. Magnetic iron oxide nanoparticles for brain imaging and drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197: 114822.
[24] JANJUA TI, CAO YX, KLEITZ F, *et al*. Silica nanoparticles: a review of their safety and current strategies to overcome biological barriers[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 203: 115115.
[25] UNNIKRISHNAN G, JOY A, MEGHA M, *et al*. Exploration of inorganic nanoparticles for revolutionary drug delivery applications: a critical review[J]. *Discov Nano*, 2023, 18(1): 157.
[26] FERREIRA CA, GOEL S, EHLERDING EB, *et al*. Ultrasmall porous silica nanoparticles with enhanced pharmacokinetics for cancer theranostics[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(11): 4692 - 4699.
[27] HAN YJ, HAO HY, ZENG HX, *et al*. Harnessing the potential of graphene quantum dots for multifunctional biomedical applications[J]. *Chem Rec*, 2024, 24(12): e202400185.
[28] GAO JC, SONG QX, GU X, *et al*. Intracerebral fate of organic and inorganic nanoparticles is dependent on microglial extracellular vesicle function[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(3): 376 - 386.
[29] CHEN L, HONG WQ, REN WY, *et al*. Recent progress in targeted delivery vectors based on biomimetic nanoparticles[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 225.
[30] LIU CF, XIAO CC, LIU YH, *et al*. Research progress of biomimetic nano drug delivery system in nervous system disease[J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58: 2300 - 2310.
[31] FAN YY, HAO WY, CUI YX, *et al*. Cancer cell membrane-coated nanosuspensions for enhanced chemotherapeutic treatment of glioma[J]. *Molecules*, 2021, 26(16): 5103.
[32] REHMAN FU, LIU Y, ZHENG M, *et al*. Exosomes based strategies for brain drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2023, 293: 121949.
[33] MOBAHAT M, SADRODDINY E, NOOSHABADI VT, *et al*. Curcumin-loaded human endometrial stem cells derived exosomes as an effective carrier to suppress alpha-synuclein aggregates in 6OHDA-induced Parkinson's disease mouse model[J]. *Cell Tissue Bank*, 2023, 24(1): 75 - 91.
[34] CHEN WL, YAO S, WAN J, *et al*. BBB-crossing adeno-associated virus vector: an excellent gene delivery tool for CNS disease treatment[J]. *J Control Release*, 2021, 333: 129 - 138.
[35] WANG JH, GESSLER DJ, ZHAN W, *et al*. Adeno-associated virus as a delivery vector for gene therapy of human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 78.
[36] HUANG Q, CHAN KY, WU J, *et al*. An AAV capsid reprogrammed to bind human transferrin receptor mediates brain-wide gene delivery[J]. *Science*, 2024, 384(6701): 1220 - 1227.
[37] 曹意, 蒋晨. 脑靶向纳米药物递释系统研究进展[J]. 基础医学与临床, 2022, 42(1): 2 - 14.
[38] KANAI Y. Amino acid transporter LAT1 (SLC7A5) as a molecular target for cancer diagnosis and therapeutics[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 230: 107964.
[39] GONZALEZ-CARTER DA, ONG ZY, MCGILVERY CM, *et al*. L-DOPA functionalized, multi-branched gold nanoparticles as brain-targeted nano-vehicles[J]. *Nanomedicine*, 2019, 15(1): 1 - 11.
[40] 成倩. 基于 LAT1 介导双载纳米粒靶向治疗胶质瘤的应用研究[D]. 桂林: 桂林医学院, 2023.
[41] XIE JB, GONZALEZ-CARTER D, TOCKARY TA, *et al*. Dual-sensitive nanomicelles enhancing systemic delivery of therapeutically active antibodies specifically into the brain[J]. *ACS Nano*, 2020, 14(6): 6729 - 6742.
[42] ZHOU YT, ZHU FY, LIU Y, *et al*. Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(41): eabc7031.
[43] WU D, QIN M, XU D, *et al*. A bioinspired platform for effective delivery of protein therapeutics to the central nervous system[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(18): e1807557.
[44] CATER RJ, MUKHERJEE D, GIL-ITURBE E, *et al*. Structural and molecular basis of choline uptake into the brain by FLVCR2[J]. *Nature*, 2024, 629(8012): 704 - 709.
[45] NGUYEN XTA, LE TNU, NGUYEN TQ, *et al*. MFSD7c functions as a transporter of choline at the blood-brain barrier[J]. *Cell Res*, 2024, 34(3): 245 - 257.
[46] QIU YL, GAO YW, HUANG B, *et al*. Transport mechanism of presynaptic high-affinity choline uptake by CHT1[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2024, 31(4): 701 - 709.
[47] CHEN SQ, ZHOU Q, WANG GW, *et al*. Effect of cationic charge density on transcytosis of polyethylenimine[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(12): 5139 - 5150.
[48] 熊峰, 苏峰, 曹俊如, 等. 壳聚糖衍生物作为 si RNA 纳米递送系统材料的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(13): 1889 - 1896.
[49] ZHAO FF, ZHONG LY, LUO YM. Endothelial glycocalyx as an important factor in composition of blood-brain barrier[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 26 - 35.
[50] MUNISWAMY VJ, RAVAL N, GONDALIYA P, *et al*. "Dendrimer-Cationized-Albumin" encrusted polymeric nanoparticle improves BBB penetration and anticancer activity of doxorubicin[J]. *Int J Pharm*, 2019, 555: 77 - 99.
[51] ZHANG Y, GUO P, MA Z, *et al*. Combination of cell-penetrating peptides with nanomaterials for the potential therapeutics of central nervous system disorders: a review[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 255.
[52] PIRHAGHI M, MAMASHLI F, MOOSAVI-MOVAHEDI F, *et al*. Cell-penetrating peptides: promising therapeutics and drug-delivery systems for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Pharm*, 2024, 21(5): 2097 - 2117.
[53] FENG YJ, LI XL, JI DS, *et al*. Functionalised penetrating peptide-chondroitin sulphate-gold nanoparticles: Synthesis, characterization, and applications as an anti-Alzheimer's disease drug[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 230: 123125.
[54] KONG DH, HONG WY, YU M, *et al*. Multifunctional targeting liposomes of epirubicin plus resveratrol improved therapeutic effect on brain gliomas[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1087 - 1110.
[55] 苏峰, 熊峰, 曹俊如, 等. 基于穿透血脑屏障的 siRNA 纳米递药系统研究进展[J]. 中国药学杂志, 2024, 59(4): 285 - 295.
[56] TERSTAPPEN GC, MEYER AH, BELL RD, *et al*. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(5): 362 - 383.
[57] MOURA RP, MARTINS C, PINTO S, *et al*. Blood-brain barrier receptors and transporters: an insight on their function and how to exploit them through nanotechnology[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(3): 271 - 285.
[58] 于家乐, 赵桂琴, 李松涛. 转铁蛋白受体功能性配体在肿瘤靶向药物递送中的应用[J]. 中国现代应用药学, 2024, 41(3): 408 - 414.
[59] PIAO CX, LEE J, KIM GE, *et al*. Targeted delivery of nanoparticle-conveyed neutrophils to the glioblastoma site for efficient therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(32): 41819 - 41827.
[60] GOPALAN D, PANDEY A, UDUPA N, *et al*. Receptor specific, stimuli responsive and subcellular targeted approaches for ef-

fective therapy of Alzheimer: Role of surface engineered nanocarriers[J]. *J Control Release*, 2020, 319: 183 – 200.
[61] D'AVANZO N, PAOLINO D, BARONE A, *et al*. OX26-cojugated gangliosilated liposomes to improve the post-ischemic therapeutic effect of CDP-choline[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2024, 14(10): 2771 – 2787.
[62] ZHANG N, BING T, SHEN LY, *et al*. A DNA aptameric ligand of human transferrin receptor generated by cell-SELEX[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(16): 8923.
[63] PARDRIDGE WM. A historical review of brain drug delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(6): 1283.
[64] LI XX, ZHANG Y, WANG YH, *et al*. A blood-brain barrier crossing peptide[J]. *Sci China Mater*, 2023, 66(8): 3327 – 3336.
[65] ANDRÉ S, LARBANOIX L, VERTENEUIL S, *et al*. Development of an LDL receptor-targeted peptide susceptible to facilitate the brain access of diagnostic or therapeutic agents[J]. *Biology (Basel)*, 2020, 9(7): 161.
[66] WEI JJ, XIA YF, MENG FH, *et al*. Small, smart, and LDLR-specific micelles augment sorafenib therapy of glioblastoma[J]. *Biomacromolecules*, 2021, 22(11): 4814 – 4822.
[67] 翁丹芳, 鲁晟, 葛双敏. Angiopep-2 用于脑靶向递药系统的研究进展[J]. 药学进展, 2021, 45(2): 153 – 160.
[68] CAI XD, REFAAT A, GAN PY, *et al*. Angiopep-2-functionalized lipid cubosomes for blood-brain barrier crossing and glioblastoma treatment[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(10): 12161 – 12174.
[69] BROC B, VARINI K, SONNETTE R, *et al*. LDLR-mediated targeting and productive uptake of siRNA-peptide ligand conjugates *in vitro* and *in vivo*[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(4): 548.
[70] 张瑶瑶, 苏峰, 曹俊如, 等. 阿尔茨海默病的小干扰 RNA 疗法药物递送研究进展[J]. 中国新药杂志, 2024, 33(15): 1571 – 1579.
[71] HUA HC, ZHANG XM, MU HJ, *et al*. RVG29-modified docetaxel-loaded nanoparticles for brain-targeted glioma therapy [J]. *Int J Pharm*, 2018, 543(1 – 2): 179 – 189.
[72] CHEN HM, WANG YH, WANG H, *et al*. Biomimetic nanocarriers loaded with temozolomide by cloaking brain-targeting peptides for targeting drug delivery system to promote anticancer effects in glioblastoma cells [J]. *Heliyon*, 2024, 10(7): e28256.

编辑:祁媛/接受日期:2025 – 06 – 09