综述

脑靶向脂质体的研究进展

范　宁[1]，尹东锋[2]*

（1. 石河子大学药学院，新疆石河子 832000；2. 中国人民解放军新疆军区总医院药剂科，新疆乌鲁木齐 830000）

摘要：中枢神经系统疾病是显著影响人类健康和生活质量的重大疾病之一。由于多数药物难以跨越血脑屏障（blood-brain barrier，BBB），使脑内局部浓度较低，无法充分发挥疗效。具有特殊表面修饰的脂质体能够作为脑靶向药物递送载体，将药物有效递送入脑。本研究对近年来脑靶向脂质体的生物特性、通过 BBB 的机制、经鼻 - 脑靶向给药的应用进行综述，以期为药物脑靶向递送策略提供新思路。

关键词：血脑屏障；脑靶向药物递送；脂质体

中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2022)04-0439-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2022.04.002

Research Advances on Brain-targeted Liposomes

FAN Ning[1], YIN Dongfeng[2]*

(*1. Pharmacy School of Shihezi University, Shihezi 832000;*
2. Dept. of Pharmacy, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi 830000)

ABSTRACT: Central nervous system disease is one of the major diseases that significantly affect human health and quality of life. Most drugs cannot cross the blood-brain barrier(BBB), so that their concentrations are too low to completely produce therapeutic effects. Liposomes with special surface modifications can be used as brain-targeted drug carriers to effectively deliver drugs to the brain. This review summarizes the biological properties, BBB crossing mechanisms, and the application of nose-to-brain delivery of brain-targeted liposomes to provide new ideas for drug brain targeting strategies.

Key Words: blood-brain barrier; brain-targeted drug delivery; liposome

近年来，脑肿瘤、脑血管病变、帕金森病、阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）、癫痫等脑部疾病的发病率及死亡率持续上升。由于血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）将大多数药物和生物技术药物阻挡在脑实质外，使之无法充分发挥治疗作用。因此，中枢神经系统（central nervous system，CNS）药物开发面临的一大挑战是有效的脑靶向递送[1—2]。目前，纳米载体介导的脑靶向策略正成为一种有效的治疗脑部疾病的非侵入性方法。其中脂质纳米载体［如脂质体（liposome）、固体脂质纳米粒、纳米结构脂质载体、微乳液和纳米乳液等］被认为是一种能将药物输送到大脑的很有前途的工具，它们不仅能改善药物的脑靶向性，还能有效地提高药物的生物利用度[3—6]。本综述总结了近年来国内外关于脑靶向脂质体的研究进展，以期为药物脑靶向策略提供新思路。

收稿日期：2021-11-24

基金项目：全军医学科技青年培育计划拔尖项目(16QNP012)

作者简介：范　宁(1996—)，女，硕士研究生，专业方向：靶向给药系统。

通信作者：尹东锋(1976—)，男，主任药师，从事肿瘤靶向递药系统研究。

E-mail：ydf1112@163.com

1　脂质体的生物特性

1.1　脂质体的构成

脂质体是一种粒径 10 nm 至 20 μm 的具有类脂质双分子层结构的微囊，主要由磷脂及胆固醇（cholesterol，CHOL）组成（图 1）。其中，磷脂是两亲性分子，由与磷酸相连的基团构成的亲水部分和脂肪酸链构成的疏水部分组成。当引入水性介质、磷脂形成双层囊泡时，就形成了能同时包裹疏水性和亲水性药物的脂质体。CHOL 作为构成脂质体的另一重要成分，本身并不形成膜结构，但能以一定比例插入磷脂膜中，起到调节脂膜相变温度、提高脂质体稳定性的作用[7—8]。

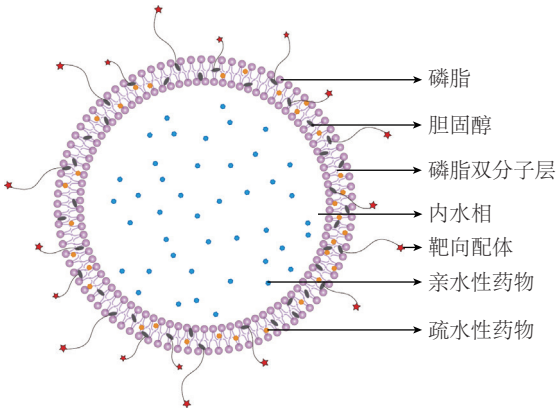


图 1　脂质体结构示意图

Fig.1　Schematic Diagram of Liposome

1.2　脂质体的特性

脂质体与其他纳米递药系统相比，具有以下特性：(1) 有更好的生物相容性和生物降解性、更低的细胞毒性；(2) 能够同时包裹脂溶性药物和亲水性药物；(3) 具有一定的缓释作用；(4) 提高药物的稳定性，类脂双分子层膜可有效隔离机体内酶系统和免疫系统对药物的降解和破坏；(5) 靶向性，具有单核吞噬细胞系统趋向性和基于高通透性和滞留效应（enhanced permeability and retention effect，EPR）的肿瘤组织靶向性；(6) 具有与不同的配体（抗体、蛋白质或适配体）偶联进行表面功能化的能力，从而能靶向特定部位，进一步促进药物在特定部位的释放[7—8]。

2　脂质体通过 BBB 的机制

BBB 将 CNS 与外周循环分开，允许脑内血液循环和脑组织中所需要的营养物质通过，又可有效阻挡外界有害物质的侵入，是维持脑内环境稳定的一种重要结构。大量研究表明，作为药物载体的脂质体穿过 BBB 递药入脑的主要机制有被动转运、受体介导的入胞（receptor-mediated endocytosis，RME）、载体转运（carrier-mediated transport，CMT）、吸附介导的内吞作用（adsorptive-mediated endocytosis，AME）等[3,9—11]。

2.1　被动转运

普通脂质体在神经退行性疾病（AD、帕金森病和多发性硬化等）和非退行性疾病（中风、胶质瘤、脑感染性疾病和朊病毒病等）治疗中，可能会快速地被肝、脾和骨髓等组织的网状内皮系统（reticuloendothelial system，RES）吞噬，无法到达靶位置，导致药物无法起效。大量研究表明，使用不同亲水性表面活性剂［如聚山梨酸酯和聚乙二醇（polyethylene glycol，PEG）］对脂质体进行表面修饰，能得到长循环、血液稳定的，并具有一定脑靶向性的脂质体，其可通过被动转运突破 BBB[12]。近年来，这类表面活性剂多被用来与一些具有脑靶向功能的配体偶联，以进一步增强脂质体载体的脑靶向性。

LINDQVIST 等将谷胱甘肽（glutathione，GSH）与 PEG 偶联，制备了一种载阿片肽（DAMGO）的脑靶向脂质体（GSH-PEG-DAMGO），证明了 GSH-PEG 修饰的脂质体能够有效改善大脑对 DAMGO 的摄取[13]。之后又研究了 GSH-PEG-DAMGO 在大鼠体内的脑靶向摄取和转运情况[14]。结果显示，仅 PEG 化的脂质体就能使 DAMGO 的脑内转运增加 1 倍，而 GSH 的加入能进一步增加 DAMGO 脂质体向脑内的转运。

2.2　受体介导的入胞（RME）

细胞穿膜肽（cell-penetrating peptides，CPPs）、受体靶向肽和单克隆抗体等能够与内皮细胞表面的受体结合诱导内吞作用，即 RME。用这些配体对脂质体进行表面修饰，能使脂质体更有效地穿越

BBB，到达靶部位发挥治疗作用[15]。

转铁蛋白受体（transferrin receptor，TfR）是一种在BBB高表达的跨膜糖蛋白，其天然配体是转铁蛋白（transferrin，Tf），是RME靶向脂质体中研究较多的受体。LIANG等构建了一种以Tf修饰的蛇床子素（osthole，Ost）脂质体（Tf-Ost-Lipo），用以治疗AD[16]。该研究又用荧光标记物罗丹明B（rhodamine B，RhB）代替Ost制备了RhB标记的脂质体（RhB-Lipo）及Tf修饰脂质体（Tf-RhB-Lipo），证实了制备的Ost脂质体能被永生化人脑微血管内皮细胞（hCMEC/D3细胞）有效摄取。然后将人神经母细胞瘤细胞（SH-SY5Y细胞）和hCMEC/D3细胞共培养建立了体外BBB模型，进一步验证了Tf-Ost-Lipo跨越BBB的能力。此外，建立了高表达突变基因*APP*的SH-SY5Y细胞（*APP*-SH-SY5Y细胞），即AD的细胞模型，证实了Ost-Lipo及Tf-Ost-Lipo具有提高*APP*-SH-SY5Y细胞存活率的能力，能够有效保护神经细胞免受因*APP*过度表达而产生的细胞毒性作用。由于SH-SY5Y细胞表面不表达TfR，进而通过体内试验确证，结果显示Tf-Ost-Lipo具有更高的脑靶向效率，可有效增加药物在病变部位的积聚，且能改善*APP*/PS-1小鼠的认知功能。该研究提示Tf-Ost-Lipo可成为治疗AD的一种有前途的递药策略。

乳铁蛋白（lactoferrin，Lf）是Tf家族的一种阳离子糖蛋白，已有研究证实Lf主要通过低密度脂蛋白（low density lipoprotein，LDL）受体相关蛋白转运入脑[7]，且由于内源性Lf的浓度低于Tf，竞争抑制较少，故Lf比Tf更容易被BBB摄取。HUANG等以放射性同位素^{99m}Tc标记的*N*,*N*-双（2-巯基乙基）-*N*',*N*'-二乙基乙二胺（^{99m}Tc-BMEDA）作为模型，设计并制备了一种Lf偶联PEG修饰的脂质体（Lf-PL［^{99m}Tc］）[17]。使用小鼠脑微血管内皮细胞（bEnd.3细胞）模拟内源性微血管内皮细胞，建立体外BBB模型研究了未经Lf修饰的脂质体PL［^{99m}Tc］和Lf-PL［^{99m}Tc］的脑靶向效率，表明Lf的加入有效增强了bEnd.3细胞的摄取率。在雄性BALB/c小鼠中进行药动学研究和生物分布研究，结果显示Lf-PL［^{99m}Tc］具有长循环特性及高脑摄取率。这项研究展示了显像探针在神经退行性疾病和胶质母细胞瘤诊断中的潜力。

IACHETTA等鉴定了来源于单纯疱疹病毒1型的多肽gH625，并研究探讨了gH625修饰的载神经保护肽-垂体腺苷酸环化酶激活多肽（pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide，PACAP）脂质体（gH625-Lipo）的脑靶向性[18]。利用大鼠脑微血管内皮细胞（BMECs细胞）建立了体外BBB模型，评估了gH625-Lipo的细胞毒性、细胞摄取和转运情况，证明gH625-Lipo对内皮细胞是无毒的，且能有效增加BMECs细胞对PACAP的摄取。小鼠体内试验结果表明，该脂质体在静脉给药后改善了PACAP的脑靶向效率。gH625-Lipo的成功制备提供了一种可以将治疗药物递送到CNS的很有前途的策略，并能提供有效的脑部疾病成像和诊断工具。

2.3 载体转运（CMT）

许多脑必需的内源性物质（如维生素、氨基酸、葡萄糖和一些神经肽）是通过BBB上某些特定的载体分子来转运的，即CMT。因此，在脂质体表面修饰类似的内源性物质，可利用这些载体分子来穿越BBB，实现脑靶向给药[7,15]。

MU等成功合成了一种4-氨基苯基-D-吡喃葡萄糖苷（4-aminophenyl β-D-glucopyranoside，Glu）与D-α-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯（D-α-tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate，TPGS）的偶联物，并以TPGS-Glu修饰表柔比星（epirubicin，EPI）脂质体（TPGS-Glu/EPI/Lipo）[19]。建立了BMECs细胞和人脑星形胶质母细胞瘤细胞（U87-MG细胞）的体外共培养BBB模型，体外试验显示该模型对TPGS-Glu/EPI/Lipo的摄取率较高。在葡萄糖浓度受限的条件下，U87-MG细胞对TPGS-Glu/EPI/Lipo的摄取几乎是游离EPI的100倍；然而，在标准葡萄糖浓度条件下，其摄取量仅为游离EPI的3倍。脑胶质瘤区域恰好处于低糖环境，因此，TPGS-Glu修饰的EPI脂质体有望在体内能更有效地治疗脑胶质瘤。

2.4 吸附介导的内吞作用（AME）

阳离子脂质体（cationic liposomes，CLs）是一种由带正电荷的脂质组成的近球形囊泡，能通过静电相互作用有效地凝聚核酸，如质粒 DNA（plasmid DNA，pDNA）、信使 RNA（messenger RNA，mRNA）或小干扰 RNA（small interfering RNA，siRNA）。作为基因载体的 CLs 能实现对恶性肿瘤的有效基因治疗。与中性或阴离子脂质体相比，这些带正电荷的脂质体能够与带负电荷的物质（如核酸、细胞膜和内膜）之间产生更强的静电相互作用，通过 AME 跨越 BBB，实现脑靶向功能[20]。

利用 p11 cDNA 进行基因治疗被认为是一种有效的治疗抑郁症的方法，但现有的治疗方案存在起效晚、患者易发生停药反应及其他不良反应等诸多问题，为了实现 p11 基因在细胞内的有效转染，GANDHI 等合成了精氨酸修饰的 CLs（histidine-modified liposomes，DOPE-H/Lipo）和组氨酸修饰的 CLs（arginine-modified liposomes，DOPE-A/Lipo）；并将 2 种脂质体分别与胰岛素样生长因子Ⅱ（insulin-like growth factor Ⅱ，IGF-Ⅱ）单克隆抗体偶联，制备了共修饰 CLs（IGF-Ⅱ/DOPE-A/Lipo 和 IGF-Ⅱ/DOPE-H/Lipo），以达到更好的 CNS 靶向的目的[21]。研究结果显示，DOPE-H/Lipo 比 DOPE-A/Lipo 具有更高的抗肝素置换能力，这归因于精氨酸修饰的脂质体比组氨酸修饰的脂质体具有更高的电荷密度；而 DOPE-A/Lipo 表现出了较弱的细胞毒性。在体内研究中，DOPE-H/Lipo 显示出了更好的细胞摄取和脑内分布，能更有效地提高 p11 蛋白水平，而加入了 IGF-Ⅱ修饰的 CLs 可进一步增加脑摄取率。在此项研究中，IGF-Ⅱ/DOPE-H/Lipo 被认为是治疗抑郁症的一种新的有效选择。

穿心莲内酯（andrographolide，AG）作为一种天然化合物，可有效治疗炎症介导的神经退行性疾病。PIAZZINI 等以 Tween-80 制备了 LPs-AG，以 Tween-80 和双烷基二甲基溴化铵（didecyldimethylammonium bromide，DDAB）共修饰制备了 CLPs-AG[22]。利用从癫痫控制手术中切除的组织中分离出的 hCMEC/D3 细胞，建立了体外 BBB 模型，并制备了香豆素 -6（coumarin-6，6C）标记 CLs 进行体外细胞毒性试验及细胞摄取试验，结果表明游离的 AG、LPs-AG 和 CLPs-AG 对细胞的代谢活性都没有影响，且 LPs-AG 和 CLPs-AG 均能有效增加细胞摄取率，尤其是 CLPs-AG。此外，又通过低温状态下 LPs-AG 和 CLPs-AG 的细胞摄取试验证明 CLs 转运入脑的主要机制是 AME，表明 CLPs-AG 可能是 AG 脑内给药的理想方法。

2.5 其他

磁性脂质体是一种利用体外磁场的引导作用实现靶向治疗目的的脂质体制剂，可以设计多种表面涂层，并进行靶向修饰，因此在药物输送方面具有广阔的应用前景[8]。THOMSEN 等将红色荧光磁性纳米颗粒包裹在脂质体中，与针对大鼠 TfR 的单克隆抗体（OX26 monoclonal antibodies，OX26-MAbs）偶联，制成磁性免疫脂质体，并在永生化大鼠脑内皮细胞（RBE4s 细胞）中测定了细胞摄取率[23]。当施加外加磁场时，RBE4s 细胞对磁性免疫脂质体的摄取量明显增加，这表明磁性纳米颗粒可以穿过 BBB。又在 P16 Wistar 大鼠模型上测定了原位脑灌注的磁性脂质体及磁性免疫脂质体对 BMECs 细胞的亲和力，研究显示即使在没有外加磁场的情况下，大脑毛细血管亦能被磁性免疫脂质体的红色荧光磁性纳米颗粒标记；并且，与标记基底膜的层粘连蛋白的联合检测显示，磁性免疫脂质体仅局限于 BMECs 细胞的内部，由此猜测磁性免疫脂质体的高摄取可能由 BMECs 细胞上高表达的 TfR 介导的。虽然这些结果展现了磁性免疫脂质体脑靶向策略的潜力，但磁性免疫脂质体的超微结构研究无法证实脂质体能完全包裹所有的磁性纳米颗粒，在外加磁场的影响下脂质体还可能释放出磁性纳米颗粒。这对外部磁场引导靶向磁性免疫脂质体通过 BBB 的假设提出了质疑。因此，磁性免疫脂质体的设计和放大外部磁场的策略还需要进一步改进，以期达到更好的脑靶向效果。

3 脂质体经鼻 - 脑途径靶向给药的应用

3.1 药物经鼻入脑的机制

药物经鼻腔给药后，一部分因鼻纤毛运动被清除；一部分经呼吸道黏膜吸收，这与其他给药途径的药物吸收入血、入脑途径相似，药物主要进入血液循环（部分进入淋巴循环），而后穿透 BBB 入脑，再经脑脊液重新回到血液循环系统被消除；另一部分则通过嗅黏膜吸收，主要经神经通路或三叉神经通路直接转运进入脑脊液或脑组织。因此，鼻腔给药作为一种能够绕过 BBB、以非侵入方式将药物递送入脑的途径，受到广泛关注。然而鼻腔通透性和鼻腔给药的药物吸收是有限的，具有良好生物相容性的脂质体恰好弥补了这一缺陷[7,24—28]。

3.2 脂质体在鼻 - 脑靶向研究中的应用

PASHIROVA 等设计了一种载胆碱酯酶复活药（2-PAM）的新型混合 CLs，对比了经鼻和经静脉途径给药后的药物脑靶向率[29]，证实 2-PAM-CLs 经鼻给药能有效提高 2-PAM 的脑组织摄取。通过有机磷农药中毒大鼠模型测定了 2-PAM-CLs 经鼻给药及游离 2-PAM 注射后脑组织中乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）的活性，结果显示注射游离 2-PAM 后 AChE 依旧处于失活状态，而 CLs 能够部分激活脑 AChE。这提示可以通过优化 CLs 的配方或制备 AChE 复活能力更强的“肟”类化合物的 CLs，进一步提高向脑内递送胆碱酯酶复活药的能力以激活脑内的 AChE。总之，这项研究表明，中枢 AChE 的再激活可以通过一种非侵入性的“鼻 - 脑”途径实现，也为利用 CLs 将带正电的“肟”类复活药递送至脑部的给药策略提供了新思路。

黄芩苷（baicalin，BA）已被广泛用于治疗脑部疾病，制备脂质体（BA-Lipo）的主要目的是为了改善其生物利用度低的问题，但 BBB 仍然会阻碍该制剂有效进入脑部。因而，有研究通过鼻腔给药这种非侵入性方式使药物进入大脑。XIANG 等制备了 BA-Lipo 并探讨其经 2 种不同途径（鼻腔及静脉注射）给药后在大脑中动脉阻塞（MCAO）大鼠模型中的生物分布[30]。使用 HPLC 法测定了给药后脑组织中的 BA 含量，结果显示鼻腔给药能更有效地提高脑组织中 BA 的浓度（尤其是嗅球、海马区和纹状体），且具有长循环效应。通过测量 MCAO 大鼠模型的脑梗死体积，证实了鼻腔给予 BA-Lipo 对治疗缺血性卒中（ischemia strok，IS）的可行性。又通过比较静脉给药组和鼻腔给药组大鼠脑部的病理状态，进一步论证了鼻腔给药治疗 IS 的疗效。对鼻黏膜的毒性研究结果证明 BA-Lipo 可以安全、有效地通过鼻腔给药，提高了 BA 的生物利用度并延长半衰期。BA-Lipo 在 MCAO 大鼠模型的鼻 - 脑靶向研究中的成功应用，展现了脂质体制剂在鼻 - 脑途径给药中的可行性和有效性，这为其他神经系统疾病治疗药物提供了新的给药思路。

DHALIWAL 等使用冻融循环法制备了一种载 mRNA 的 CLs（绿色荧光蛋白 -mRNA-CLs，GFP-mRNA/Lipo；以及荧光素酶 -mRNA-CLs，Luc-mRNA/Lipo），并在小鼠单核巨噬细胞（J774A.1 细胞）体外和体内模型中评估了该 CLs 经鼻给药转运入脑内的潜力[31]。结果表明，GFP-mRNA/Lipo 在脑内的表达明显高于 mRNA 组和赋形剂治疗组。而 Luc-mRNA/Lipo 组总体上表现出剂量依赖性的荧光素酶活性增强，大部分转运入脑的 Luc-mRNA/Lipo 能被有效转移至大脑皮层、纹状体和中脑区，但无论给药剂量如何，海马和小脑区域都未显示荧光素酶活性，这表明鼻腔给予 mRNA-CLs 是具有脑靶向性的，同时还具有一定的选择性。这项研究结果证明了 mRNA-CLs 经鼻腔给药能有效提高药物在脑内的生物利用度，这将有助于设计 mRNA 递送入脑的有效策略。

4 总结

近年来，脂质体因其良好的性能已被作为一种成熟的给药系统用于临床。脂质体可偶联不同配体而获得良好的脑靶向性能，细胞毒性又较低，从而被广泛应用于 CNS 疾病治疗的研究中。鼻 - 脑途径给药作为一种非侵入性给药方式，能绕过 BBB，也被用于脑靶向载体给药。与静脉给药相比，鼻腔给药对 BBB 损伤更小，能进一步提高药物的生物利用度，这无疑为脂质体用于脑部疾病的治疗提供了一个新的研究方向。然而，鼻腔给药也存在一些局

限性，包括给药剂量有限、纤毛清除和鼻腔酶屏障等，克服这些局限性是新型脑靶向药物递送系统研发过程中的新挑战与新方向。

参考文献：

[1] 许　蓓, 肖　农. 脂质体在脑靶向给药系统中的研究进展[J]. 医学综述, 2008, (19): 2969-2971.

[2] WONG H L, WU X Y, BENDAYAN R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, **64**(7): 686-700.

[3] 赵鹏飞, 施明杰, 黄永焯. 基于营养转运体或信号受体介导的仿生递药策略在脑部肿瘤治疗中的应用进展[J]. 药学进展, 2018, **42**(11): 804-815.

[4] TEIXEIRA M I, LOPES C M, AMARAL M H, *et al*. Current insights on lipid nanocarrier-assisted drug delivery in the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2020, **149**: 192-217.

[5] SPUCH C, NAVARRO C. Liposomes for targeted delivery of active agents against neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease and Parkinson's disease)[J]. *J Drug Deliv*, 2011, **2011**: 469679.

[6] LAI F, FADDA A M, SINICO C. Liposomes for brain delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, **10**(7): 1003-1022.

[7] 蒋新国, 张志荣, 蒋　晨. 脑靶向递药系统[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 52-55.

[8] 王思玲, 苏德森, 王　晶. 胶体分散药物制剂[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 85-138

[9] PASHA S, GUPTA K. Various drug delivery approaches to the central nervous system [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2010, **7**(1): 113-135.

[10] HARILAL S, JOSE J, PARAMBI D G T, *et al*. Revisiting the blood-brain barrier: a hard nut to crack in the transportation of drug molecules [J]. *Brain Res Bull*, 2020, **160**: 121-140.

[11] KHAN A R, YANG X, FU M, *et al*. Recent progress of drug nanoformulations targeting to brain [J]. *J Control Release*, 2018, **291**: 37-64.

[12] GHOSH S, LALANI R, PATEL V, *et al*. Surface engineered liposomal delivery of therapeutics across the blood brain barrier: recent advances, challenges and opportunities [J]. *Expert Opin Durg Deliev*, 2019, **16**(12): 1287-1311.

[13] LINDQVIST A, RIP J, GAILLARD P J, *et al*. Enhanced brain delivery of the opioid peptide DAMGO in glutathione pegylated liposomes: a microdialysis study [J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(5): 1533-1541.

[14] LINDQVIST A, RIP J, KREGTEN J V, *et al*. *In vivo* functional evaluation of increased brain delivery of the opioid peptide damgo by glutathione-pegylated liposomes [J]. *Pharm Res*, 2016, **33**(1): 177-185.

[15] TASHIMA T. Smart strategies for therapeutic agent delivery into brain across the blood-brain barrier using receptor-mediated transcytosis [J]. *Chem Pharm Bull* (Tokyo), 2020, **68**(4): 316-325.

[16] LIANG K, XUE T L, YING N N, *et al*. Transferrin-modified osthole PEGylated liposomes travel the blood-brain barrier and mitigate Alzheimer's disease-related pathology in APP/PS-1 mice [J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, **15**: 2841-2858.

[17] HUANG F Y, CHEN W J, LEE W Y, *et al*. *In vitro* and *in vivo* evaluation of lactoferrin-conjugated liposomes as a novel carrier to improve the brain delivery [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, **14**(2): 2862-2874.

[18] IACHETTA G, FALANGA A, MOLINO Y, *et al*. gH625-liposomes as tool for pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide brain delivery [J]. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 9183.

[19] MU L M, WU J S, XIE H J, *et al*. The use of a new functional glucose conjugate material, TPGS1000-Glu, in treatment of brain glioma by incorporating into epirubicin liposomes [J]. *J Chinese Pharm Sci*, 2016, **25**(4): 266-274.

[20] LIU C Y, ZHANG L G, ZHU W H, *et al*. Barriers and strategies of cationic liposomes for cancer gene therapy [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2020, **18**: 751-764.

[21] GANDHI M, BHATT P, CHAUHAN G, *et al*. Igf-Ⅱ-conjugated nanocarrier for brain-targeted delivery of p11 gene for depression [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(2): 50.

[22] PIAZZINI V, LANDUCCI E, GRAVERINI G, *et al*. Stealth and cationic nanoliposomes as drug delivery systems to increase andrographolide BBB permeability [J]. *Pharmaceutics*, 2018, **10**(3): 128.

[23] THOMSEN L B, LINEMANN T, BIRKELUND S, *et al*. Evaluation of targeted delivery to the brain using magnetic immunoliposomes and magnetic force [J]. *Materials* (Basel), 2019, **12**(21): 3576.

[24] GIUNCHEDI P, GAVINI E, BONFERONI M C. Nose-to-brain delivery [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(6): 138.

[25] LAFFLEUR F, BAUER B. Progress in nasal drug delivery systems [J]. *Int J Pharm*, 2021, **607**: 120994.

[26] 冯玲玲, 杨 明, 李 楠, 等. 经鼻递脑机制及基于EPR效应的脑靶向脂质体的研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2018, **38**(17): 1869-1873.

[27] 梁会敏, 刘哲鹏, 刘芸雅. 脑靶向鼻腔纳米给药系统的研究进展[J]. 生物医学工程学进展, 2019, **40**(4): 206-210.

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

[29] PASHIROVA T N, ZUEVA I V, PETROV K A, *et al*. Mixed cationic liposomes for brain delivery of drugs by the intranasal route: the acetylcholinesterase reactivator 2-PAM as encapsulated drug model [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **171**: 358-367.

[30] XIANG Y, LONG Y, YANG Q Y, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of baicalin liposome on cerebral ischemia reperfusion injury rats via intranasal administration [J]. *Brain Res*, 2020, **1726**: 146503.

[31] DHALIWAL H K, FAN Y F, KIM J, *et al*. Intranasal delivery and transfection of mRNA therapeutics in the brain using cationic liposomes [J]. *Mol Pharm*, 2020, **17**(6): 1996-2005.