

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

赵鹏飞^{1,2}, 施明杰¹, 黄永焯^{1*}

(1. 中国科学院上海药物研究所新药研究国家重点实验室, 上海 201203; 2. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210023)

[摘要] 血脑屏障 (BBB) 限制了绝大多数药物进入脑部, 从而成为中枢神经系统疾病治疗的主要障碍。基于仿生策略的脑部疾病靶向递药系统, 是近年来极受研究者关注的具有广阔应用前景的药物递送系统。在脑部肿瘤病理环境中, BBB 的血管上皮组织或肿瘤细胞高表达营养转运体及特定信号受体, 以支撑肿瘤快速增殖的需要。综述近年来基于营养物质转运体及信号受体途径介导的脑部肿瘤仿生靶向递药研究进展。

[关键词] 血脑屏障; 脑靶向; 脑肿瘤; 仿生递药; 纳米药物递送系统

[中图分类号] R739.41; R943 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2018) 11-0804-12

Application Progress in Biomimetic Drug Delivery Strategies Mediated by Nutrient Transporters or Signal Receptors for Brain Tumor Therapy

ZHAO Pengfei^{1,2}, SHI Mingjie¹, HUANG Yongzhuo¹

(1. State Key Laboratory of Drug Research, Shanghai Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201203, China;

2. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

[Abstract] The blood-brain barrier (BBB) restricts the entry of most drugs into the brain, making it a major therapeutic obstacle to the central nervous system diseases. The brain-targeting biomimetic drug delivery strategies have recently been extensively investigated due to its promising prospects. In the brain tumor microenvironments, some specific nutrient transporters and signal receptors are overexpressed in the blood epithelium or tumor cells to support the rapid growth of tumor. This article reviewed the research progress of brain-targeting biomimetic delivery strategies mediated by nutrient transports and signal receptors related pathways in recent years and their applications in brain cancer therapy.

[Key words] blood-brain barrier; brain targeting; brain tumor; biomimetic delivery; nano-drug delivery system

脑肿瘤、脑血管病变、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫等中枢系统疾病已成为严重危害人类生命的重大疾病。由于血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 阻碍药物进入脑部成为这类疾病的最大治疗障碍。BBB 由星形胶质细胞及血管内皮细胞之间的紧密连接组成^[1], 98% 以上的小分子以及几乎 100% 的大分子药物难以穿越 BBB, 这给脑部疾病的治疗造成巨大的困难^[2]。研究者应用了多种靶向递药策略以增加药物的脑内输送, 其中基于仿生型药物递送系统是近年来极受关注的一种药物递送策略^[3]。仿生递药系统包括多种设计策略, 如以哺乳动物细胞/细胞膜为基础的仿生递药 (例如中性粒细胞、红细胞等)^[4-5]、基于病原体的仿生递药 (如

利用细菌表面特殊的蛋白靶向肿瘤细胞)^[6]、基于内源性信号分子转导受体的仿生递药 [胰岛素受体 (IR) / 烟碱型乙酰胆碱受体 (N-AChR) 等]、营养转运体相关蛋白的仿生递药系统等。本文将简要阐述近年来关于营养转运体和信号转导相关蛋白途径介导的脑肿瘤仿生靶向递药的最新研究进展。

通过受体或转运体介导的转胞吞作用递送药物是发展较成熟的仿生脑部递药策略。中枢神经系统必需的营养物质及其他化合物, 如氨基酸、蛋白质、糖类等是维持脑功能的必要条件, 脑毛细血管内皮细胞 (brain capillary endothelial cell, BCEC) 上存在的多种特异性转运系统对这些物质的转运起重要作用, 如转铁蛋白受体 (TfR)^[7]、低密度脂蛋白受体 (LDLR)^[8]、IR^[9]、N-AChR^[10] 等。以上受体的配体或抗体作为靶功能分子修饰于递药系统表面, 可通过相应受体介导的转运途径实现脑部递药。

脑胶质瘤具有消耗大量能量和营养以支持癌细胞快速生长的特点, 肿瘤血管上皮细胞和癌细胞高度表达各种类型的营养转运蛋白以增加营养物质的摄取^[11]。

接受日期: 2018-11-05

项目资助: 国家自然科学基金 (No. 81402883, No. 81422048, No. 81673382, No. 81521005); 中国科学院先导项目 (No. XDA12050307); 中国科学院科研装置研究项目 (No. YZ201437); 复旦大学-中科院上海药物所融合基金 (No. FU-SIMM20174009)

***通讯作者:** 黄永焯, 研究员, 博士生导师;

研究方向: 分子药剂学;

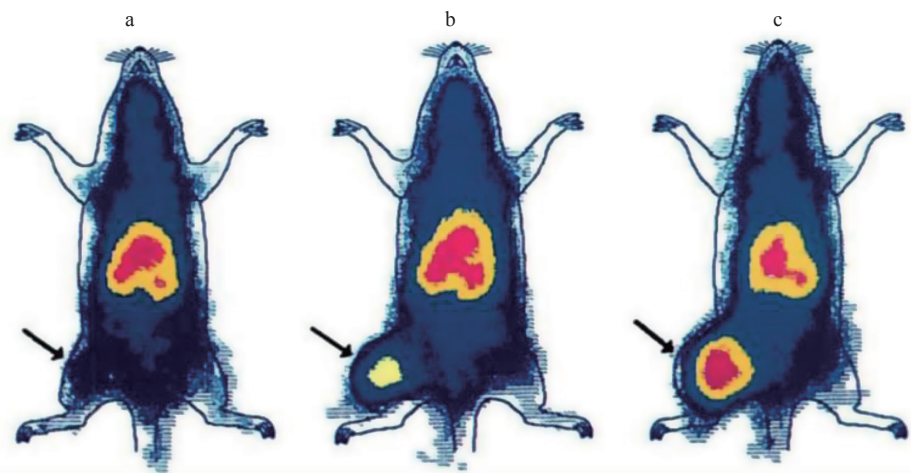
Tel: 021-20231981; **E-mail:** yzhuang@simm.ac.cn

因此, 营养转运蛋白因其在肿瘤靶向以及脑部疾病靶向仿生递送中的应用前景而备受关注。例如, 低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (LRP-1) 在 BBB 和脑胶质瘤细胞及其微环境中的基质细胞高表达, 是脑胶质瘤特异性药物递送的靶标, 并且其底物乳铁蛋白 (LF) 已被广泛用作仿生递送载体^[12-13]。此外, 一些营养转运蛋白, 例如白蛋白结合蛋白 (albumin-binding proteins, ABP) ——富含半胱氨酸的酸性分泌蛋白 (secreted protein acidic and rich in cysteine, SPARC) 在肿瘤部位的高表达, 其不仅参与营养物质的转运, 而且与肿瘤的形成、侵袭和转移密切相关^[14]。因此, ABP 可作为仿生药物递送的作用位点从而实现肿瘤靶向递药, 还可作为评价肿瘤发展和预后的标志物。应用于脑部疾病药物仿生递送的营养转运蛋白包括 TfR、LDLR、LRP-1、ABP、葡萄糖转运体 (GLUT) 和 L-型氨基酸转运蛋白-1 (LAT-1)

等^[15]。

1 白蛋白结合蛋白介导的脑靶向递药系统

白蛋白是血液中含量最丰富的蛋白质, 起氨基酸贮库的作用, 并运输许多内源性和外源性化合物至体内特定部位^[16]。白蛋白因其具有生物相容性好等显著优点被广泛用作药物载体, 其代表性药物为上市制剂白蛋白紫杉醇纳米制剂 Abraxane。由于肿瘤具有快速增殖和代谢的特点, 会引起肿瘤细胞及其血管内皮细胞表面高表达诸多 ABP, 大量摄取白蛋白作为能量及氨基酸来源^[17-18]。有研究表明, 随着肿瘤体积的增大, 摄取的白蛋白的数量也随之增多 (见图 1)^[18]。ABP (如 SPARC、gp60、gp30 和 gp18 等), 不但与白蛋白转运摄取有关, 还与肿瘤的发生、发展、侵袭、转移存在密切联系^[19]。



a: 小体积卵巢癌荷瘤大鼠 (肿瘤质量为 0.4 g 或体质量的 0.16%; ¹¹¹In 摄取量为注射剂量的 0.23%); b: 中体积卵巢癌荷瘤大鼠 (肿瘤质量为 5.9 g 或体质量的 2.8%; ¹¹¹In 摄取量为注射剂量的 4.2%); c: 大体积 W-256 癌荷瘤大鼠 (肿瘤重量为 15.0 g 或体质量的 6.24%; ¹¹¹In 摄取量为注射剂量的 23.1%)

图 1 不同体积荷瘤大鼠尾静脉注射¹¹¹In 标记的二乙烯三胺五乙酸-大鼠白蛋白 (¹¹¹In-DTPA-RSA) 72 h 后的闪烁扫描图^[18]

Figure 1 Scintigram of rats bearing different sizes of tumors after subcutaneous administration of ¹¹¹In-labeled diethylenetriaminepentaacetic acid-rat serum albumin (¹¹¹In-DTPA-RSA)

SPARC 在恶性肿瘤细胞和与肿瘤形成相关的基质细胞中高度表达, 与脑胶质瘤的进展和侵袭密切相关, 因此被广泛应用于脑肿瘤递药策略设计及肿瘤进展研究^[20-22]。Lin 等^[11]提出了以 ABP (例如 SPARC 等) 作为脑部递药靶点的新思路, 设计了一个以白蛋白作为靶向载体的仿生递送纳米粒 (BSA NP), 通过靶向 BBB 和脑胶质瘤细胞高表达的 ABP (例如 SPARC 等) 来输送紫杉醇和维甲酰胺胺治疗脑胶质瘤; 同时, 在纳米粒表面修饰细胞穿膜肽——低分子质量鱼精蛋白 (LMWP), 所得到的纳米粒 (L-BSA NP) 具有更高

效的 BBB 穿透能力, 增加了药物在脑胶质瘤的蓄积和分布。在白蛋白的靶向性及穿膜肽作用下, 纳米粒能有效地穿透 BBB, 进入到肿瘤深处, 显著延长了移植原位脑胶质瘤小鼠的生存期。

Zhao 等^[23]还发现 SPARC 在 M2 型肿瘤相关巨噬细胞 (TAM2) 中过表达, 从而可作为 BBB、脑胶质瘤细胞和 TAM2 的共同递药作用位点; 并基于此设计了以白蛋白为药物载体的多靶向纳米粒, 包载瑞格菲尼 (regorafenib, Rego) 和双硫仑 (disulfiram, DSF) /铜 (II) 络合物 (DSF/Cu), 同时在表面修饰甘露糖苷

和 TfR 亲和肽——T12 肽, 通过 SPARC、TfR、甘露糖受体 (MR) 等多个途径介导仿生递送药物穿越 BBB, 实现双重靶向到脑胶质瘤细胞和 TAM2。该给药系统通过重极化肿瘤相关巨噬细胞 (M2→M1), 抑制调节性 T 细胞 (Treg) 和激活 CD8⁺ T 细胞来重塑胶质瘤免疫微环境, 从而有效地治疗脑胶质瘤。

2 糖类转运体介导的脑靶向递药系统

BCEC 上高表达糖类成分转运系统, 介导糖类营养物质入脑, 为大脑的生理功能提供物质保障。葡萄糖是脑部最主要的能量原料, 钠离子非依赖型的葡萄糖转运体 (尤其是 GLUT-1) 广泛存在于 BCEC 细胞膜、神经元细胞膜上, GLUT-1 可以转运 D-葡萄糖及其类似物 (如 2-脱氧葡萄糖、半乳糖等) 和甘露糖等糖类物质跨越 BBB^[24-25]。此外, GLUT-1 还可转运氧化型维生素 C (去氢抗坏血酸) 进入脑组织, 导致维生素 C 在脑/血液的浓度比增加 10 倍以上^[26]。GLUT-1 在脑血管内皮细胞的腔内侧 (朝向血液面) 与腔外侧 (朝向脑侧) 的分布数量具有非对称性, 其在细胞腔内侧、胞内、腔外侧的分布比例为 1:1:2.45^[27]。GLUT-1 在脑胶质瘤细胞的表达及葡萄糖摄入量跟肿瘤发展分级呈正相关, 且 GLUT-1 转运速率非常高, 对 D-葡萄糖的转运能力达到 $1\ 420\ \text{nmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$ ^[28-29]。因此, GLUT-1 介导的脑部仿生药物递送是一个重要的方法。

Byeon 等^[30] 通过将人血清白蛋白 (human serum albumin, HSA)、阳离子化 HSA (将白蛋白上的羧基与乙二胺反应) 以及甘露糖苷化 HSA (在 HSA 上修饰 4-氨基苯基- α -吡喃甘露糖苷) 通过高压均质法制备了一种复合型纳米粒 (c/m-HSA NP), 包载化疗药物阿霉素 (DOX), 形成一个带阳离子且表面修饰了甘露糖苷的 HSA 载药纳米粒, 用于治疗脑胶质瘤。由于脑内皮细胞在生理状态下带负电荷, c/m-HSA NP 能通过静电相互作用与 BBB 上的细胞结合, 从而触发吸附介导的转胞吞作用。此外, 甘露糖苷的修饰使该纳米粒可以靶向至 BBB 高表达的 GLUT, 介导纳米粒穿越 BBB, 进一步提高药物在脑部肿瘤的累积和显著延长 U87 原位移植瘤小鼠的生存期。

Wang 等^[31] 设计了一个包载姜黄素和奎纳克林的脂质体, 表面修饰甘露糖, 通过 GLUT-1 介导的仿生递送药物治疗脑胶质瘤。甘露糖修饰的脂质体比游离药物及未修饰的脂质体具有更高的跨越 BBB 的效率, 并

且奎纳克林能有效增强姜黄素诱导脑胶质瘤细胞凋亡的作用, 因此, 该靶向脂质体能有效地延长 C6 原位移植胶质瘤小鼠的生存期。此外, 表面修饰 2-脱氧-D-葡萄糖的载紫杉醇的聚乙二醇 (PEG)-共-聚三亚甲基碳酸酯纳米粒也能改善跨 BBB 效果, 较未修饰组能显著增强纳米粒在脑部集聚, 从而延长脑原位移植瘤小鼠的生存期^[32]。

3 氨基酸转运体介导的脑靶向递药系统

LAT-1 是一种不依赖钠离子的转运蛋白, 在 BBB 和多种癌症 (如非小细胞肺癌、胶质母细胞瘤等) 中高度表达^[33]; 并且随着癌症的进展, 高恶性程度的肿瘤和转移灶中 LAT-1 表达水平进一步上调, 抑制 LAT-1 功能可减少肿瘤细胞增殖, 因此, LAT-1 可能是新型抗癌疗法的潜在靶点^[34-35]。LAT-1 在介导药物 [甲状腺激素和神经治疗药 (如 L-3, 4 二羟基苯丙氨酸和加巴喷丁等)] 和营养物 (主要为 L-氨基酸, 如 L-苯丙氨酸、L-酪氨酸和 L-亮氨酸等) 通过 BBB 输送中起重要作用^[36-37]。

多巴胺 α -羧化得到 L-3, 4 二羟基苯丙氨酸 (L-DOPA), L-DOPA 是 LAT-1 的良好底物。利用 L-DOPA 作为多巴胺跨 BBB 递送的前体药物, 是巧妙地利用药物结构修饰作为“拟营养物”的研究实例, 使其成为 LAT-1 底物, 由 LAT-1-介导入脑。L-DOPA 被转运到中枢神经系统后, 在芳香族氨基酸脱羧酶作用下诱导 L-DOPA 脱羧, 释放的多巴胺可缓解与帕金森病相关的神经系统疾病^[38]。此外, 有研究报道采用 L-DOPA 作为 LAT-1 的靶向配体。Bhunia 等^[39] 设计了一个两亲性化合物 (Amphi-DOPA) 用于制备靶向纳米粒, 其包载 WP1066 [一种信号传导及转录激活因子 3 (STAT3) 抑制剂], 通过靶向 LAT-1 跨越 BBB, 同时, 联合应用 DNA 疫苗进行免疫治疗。该治疗策略有效地延长了脑胶质瘤原位模型小鼠的生存期 (达未治疗小鼠组生存期的 300% 以上)。

4 转铁蛋白受体介导的脑靶向递药系统

TfR 在 BCEC 上过表达, 其天然配体为转铁蛋白 (transferrin, Tf)^[40]。TfR 是一种跨膜糖蛋白, 其 2 个相对分子质量为 90 000 的亚单位均可以与 Tf 结合, BCEC 表面的 TfR 结合 Tf 后, 介导其穿越 BBB 进入脑部^[41-42]。尽管 TfR 在全身表达, 但 TfR 在恶性细胞的

表达水平比正常细胞高几倍, 其表达可能与肿瘤分期或癌症进展相关^[43]。因此, TfR 介导的肿瘤靶向药物递送策略备受关注。此外, 脑胶质瘤细胞 (如人源 U87 肿瘤) 亦高表达 TfR, 因此利用 TfR 介导可同时实现 BBB 与脑胶质瘤细胞双重靶向^[23]。

Ruan 等^[44] 设计了包载化疗药物 DOX 的甘露糖苷 (MAN) 修饰树枝状聚赖氨酸 (DGL) 纳米粒 (DD-M), 并在外部修饰具有酸响应的 Tf 包被层, 形成一个纳米复合物 (DD-MCT)。该纳米复合物可以识别 BBB 内皮细胞管腔侧高表达的 TfR, 将其高效地摄取进入细胞, 在胞内溶酶体中, Tf 包被层脱落, 暴露出 DD-M, 更有利 DD-M 从溶酶体逃逸, 并通过内皮细胞颅腔侧葡萄糖转运蛋白的介导被胞吐到脑实质中, 从而实现纳米载体高效地跨越 BBB。

Tf 相关前药设计在脑肿瘤仿生递送中也有所应用。Tf-CRM107 是白喉毒素的一种衍生物 (CRM107), 其是通过硫酯键与人 Tf 偶联得到的缀合蛋白^[45]。白喉毒素由 A 和 B 亚基组成, A 亚基主要起抑制蛋白质合成并杀死细胞的作用, 而 B 亚基负责将毒素与细胞表面的受体结合以及将 A 亚基易位到细胞质中^[46]。CRM107 是白喉毒素通过 B 链中的一个氨基酸点突变得到的一种衍生物, 其与细胞结合能力为野生型白喉毒素的 1/8 000, 但其进入细胞和杀伤的功能仍保持完整^[46]。该大分子蛋白体系能在 TfR 的作用下很好地蓄积于脑部而无全身毒性, 临床试验结果表明, 其治疗效果显著, 60% (9/15) 的患者发生肿瘤体积减少 50% 以上^[47]。

但内源性 Tf (血浆中浓度高达 $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 可能与外源性 Tf 修饰递药系统竞争性结合 BBB 上的 TfR, 从而降低 Tf 修饰递药系统的入脑效率, 而且在一定程度上也会影响 Tf 的生理功能^[48]。研究者开发了 TfR 特异抗体 (如 OX-26) 来克服 Tf 竞争抑制问题^[49]。Lee 等^[50] 对 OX-26 及 TfR 的研究发现, OX-26 与 Tf 和 TfR 结合的位点不同, 不会与内源性 Tf 产生竞争性抑制, 也不会影响内源性 Tf 的生理功能。因此, OX-26 修饰的仿生递药系统能有效地靶向 TfR, 从而提高靶向效率。例如, 有报道应用 OX-26 和氯霉素 (CTX) 修饰的 PEG 化脂质体 (PLs) 作为基因药物仿生递送系统治疗脑胶质瘤^[51]。OX26 在脂质体跨 BBB 运输中起关键作用, 可增加质粒 DNA 跨 BBB 的转运, CTX 在靶向脑胶质瘤细胞中起主要作用, 从而起到双重靶向作用。然而,

TfR 特异抗体介导的脑靶向方法也存在一些不足, 如目前仍未有识别人源 TfR 单克隆抗体。

T7 肽 (氨基酸序列为 HAIYPRH) 是通过噬菌体展示技术筛选出的 TfR 靶向肽链; T7 肽与 TfR 结合的亲合力与 Tf 相当, 但其与 TfR 的结合位点与 Tf 不同, 因此不会与内源性 Tf 发生竞争性抑制作用^[52]。T7 肽在近些年被广泛发展作为脑部递药的靶向配体^[53]。Cui 等^[54] 设计了一个磁性 PLGA-PEG-T7 纳米粒包载化疗药物紫杉醇, 通过外加磁场导引和 TfR 介导的双重靶向作用用于治疗脑胶质瘤; 该纳米粒还能通过核磁共振成像 (MRI) 和同步辐射光源等技术对纳米粒在脑内的分布进行研究。同步辐射光源检测铁元素信号在脑组织中分布结果显示, 铁元素广泛分布在整个脑肿瘤组织中, 表明磁性 PLGA-PEG-T7 纳米递药系统能够有效进入到脑肿瘤组织内。在外加磁场导引和 TfR 介导的双重靶向机制作用下, 磁性 PLGA-PEG-T7 纳米递药系统作为 MRI 的造影剂, 对比度较好, 具有潜在的诊断和治疗恶性脑胶质瘤的应用前景。

与聚乙二胺 (polyamidoamine, PAMAM) 相比, 树枝状聚赖氨酸 (DGL) 具有更高的基因转染效率和更低的细胞毒性等优点。Kuang 等^[55] 设计了一个 T7 肽修饰的 DGL 材料, 与血管内皮生长因子 (VEGF) 小分子干扰 RNA (shVEGF) 以及化疗药物 DOX 复合, 得到一个纳米复合物 (T7-PEG-DGL/shVEGF-DOX), 以化疗和基因治疗的联合疗法治疗脑胶质瘤。结果表明, T7 肽能有效地促进纳米复合物跨越 BBB, 靶向胶质瘤, shVEGF 可下调肿瘤部位 VEGF 表达以抑制肿瘤新生血管形成, 而化疗药 DOX 能有效地杀死肿瘤细胞。

T12 肽 (氨基酸序列为 THRPPMWSVWP) 是另一个 TfR 亲合多肽; 值得注意的是, T12 肽在 TfR 上的结合位点与 T7 肽及 Tf 均不同, 其不受内源 Tf 竞争抑制的影响; 同时, T12 肽比 T7 肽或 Tf 与 TfR 具有更强的亲合力^[52]。Zhao 等^[23] 设计了一个以白蛋白为药物载体、包载 Rego 和 DSF/Cu, 并同时修饰 T12 肽和甘露糖苷的仿生递药系统 (T12/Man-BSA NP)。研究结果显示, 游离 T7 肽预处理不能有效抑制 T12/Man-BSA NP 跨越体外 BBB 模型, 而游离 T12 肽预处理则能显著抑制 T12/Man-BSA NP 穿越 BBB, 这证实了 T7 肽和 T12 肽在 TfR 上结合位点不同, 相互之间不存在竞争性抑制作用。T12/Man-BSA NP 由于 TfR 和甘露糖受体 (MR) 的双重途径介导作用, 能有效地跨越 BBB 并靶向到脑胶质瘤,

显著延长 GL261 原位移植瘤小鼠的生存期。

5 低密度脂蛋白受体及其相关蛋白介导的脑靶向递药系统

LDLR 是一种跨膜蛋白, 其特异性天然配体为低密度脂蛋白 (LDL) 和载脂蛋白 [如载脂蛋白 B (Apo B)、Apo E] 等^[56]。由于脑内细胞 (如星形胶质细胞) 对脂质的大量需求, 使得 LDLR 在 BCEC 上高表达, 因此, LDLR 可以作为脑部靶向递药策略的设计靶点^[57]。聚山梨酯 80 (又称吐温 80) 修饰的纳米载体能通过靶向 LDLR 实现仿生脑部递药, 其机制可能是纳米粒表面修饰的聚山梨酯 80 进入体内后, 能吸附血液中的 Apo E, 随后通过 BBB 上高表达的 LDLR 介导入脑^[58]。吐温 80 涂覆的超顺磁氧化铁纳米粒 (Tween-SPION) 能在外部磁场作用下富集到脑部, 并有效地穿越 BBB, 而在同样条件下的 PEG/PEI 涂覆的 SPION 却难以穿越 BBB^[59]。外加磁场有助于 Tween-SPION 在脑部聚集, 而吐温 80 修饰能显著促进纳米粒穿越 BBB。

LF 是一种糖蛋白, 属于 Tf 家族^[60]。LRP-1 和 LRP-2 在 BCEC 上高表达, 结构和 LDLR 相似^[56, 61]。研究表明, LRP 拮抗剂可以有效抑制 LF 的跨 BBB 转运 (抑制率在 70% 以上), 说明 LRP 是 LF 的重要转运蛋白, 可介导 LF 转运入脑^[62]。LF 的血浆浓度 (约 $5 \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 比 Tf 低得多, 外源性 LF 修饰的给药系统不会与内源性 LF 产生竞争性抑制作用^[63]。同时, LF 跨 BBB 过程是特异性受体介导的单向转运过程, 这有利于药物递送系统在脑组织中的富集, 而 LF 又是良好的药物载体, LRP 已被检测到在许多人类疾病中表达上调, 包括脑胶质瘤^[64]。因此, LF 被广泛应用于脑部肿瘤仿生递药。

Mo 等^[13] 设计了包载辛伐他汀和维甲酰胺的修饰了 TAT (一种由人免疫缺陷病毒的转录活化因子衍生的细胞穿膜肽) 的乳铁蛋白仿生递送纳米粒 (T/LF NP), 通过 BBB 高表达的 LRP-1 靶向至脑胶质瘤, 在穿膜肽的作用下, 进一步增强纳米粒跨 BBB 能力。静脉注射 T/LF NP 后, 可以观察到纳米粒快速聚集于脑部, 且显著高于 LF NP 给药组, 表明 T/LF NP 通过 BBB 和肿瘤细胞高表达的 LRP-1 与穿膜肽 TAT 的作用下高效进入肿瘤组织和细胞。该纳米粒的抗肿瘤机制主要是通过调节信号传导及转录激活因子 6 (STAT6) 通路重极化肿瘤相关巨噬细胞, 并通过抑制 Ras/Raf/p-Erk 途径诱导活性

氧 (ROS) 介导的线粒体凋亡, 从而有效治疗脑胶质瘤。

此外, Chen 等^[12] 通过重组蛋白技术及化学修饰等构建了 LF 介导脑胶质瘤靶向大分子前药蛋白仿生递送系统, 即重组天花粉蛋白 (TCS) -LMWP-基质金属蛋白酶-2 (MMP-2) 底物肽-LF 偶合物 (rTLM-LF), LF 是相对分子质量较大的蛋白, 由于空间位阻效应其对 TCS 活性位点具有屏蔽作用, 从而可以降低在正常组织中的毒副作用和免疫原性。LF 还可作为靶向配体与 BCEC 上高表达的 LRP-1 特异性结合, 从而介导 rTLM 跨越 BBB, 实现一级靶向。进入肿瘤组织后, 在肿瘤微环境中高表达的 MMP-2 作用下, 令 LF 脱落, 暴露出 LMWP, 有效介导 TCS 在肿瘤组织的扩散和入胞, 发挥抗肿瘤作用, 实现二级靶向。

抑肽酶通过转胞吞作用穿越牛 BCEC 层的能力比 Tf 至少高 10 倍; Demeule 等^[65] 通过对抑肽酶的氨基酸序列分析和 Kunitz 结构域鉴定, 设计了一类命名为 Angiopeps 的多肽, 其中多肽 Angiopep-2 (氨基酸序列为 TFFYGGSRGKRNNFKTEEY) 比抑肽酶具有更强的跨 BBB 转运能力。竞争性实验表明, LRP-1 特异性配体 α_2 -巨球蛋白可有效抑制 Angiopep-2 跨 BBB 转运, 并且 Alexa488-Angiopep-2 与脑内皮细胞中的 LRP-1 能实现很好的共定位, 提示 LRP-1 是介导 Angiopep-2 入脑的重要机制^[66]。

Zhu 等^[67] 开发了一种基于二硫戊环三亚甲基碳酸酯 (DTC) 共聚物包载 DOX 的纳米粒, 表面修饰双配体 (Angiopep-2 和细胞穿膜肽 TAT) 仿生递送药物, 用于高效和特异性治疗脑胶质瘤。为了避免纳米粒在正常组织的非特异性穿透, 将 TAT 肽偶联至短链 PEG₂₀₀₀, 被长链 PEG₆₀₀₀ 及 Angiopep-2-PEG₆₀₀₀ 屏蔽, 一旦胶束到达目标位点, Angiopep-2 与 LRP-1 的结合将使 TAT 接近细胞膜, 从而触发细胞穿透, 进一步促进纳米粒跨越 BBB。

Jiang 等^[68] 设计了一个基于聚 (乙二醇) -b-聚 (三亚甲基碳酸酯-共-二硫戊环三亚甲基碳酸酯) -b-聚乙烯亚胺 [(PEG-P (TMC-DTC) -PEI) 三嵌段共聚物, 在其表面修饰 Angiopep-2 肽的聚合物囊泡 (ANG-PS) 仿生递送包载选择性伴侣肥皂草素 (selectively chaperone saporin, SAP), 用于治疗脑胶质瘤。该体系在尺寸和功能上均与病毒十分类似, 其能够将大量蛋白质和核酸加载到内部, 并能有效递送药物至靶细胞, 迅速释放 SAP 发挥抗肿瘤作用。研究表明, ANG-PS 能有效地穿透 BBB 和递送 SAP 至脑胶质母细胞瘤。由于其靶向性

及肿瘤微环境响应性, 该仿生聚合物囊泡能够有效抑制胶质母细胞瘤而不会引起明显的副作用。

6 整合素介导的脑靶向递药系统

整合素 (integrin) 是一种重要的细胞黏附分子, 由 α 和 β 亚基组成, 是细胞外基质 (ECM) 中主要的受体家族之一。整合素的功能通过特异性识别并结合配体分子中的 RGD 序列而激活, 介导下游信号转导^[69]。RGD 肽是一种仅有 3 个氨基酸序列 (Arg-Gly-Asp) 的短肽, ECM 中多种蛋白 (如纤维蛋白、层黏连蛋白等) 均含 RGD 序列^[70]。整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 等在多种肿瘤血管生成和转移中起关键作用^[69, 71]。例如, 整合素 $\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 在脑胶质瘤上高表达而正常脑组织几乎不表达, 并且与肿瘤的恶性程度、侵袭性及预后密切相关^[72]。因此, RGD 肽修饰的递药体系能被整合素 ($\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 等) 特异性识别, 仿生递送药物至肿瘤部位, 从而发挥抗肿瘤作用。

肉豆蔻酸的 C14 疏水链能使肽或基因载体实现有效的脑靶向, 长链脂肪酸 (C14、C16 和 C18) 能有效促进脑部基因转染^[73-75]。基于这些发现, Ruan 等^[76]合成了一种钉合 RGD (stapled RGD, sRGD), 即通过引入了 2 个 N- α -Fmoc 保护的交联氨基酸 R8、S5, 分别位于线性 RGD 的末端, 并通过闭环烯烃复分解合成 sRGD 配体, 开发了一种装载紫杉醇 (PTX) 的 PEG-PLA 聚合物胶束, 表面修饰 sRGD 配体的载药胶束 (sRGD-PEG-PLA/PTX) 通过仿生途径克服 BBB/血-肿瘤屏障 (BBTB)。结果表明, sRGD 不仅可以有效地跨越正常小鼠的完整 BBB, 而且还可以特异性靶向荷脑胶质瘤裸鼠的肿瘤细胞, 从而显著延长胶质瘤裸鼠的存活时间。同时, Chen 等^[77]筛选对比了 c(RGDfK) (环状 RGD 多肽)、Pep-1 (IL-13 受体 α_2 的配体) 和 D-SP5 (L-SP5 的新型逆反肽类似物) 作为配体靶向脑胶质瘤 BBTB 的能力, 发现 c(RGDfK) 修饰脂质体的效果最佳; 并设计了一个 Angiopep-2 和 c(RGDfK) 双配体修饰的脂质体, 通过靶向 LRP-1 和整合素 ($\alpha_v\beta_3$ 、 $\alpha_v\beta_5$ 等) 递送药物克服 BBB 和 BBTB, 显著延长了原位移植脑胶质瘤小鼠的生存期。

7 内源性信号分子转导受体介导的脑靶向递药系统

7.1 胰岛素受体介导脑靶向

IR 在 BCEC 细胞膜上有表达, 其天然底物为胰岛

素, 可作为外源性药物跨 BBB 转运的工具^[78-79]。但是, 内源性胰岛素在血液中被快速降解, 且有可能发挥生理活性造成低血糖, 因此不宜直接作为靶向功能分子^[80]。目前利用 IR 介导的脑靶向递药系统设计主要集中于抗人胰岛素受体的单克隆抗体 (HIRMAb) 的修饰^[81]。8314MAb 是一种拟肽类抗体, 可以识别人脑微血管内皮细胞 (HBMECs) 上表达的 IR 的 α -亚基, 因此, 该抗体被用于设计构建脑部仿生药物递释系统^[82]。Dieu 等^[82]利用 IR 的单克隆抗体 83-14 (8314MAb) 修饰聚合物囊泡, 实现了较好地跨越 BBB, 并且这种效应能被游离 8314MAb 竞争性抑制。

原发性高级别的脑胶质瘤过表达表皮生长因子受体 (EGFR), 其在浸润性和难治性肿瘤进展过程中起关键作用^[83]。基于 EGFR 干扰的基因疗法成为近年来 EGFR 高表达的胶质瘤的有效治疗方法。Zhang 等^[84]通过将 8314MAb 和抗 TfR 的单克隆抗体 (8D3) 共修饰于长循环脂质体表面, 搭载具有干扰 EGFR mRNA 表达的编码小发卡 RNA (shRNA)。研究结果显示, 静脉注射脂质体后, 能大量地蓄积于脑部, 小鼠脑胶质瘤组织中 EGFR 表达量显著下调, 小鼠生存时间延长了 88%。

此外, 还有研究采用 8314MAb 和 EGFR 抗体联合修饰, 设计了双靶向载体。Kuo 等^[85]将 Anti-EGFR 抗体和 8314MAb 共修饰在载依托泊苷 (ETP) 固体脂质纳米粒表面, 通过靶向 BBB 上高表达的 IR 跨越 BBB, 然后通过表面修饰的 Anti-EGFR 靶向脑胶质瘤细胞, 将 ETP 递送到脑肿瘤, 从而有效地抑制脑胶质瘤生长。

7.2 烟碱型乙酰胆碱受体介导脑靶向

N-AChR 广泛表达于 BCEC, 已被应用于跨 BBB 仿生药物递送^[10]。狂犬病毒糖蛋白能够特异性结合神经元细胞上 N-AChR 的 α_1 亚基, 从而介导狂犬病毒进入神经元细胞^[86]。基于此, Kumar 等^[87]从狂犬病毒糖蛋白中鉴定了一种能够特异性结合神经元上 N-AChR 的多肽 RVG29 (氨基酸序列为 YTIWMPENPRPGTGPCDIFTNSRGKRASNG), 其能有效穿越 BBB 介导 siRNA 向脑内递送。

Liu 等^[88]制备了一种 PAMAM 树枝状大分子纳米粒, 并用作为靶向部分的 RVG-29 进行修饰, 静脉内给药后 PAMAM-RVG29 在小鼠脑中有显著蓄积。该研究表明, PAMAM-RVG29 树枝状大分子可与脑毛细血管

中的 γ -氨基丁酸 B 型受体 (GABA_B) 相互作用, 通过网络蛋白和细胞膜穴样内陷介导的能量依赖性内吞进入细胞。并且, 胶质瘤细胞表面 N-AChR 数量比正常细胞高 2.04 倍, 这有效地促进 RVG29 肽修饰的 PEG-PLGA 纳米粒在脑胶质瘤组织中累积^[89]。

^LCDX (氨基酸序列为 FKESWREARGTRIERG) 是一种由 candoxin 衍生、对 N-AChR 具有较高亲和力的多肽, 但 ^LCDX 不够稳定, 容易被降解失活^[90]。Wei 等^[91] 利用逆序-异构技术开发出具有 N-AChR 亲和力的 ^LCDX 逆反异构体, 命名为 ^DCDX。实验结果表明, ^LCDX 与 ^DCDX 均能以剂量依赖性方式被 α -银环蛇毒素 (神经元 N-AChR 的天然拮抗剂) 竞争性抑制, 且 ^DCDX 具有更高的跨 BBB 效率, 其 IC₅₀ 比 ^LCDX 降低了约 80%。将 ^LCDX 与 ^DCDX 分别修饰于 PEG 化脂质体的表面, ^LCDX 与 ^DCDX 均显著增强了脂质体转胞吞作用, ^DCDX 修饰的脂质体的转胞吞作用效率最高。稳定性较好的 ^DCDX 在跨 BBB 仿生药物递送领域具有较好的应用前景。

7.3 神经激肽-1 受体介导脑靶向

神经激肽 (NK-1) 受体广泛分布于哺乳动物中枢神经系统和外周组织中, 物质-P (substance-P, SP; 氨基酸序列为 RPKPQQFFGLM) 是一种神经肽, 是 NK-1 受体的天然底物。多种肿瘤 (如乳腺癌、结肠癌、脑胶质瘤、黑色素瘤等) 细胞过表达 NK-1 受体, 而 NK-1 受体拮抗剂可特异性抑制肿瘤细胞增殖、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成和肿瘤细胞的迁移^[92]。Ruan 等^[93] 制备了一种氧化还原响应的 HSA 载紫杉醇纳米粒, 其表面修饰 SP 肽, 该纳米粒可通过 SPARC、gp60 和 NK-1 受体等多重机制介导仿生递送紫杉醇靶向至脑胶质瘤, 在肿瘤细胞内还原性条件下快速释药, 有效地促进肿瘤细胞凋亡, 延长荷瘤动物的生存期。

8 其他受体介导的脑靶向递药系统

8.1 白介素受体介导脑靶向

据报道, 一些白介素受体 (ILRs) 在许多肿瘤细胞中高表达, 它们可以促进各种恶性肿瘤 (包括神经胶质瘤) 的进展和抗细胞凋亡^[94]。在这些 ILRs 中, 白介素-13 受体 $\alpha 2$ (IL-13R $\alpha 2$) 是 IL-13 细胞因子受体家族的关键受体之一, 在脑胶质瘤上特异性高表达, 在配体激活后可发生内吞作用^[95-96]。有报道称, IL-13 可作为靶向配体增强胶质瘤的治疗效果^[97]。然而, 分子

量较大和易失活等缺点, 使得 IL-13 不宜作为药物递送系统的靶向配体。

目前已经开发了一些肽作为 IL-13R $\alpha 2$ 的靶向配体, 如 Pep-1 肽 (氨基酸序列为 CGEMGWVRC) 能有效通过 IL-13R $\alpha 2$ 介导的内吞作用递送药物跨越 BBB^[98]。此外, IL-13 肽 (IP) 是从 IL-13 蛋白的氨基酸序列中衍生的一种 32-氨基酸肽, 氨基酸序列为 VDKLLHLHKKLFREGQFNRFESIICRDRTC, 已被证明其对 IL-13R $\alpha 2$ 具有高亲和力^[99]。Wang 等^[99] 首次提出 IP 修饰的载 DOX 介孔二氧化硅纳米粒 (MSN-PEG-IP/DOX) 可显著增强人源星形胶质瘤细胞系 (U251) 的药物摄取, 但不会增强正常星形胶质细胞的摄取。

8.2 叶酸受体介导脑靶向

叶酸在 DNA 和 RNA 合成中发挥重要作用, 促进和维持细胞的增殖, 因此在绝大多数肿瘤中均高表达叶酸受体 (FR), 这表明可利用 FR 途径介导仿生递送药物到癌细胞^[100-101]。Venishetty 等^[102] 设计了表面修饰叶酸的固体脂质纳米粒 (SLNPs) 仿生递送多西紫杉醇和酮康唑至大鼠脑部。静脉注射 SLNP 后, 叶酸靶向的纳米粒在具有完整 BBB 的大鼠脑部检测到高水平的多西紫杉醇蓄积, 表明叶酸受体介导脑靶向递药的关键作用, 提示其在没有 BBB 损伤的脑肿瘤早期阶段具有潜在应用价值。

9 结语与展望

药物的仿生递送策略设计是近年来的研究热点。在脑肿瘤微环境中, BBB 或肿瘤细胞的多种营养转运蛋白会高表达, 有利于肿瘤从机体高效地摄取营养物质以满足其快速生长的需要。此外, 脑肿瘤还会高表达特定的信号受体。因此, 通过将各类受体/转运蛋白的底物修饰于纳米载药系统表面, 将纳米体系伪装成内源性物质, 利用内源性的转运系统来实现纳米药物的跨 BBB 转运, 而不会对 BBB 产生损伤作用。针对内源性营养物质输送及信号受体来设计载药系统的策略 (见图 2), 其有效性已被大量研究充分验证。未来存在的主要挑战则是如何开发出具有较高成药性的仿生给药系统及推动其向临床的转化。尽管这是一个充满困难曲折的过程, 但随着分子递药机制及治疗机制的深入研究, 会有力地推进仿生递药策略在治疗脑部疾病中的应用。

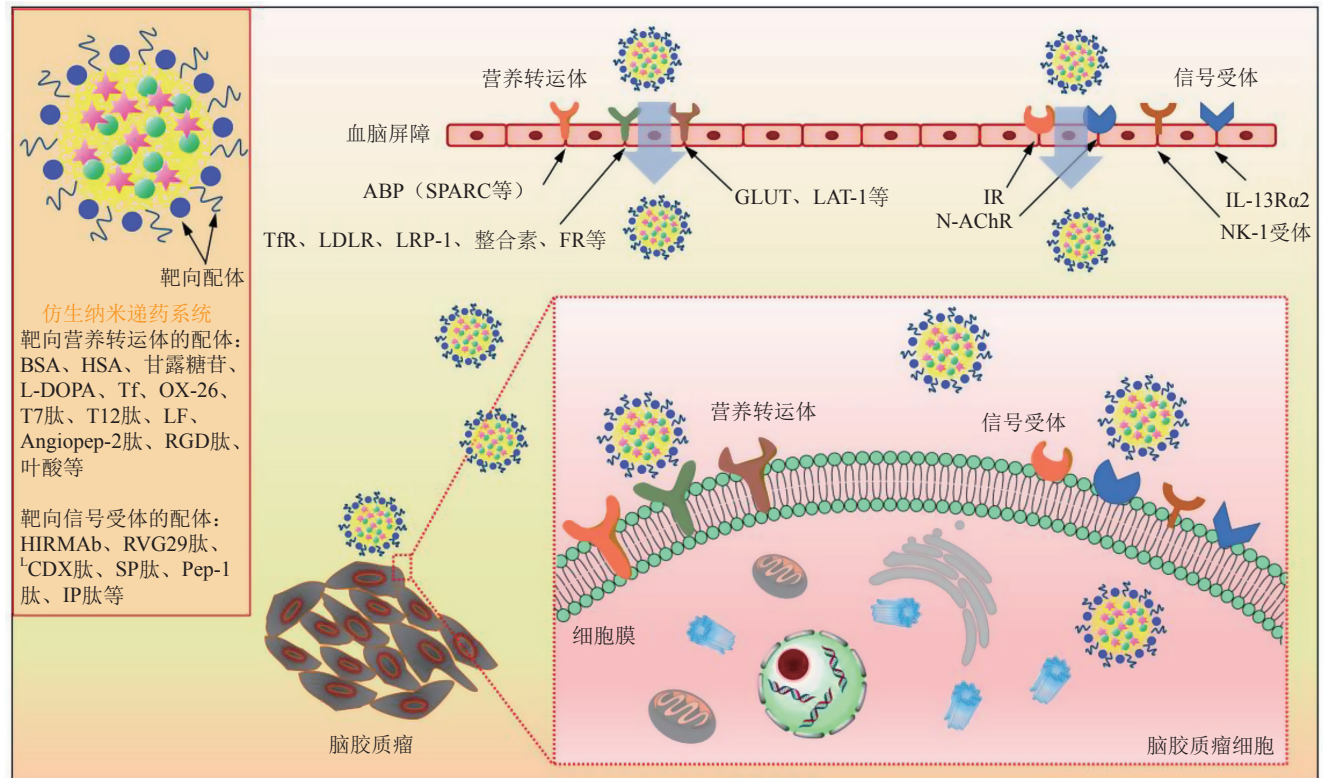


图2 营养转运体或信号受体介导的仿生递药系统靶向脑胶质瘤

Figure 2 Schematic diagram of glioma-targeting biomimetic delivery system mediated by nutrient transporter or signal receptor

[参考文献]

- [1] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff R M. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier[J]. *Nat Med*, 2013, 19(12): 1584-1596.
- [2] Jain A, Jain S K. Drug targeting to the brain - a review[J]. *Curr Nanosci*, 2011, 7(1): 21-36.
- [3] Stanley S. Biological nanoparticles and their influence on organisms[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2014, 28: 69-74.
- [4] Xue J, Zhao Z, Zhang L, et al. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence[J]. *Nat Nanotechnol*, 2017, 12(7): 692-700.
- [5] Hu C M, Zhang L, Aryal S, et al. Erythrocyte membrane-camouflaged polymeric nanoparticles as a biomimetic delivery platform[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(27): 10980-10985.
- [6] Pawelek J M, Low K B, Bermudes D. Bacteria as tumour-targeting vectors[J]. *Lancet Oncol*, 2003, 4(9): 548-556.
- [7] Jefferies W A, Brandon M R, Hunt S V, et al. Transferrin receptor on endothelium of brain capillaries[J]. *Nature*, 1984, 312(5990): 162-163.
- [8] Bu G, Maksymovitch E A, Nerbonne J M, et al. Expression and function of the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) in mammalian central neurons[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(28): 18521-18528.
- [9] Duffy K R, Pardridge W M. Blood-brain barrier transcytosis of insulin in developing rabbits[J]. *Brain Res*, 1987, 420(1): 32-38.
- [10] Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 74(6): 363-396.
- [11] Lin T, Zhao P, Jiang Y, et al. Blood-brain-barrier-penetrating albumin nanoparticles for biomimetic drug delivery via albumin-binding protein pathways for anti-glioma therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(11): 9999-10012.
- [12] Chen Y, Zhang M, Jin H, et al. Glioma dual-targeting nanohybrid protein toxin constructed by intein-mediated site-specific ligation for multistage booster delivery[J]. *Theranostics*, 2017, 7(14): 3489-3503.
- [13] Mo X, Zheng Z, He Y, et al. Anti-glioma via regulating oxidative stress and remodeling tumor-associated macrophage using lactoferrin-mediated biomimetic codelivery of simvastatin/ferretinide[J]. *J Control Release*, 2018, 287: 12-23.

- [14] Schultz C, Lemke N, Ge S, *et al.* Secreted protein acidic and rich in cysteine promotes glioma invasion and delays tumor growth *in vivo*[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(21): 6270-6277.
- [15] Mittapalli R K, Manda V K, Adkins C E, *et al.* Exploiting nutrient transporters at the blood-brain barrier to improve brain distribution of small molecules[J]. *Ther Deliv*, 2010, 1(6): 775-784.
- [16] Kragh-Hansen U. Molecular aspects of ligand binding to serum albumin[J]. *Pharmacol Rev*, 1981, 33(1): 17-53.
- [17] Stehle G, Sinn H, Wunder A, *et al.* Plasma protein (albumin) catabolism by the tumor itself-implications for tumor metabolism and the genesis of cachexia[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 1997, 26(2): 77-100.
- [18] Wunder A, Stehle G, Sinn H, *et al.* Enhanced albumin uptake by rat tumors[J]. *Int J Oncol*, 1997, 11(3): 497-507.
- [19] Zhao P, Wang Y, Wu A, *et al.* Roles of albumin-binding proteins in cancer progression and biomimetic targeted drug delivery[J]. *Chembiochem*, 2018, 19(17): 1796-1805.
- [20] Podhajcer O L, Benedetti L G, Girotti M R, *et al.* The role of the matrix protein SPARC in the dynamic interaction between the tumor and the host[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2008, 27(3): 691-705.
- [21] Rempel S A, Golembieski W A, Fisher J L, *et al.* SPARC modulates cell growth, attachment and migration of U87 glioma cells on brain extracellular matrix proteins[J]. *J Neurooncol*, 2001, 53(2): 149-160.
- [22] Shi Q, Bao S, Song L, *et al.* Targeting SPARC expression decreases glioma cellular survival and invasion associated with reduced activities of FAK and ILK kinases[J]. *Oncogene*, 2007, 26(28): 4084-4094.
- [23] Zhao P, Wang Y, Kang X, *et al.* Dual-targeting biomimetic delivery for anti-glioma activity via remodeling the tumor microenvironment and directing macrophage-mediated immunotherapy[J]. *Chem Sci*, 2018, 9(10): 2674-2689.
- [24] Cornford E M, Hyman S, Landaw E M. Developmental modulation of blood-brain-barrier glucose transport in the rabbit[J]. *Brain Res*, 1994, 663(1): 7-18.
- [25] Pardridge W M. Transport of small molecules through the blood-brain-barrier-biology and methodology[J]. *Adv Drug Deliver Rev*, 1995, 15(1/2/3): 5-36.
- [26] Agus D B, Gambhir S S, Pardridge W M, *et al.* Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters[J]. *J Clin Invest*, 1997, 100(11): 2842-2848.
- [27] Devraj K, Klinger M E, Myers R L, *et al.* GLUT-1 glucose transporters in the blood-brain barrier: differential phosphorylation[J]. *J Neurosci Res*, 2011, 89(12): 1913-1925.
- [28] Chung J K, Lee Y J, Kim S K, *et al.* Comparison of ¹⁸F fluorodeoxyglucose uptake with glucose transporter-1 expression and proliferation rate in human glioma and non-small-cell lung cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2004, 25(1): 11-17.
- [29] Pardridge W M. Brain metabolism: a perspective from the blood-brain barrier[J]. *Physiol Rev*, 1983, 63(4): 1481-1535.
- [30] Byeon H J, Thao Le Q, Lee S, *et al.* Doxorubicin-loaded nanoparticles consisted of cationic- and mannose-modified-albumins for dual-targeting in brain tumors[J]. *J Control Release*, 2016, 225: 301-313.
- [31] Wang Y, Ying X, Xu H, *et al.* The functional curcumin liposomes induce apoptosis in C6 glioblastoma cells and C6 glioblastoma stem cells *in vitro* and in animals[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1369-1384.
- [32] Jiang X, Xin H, Ren Q, *et al.* Nanoparticles of 2-deoxy-D-glucose functionalized poly(ethylene glycol)-co-poly(trimethylene carbonate) for dual-targeted drug delivery in glioma treatment[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 518-529.
- [33] Geier E G, Schlessinger A, Fan H, *et al.* Structure-based ligand discovery for the large-neutral amino acid transporter 1, LAT-1[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(14): 5480-5485.
- [34] Kaira K, Oriuchi N, Imai H, *et al.* I-type amino acid transporter 1 and CD98 expression in primary and metastatic sites of human neoplasms[J]. *Cancer Sci*, 2008, 99(12): 2380-2386.
- [35] Shennan D B, Thomson J. Inhibition of system L (LAT1/CD98hc) reduces the growth of cultured human breast cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2008, 20(4): 885-889.
- [36] Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, *et al.* Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98)[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(37): 23629-23632.
- [37] Boado R J, Li J Y, Nagaya M, *et al.* Selective expression of the large neutral amino acid transporter at the blood-brain barrier[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(21): 12079-12084.
- [38] Pavan B, Dalpiaz A, Ciliberti N, *et al.* Progress in drug delivery to the central nervous system by the prodrug approach[J]. *Molecules*, 2008, 13(5): 1035-1065.
- [39] Bhunia S, Vangala V, Bhattacharya D, *et al.* Large amino acid transporter 1 selective liposomes of l-DOPA functionalized amphiphile for combating glioblastoma[J]. *Mol Pharm*, 2017, 14(11): 3834-3847.
- [40] Li H, Qian Z M. Transferrin/transferrin receptor-mediated drug delivery[J]. *Med Res Rev*, 2002, 22(3): 225-250.
- [41] Moos T, Morgan E H. Transferrin and transferrin receptor function in brain barrier systems[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2000, 20(1): 77-95.
- [42] Crowe A, Morgan E H. Iron and transferrin uptake by brain and

- cerebrospinal fluid in the rat[J]. *Brain Res*, 1992, 592(1/2): 8-16.
- [43] Prior R, Reifenger G, Wechsler W. Transferrin receptor expression in tumours of the human nervous system: relation to tumour type, grading and tumour growth fraction[J]. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*, 1990, 416(6): 491-496.
- [44] Ruan S B, Qin L, Xiao W, *et al.* Acid-responsive transferrin dissociation and GLUT mediated exocytosis for increased blood-brain barrier transcytosis and programmed glioma targeting delivery[J]. *Adv Funct Mater*, 2018. Doi: 10.1002/adfm.201802227.
- [45] Johnson V G, Wrobel C, Wilson D, *et al.* Improved tumor-specific immunotoxins in the treatment of CNS and leptomeningeal neoplasia[J]. *J Neurosurg*, 1989, 70(2): 240-248.
- [46] Greenfield L, Johnson V G, Youle R J. Mutations in diphtheria toxin separate binding from entry and amplify immunotoxin selectivity[J]. *Science*, 1987, 238(4826): 536-539.
- [47] Laske D W, Youle R J, Oldfield E H. Tumor regression with regional distribution of the targeted toxin TF-CRM107 in patients with malignant brain tumors[J]. *Nat Med*, 1997, 3(12): 1362-1368.
- [48] Ji B, Maeda J, Higuchi M, *et al.* Pharmacokinetics and brain uptake of lactoferrin in rats[J]. *Life Sci*, 2006, 78(8): 851-855.
- [49] Jefferies W A, Brandon M R, Williams A F, *et al.* Analysis of lymphopoietic stem cells with a monoclonal antibody to the rat transferrin receptor[J]. *Immunology*, 1985, 54(2): 333-341.
- [50] Lee H J, Engelhardt B, Lesley J, *et al.* Targeting rat anti-mouse transferrin receptor monoclonal antibodies through blood-brain barrier in mouse[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 292(3): 1048-1052.
- [51] Yue P J, He L, Qiu S W, *et al.* OX26/CTX-conjugated PEGylated liposome as a dual-targeting gene delivery system for brain glioma[J]. *Mol Cancer*, 2014, 13: 191. Doi: 10.1186/1476-4598-13-191.
- [52] Lee J H, Engler J A, Collawn J F, *et al.* Receptor mediated uptake of peptides that bind the human transferrin receptor[J]. *Eur J Biochem*, 2001, 268(7): 2004-2012.
- [53] Oh S, Kim B J, Singh N P, *et al.* Synthesis and anti-cancer activity of covalent conjugates of artemisinin and a transferrin-receptor targeting peptide[J]. *Cancer Lett*, 2009, 274(1): 33-39.
- [54] Cui Y, Zhang M, Zeng F, *et al.* Dual-targeting magnetic PLGA nanoparticles for codelivery of paclitaxel and curcumin for brain tumor therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(47): 32159-32169.
- [55] Kuang Y, Jiang X, Zhang Y, *et al.* Dual functional peptide-driven nanoparticles for highly efficient glioma-targeting and drug codelivery[J]. *Mol Pharm*, 2016, 13(5): 1599-1607.
- [56] Herz J, Bock H H. Lipoprotein receptors in the nervous system[J]. *Annu Rev Biochem*, 2002, 71: 405-434.
- [57] Dehouck B, Dehouck M P, Fruchart J C, *et al.* Upregulation of the low density lipoprotein receptor at the blood-brain barrier: intercommunications between brain capillary endothelial cells and astrocytes[J]. *J Cell Biol*, 1994, 126(2): 465-473.
- [58] Gulyaev A E, Gelperina S E, Skidan I N, *et al.* Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate 80-coated nanoparticles[J]. *Pharm Res*, 1999, 16(10): 1564-1569.
- [59] Huang Y, Zhang B, Xie S, *et al.* Superparamagnetic iron oxide nanoparticles modified with Tween 80 pass through the intact blood-brain barrier in rats under magnetic field[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8(18): 11336-11341.
- [60] Suzuki Y A, Lonnerdal B. Baculovirus expression of mouse lactoferrin receptor and tissue distribution in the mouse[J]. *Biomaterials*, 2004, 17(3): 301-309.
- [61] Ishiguro M, Imai Y, Kohsaka S. Expression and distribution of low density lipoprotein receptor-related protein mRNA in the rat central nervous system[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 1995, 33(1): 37-46.
- [62] Fillebeen C, Descamps L, Dehouck M P, *et al.* Receptor-mediated transcytosis of lactoferrin through the blood-brain barrier[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(11): 7011-7017.
- [63] Talukder M J, Takeuchi T, Harada E. Receptor-mediated transport of lactoferrin into the cerebrospinal fluid via plasma in young calves[J]. *J Vet Med Sci*, 2003, 65(9): 957-964.
- [64] Xin H, Sha X, Jiang X, *et al.* Anti-glioblastoma efficacy and safety of paclitaxel-loading Angiopep-conjugated dual targeting PEG-PCL nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(32): 8167-8176.
- [65] Demeule M, Régina A, Ché 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.
- [66] Demeule M, Currie J C, Bertrand Y, *et al.* Involvement of the low-density lipoprotein receptor-related protein in the transcytosis of the brain delivery vector angiopep-2[J]. *J Neurochem*, 2008, 106(4): 1534-1544.
- [67] 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 cell-penetrating peptides[J]. *J Control Release*, 2018, 278: 1-8.
- [68] Jiang Y, Yang W, Zhang J, *et al.* Protein toxin chaperoned by LRP-1-targeted virus-mimicking vesicles induces high-efficiency glioblastoma therapy *in vivo*[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(30): e1800316. Doi: 10.1002/adma.201800316.

- [69] Jin H, Varner J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets[J]. *Br J Cancer*, 2004, 90(3): 561-565.
- [70] Allen C M, Sharman W M, La Madeleine C, *et al.* Attenuation of photodynamically induced apoptosis by an RGD containing peptide[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2002, 1(4): 246-254.
- [71] Cai W, Chen X. Anti-angiogenic cancer therapy based on integrin alphavbeta3 antagonism[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2006, 6(5): 407-428.
- [72] Bello L, Francolini M, Marthyn P, *et al.* $\alpha_v\beta_3$ and $\alpha_v\beta_5$ integrin expression in glioma periphery[J]. *Neurosurgery*, 2001, 49(2): 380-389.
- [73] Li J, Gu B, Meng Q, *et al.* The use of myristic acid as a ligand of polyethylenimine/DNA nanoparticles for targeted gene therapy of glioblastoma[J]. *Nanotechnology*, 2011, 22(43): 435101. Doi: 10.1088/0957-4484/22/43/435101.
- [74] Shen J, Yu M, Meng Q, *et al.* Fatty acid-based strategy for efficient brain targeted gene delivery[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(10): 2573-2583.
- [75] Meng Q, Yu M, Gu B, *et al.* Myristic acid-conjugated polyethylenimine for brain-targeting delivery: *in vivo* and *ex vivo* imaging evaluation[J]. *J Drug Target*, 2010, 18(6): 438-446.
- [76] Ruan H, Chen X, Xie C, *et al.* Stapled RGD peptide enables glioma-targeted drug delivery by overcoming multiple barriers[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(21): 17745-17756.
- [77] Chen C, Duan Z, Yuan Y, *et al.* Peptide-22 and cyclic RGD functionalized liposomes for glioma targeting drug delivery overcoming BBB and BBTB[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(7): 5864-5873.
- [78] Smith M W, Gumbleton M. Endocytosis at the blood-brain barrier: from basic understanding to drug delivery strategies[J]. *J Drug Target*, 2006, 14(4): 191-214.
- [79] Gaillard P J, Visser C C, de Boer A G. Targeted delivery across the blood-brain barrier[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2005, 2(2): 299-309.
- [80] Bickel U, Yoshikawa T, Pardridge W M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 46(1/2/3): 247-279.
- [81] Boado R J, Zhang Y, Zhang Y, *et al.* Humanization of anti-human insulin receptor antibody for drug targeting across the human blood-brain barrier[J]. *Biotechnol Bioeng*, 2007, 96(2): 381-391.
- [82] Dieu L H, Wu D, Palivan C G, *et al.* Polymersomes conjugated to 83-14 monoclonal antibodies: *in vitro* targeting of brain capillary endothelial cells[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(2): 316-324.
- [83] Halatsch M E, Schmidt U, Behnke-Mursch J, *et al.* Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours[J]. *Cancer Treat Rev*, 2006, 32(2): 74-89.
- [84] Zhang Y, Zhang Y F, Bryant J, *et al.* Intravenous RNA interference gene therapy targeting the human epidermal growth factor receptor prolongs survival in intracranial brain cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(11): 3667-3677.
- [85] Kuo Y C, Lee C H. Dual targeting of solid lipid nanoparticles grafted with 83-14 MAb and anti-EGF receptor for malignant brain tumor therapy[J]. *Life Sci*, 2016, 146: 222-231.
- [86] Lentz T L. Rabies virus binding to an acetylcholine receptor alpha-subunit peptide[J]. *J Mol Recognit*, 1990, 3(2): 82-88.
- [87] Kumar P, Wu H, McBride J L, *et al.* Transvascular delivery of small interfering RNA to the central nervous system[J]. *Nature*, 2007, 448(7149): 39-43.
- [88] Liu Y, Huang R, Han L, *et al.* Brain-targeting gene delivery and cellular internalization mechanisms for modified rabies virus glycoprotein RVG29 nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(25): 4195-4202.
- [89] 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.
- [90] Zhan C, Li B, Hu L, *et al.* Micelle-based brain-targeted drug delivery enabled by a nicotine acetylcholine receptor ligand[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2011, 50(24): 5482-5485.
- [91] Wei X, Zhan C, Shen Q, *et al.* A D-peptide ligand of nicotine acetylcholine receptors for brain-targeted drug delivery[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(10): 3023-3027.
- [92] Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. A new frontier in the treatment of cancer: NK-1 receptor antagonists[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(6): 504-516.
- [93] Ruan C, Liu L, Lu Y, *et al.* Substance P-modified human serum albumin nanoparticles loaded with paclitaxel for targeted therapy of glioma[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2018, 8(1): 85-96.
- [94] Kioi M, Seetharam S, Puri R K. Targeting IL-13Ralpha2-positive cancer with a novel recombinant immunotoxin composed of a single-chain antibody and mutated *Pseudomonas* exotoxin[J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(6): 1579-1587.
- [95] Ribas A, Butterfield L H, Glaspy J A, *et al.* Current developments in cancer vaccines and cellular immunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(12): 2415-2432.
- [96] Madhankumar A B, Slagle-Webb B, Wang X S, *et al.* Efficacy of interleukin-13 receptor-targeted liposomal doxorubicin in the intracranial brain tumor model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(3): 648-654.
- [97] Thaci B, Brown C E, Binello E, *et al.* Significance of interleukin-13

- receptor alpha 2-targeted glioblastoma therapy[J]. *Neuro Oncol*, 2014, 16(10): 1304-1312.
- [98] Wang B, Lv L, Wang Z, *et al.* Nanoparticles functionalized with Pep-1 as potential glioma targeting delivery system via interleukin 13 receptor alpha2-mediated endocytosis[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(22): 5897-5907.
- [99] Wang Y, Shi W, Song W S, *et al.* Tumor cell targeted delivery by specific peptide-modified mesoporous silica nanoparticles[J]. *J Mater Chem*, 2012, 22(29): 14608-14616.
- [100] Nazki F H, Sameer A S, Ganaie B A. Folate: metabolism, genes, polymorphisms and the associated diseases[J]. *Gene*, 2014, 533(1): 11-20.
- [101] Parker N, Turk M J, Westrick E, *et al.* Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay[J]. *Anal Biochem*, 2005, 338(2): 284-293.
- [102] Venishetty V K, Komuravelli R, Kuncha M, *et al.* Increased brain uptake of docetaxel and ketoconazole loaded folate-grafted solid lipid nanoparticles[J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(1): 111-121.



【专家介绍】黄永焯: 中国科学院上海药物研究所研究员, 课题组长, 博士生导师。国家自然科学基金优秀青年基金获得者, 入选中科院“百人计划”、中科院特聘研究员计划、科技部中青年科技创新领军人才、上海市浦江人才, 获得中国药学会-赛诺菲青年生物药物奖和中和-青年多肽科学家奖等。主持和参加国家自然科学基金优秀青年基金、基金委重大研究计划、973 课题、国家自然科学基金面上项目、重大新药创制专项、中科院先导专项、国家自然科学基金创新群体、科技部创新团体等项目, 其在 *Adv Mater*、*Adv Funct Mater*、*ACS Nano*、*Adv Drug Deliv Rev* 等国际高影响力学术期刊上发表研究论文多篇。

研究领域: 分子药剂学。主要研究方向是采用先进药物递送技术提高体内药物输送效率; 通过靶向肿瘤相关巨噬细胞的递药策略及治疗策略, 研究肿瘤相关巨噬细胞调控与肿瘤耐药(化疗耐药、分子靶向治疗耐药及免疫耐药)。

《药学进展》杂志征稿启事

《药学进展》杂志由中国药科大学和中国药学会共同主办、国家教育部主管, 月刊, 80 页, 全彩印刷。刊物以反映药学科领域的新方法、新成果、新进展、新趋势为宗旨, 以综述、评述为特色, 以药学科进展、技术进步、新药研发各环节前沿科技信息为重点, 主要报道医药科研创新链、学科链、技术链、产业链的国内外研究前沿与进展, 是一本专注于医药科技前沿、创新药物研发、医药产业前沿的专业媒体。

《药学进展》编委会由国家重大专项化学药总师陈凯先院士担任主编, 编委由新药研发技术链政府监管部门、高校科研院所、制药企业、临床医院、CRO、金融资本及知识产权相关机构百余位极具影响力的专家组成。

《药学进展》注重内容策划, 加强组稿约稿, 以各类专题突出栏目特色。为拓宽报道广度, 增加报道深度, “专家论坛”栏目细分领域和药学科, 已连续组稿策划“肿瘤药理学研究进展”、“聚焦心脑血管疾病药物”、“糖尿病药物研发策略”、“靶向纳米递药系统的创新药物制剂设计”、“化学探针在药学领域中的应用”等十几个重点专题, 并邀请知名专家对每一专题进行评述。同时, 本刊还定期刊登“生物制药论坛”、“新技术新方法”和“医药知识产权”等专栏, 逐步形成系统、全面、前瞻的期刊特色。现以国家自然科学基金、国家重点研发计划的部分选题为报道重点, 就以下专题广泛征稿:

- 药物新靶点作用机制及相关药物研发
- 精准药物设计
- 重大疾病的传统药物的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 伴随新药临床试验的药物基因组学与个体化精准用药研究
- 神经类疾病个体化治疗靶标发现
- 心血管药理学研究进展
- 免疫系统药物研发
- 多学科交叉领域

欢迎来稿!

投稿系统: <http://www.epupps.cn> 联系电话: 025-83271227