

# 抗脑部肿瘤纳米药物的研究进展

郑雅丹<sup>1</sup>, 康子瑶<sup>1</sup>, 王纯<sup>1</sup>, 刘阳<sup>1,2\*</sup>

(1. 南开大学化学学院 功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300071; 2. 南开大学化学国家级实验教学示范中心, 天津 300071)

**[摘要]** 恶性脑部肿瘤严重威胁着人类生命健康。尽管目前医疗水平与治疗技术均取得了进步, 但大多数脑瘤患者的预后仍较差。保护性血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的存在会阻碍药物的有效输送, 导致治疗效果不佳。伴随纳米技术的突破, 能够穿越 BBB 的多功能纳米药物应运而生, 使治疗药物得以有效递送至脑部病灶。综述可克服 BBB 的纳米药物设计策略, 可穿越 BBB 纳米药物在脑部肿瘤治疗中的最新进展, 总结当前纳米药物用于脑部肿瘤治疗中存在的问题和解决策略, 旨在为抗脑部肿瘤纳米药物的开发提供参考。

**[关键词]** 脑部肿瘤; 血脑屏障; 纳米药物

**[中图分类号]** R739.4;R944.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-5094 (2021) 12-0905-14

## Advances in Nanomedicines for Brain Tumor Treatments

ZHENG Yadan<sup>1</sup>, KANG Ziyao<sup>1</sup>, WANG Chun<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>1,2</sup>

(1. Ministry of Education Key Laboratory of Functional Polymer Materials, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China; 2. National Experimental Teaching Demonstration Center of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

**[Abstract]** Malignant brain tumors seriously threaten human health. Despite the great progress in medical treatment with better clinical technology, the prognosis for most brain cancer patients still remains poor. The protective blood brain barrier (BBB) blocks the effective delivery of drugs, leading to the treatment failure of various drugs. Recent breakthroughs in nanotechnology have endowed multifunctional nanomedicines with the ability to cross the BBB, enabling accumulation of therapeutic drugs in brain tumors. This review discusses the design strategies of BBB-crossing nanomedicines and their current progress in brain tumor treatment, and summarizes the existing problems of nanomedicines for brain tumor treatment as well as the potential strategies to overcome these limitations, so as to provide reference for developing nanomedicines for brain tumor treatment.

**[Key words]** brain tumor; blood brain barrier; nanomedicine

### 1 脑部肿瘤研究概况

脑部肿瘤是指在脑中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 中存在的不同类型肿瘤, 主要分原发性与继发性两大类<sup>[1]</sup>。由于发生部位的特殊性, 脑部肿瘤成为危害人类生命和健康的重要肿瘤之一, 并且疾病负担逐年升高。2018 年全世界估计新发脑部肿瘤病例接近 30 万例, 约占全部恶性肿瘤新发病例的 1.6%, 位居恶性肿瘤发病病例的第 17 位<sup>[2]</sup>。中国的脑部肿瘤发病率处于世界中上水平, 但庞大的人口基数使得中国的年发病数最高; 据估计, 中国年新发脑部瘤病例超过 76 000 例, 约占全世界发病数的 1/4 以上<sup>[3]</sup>。神经胶质瘤是成年人中最常

见的原发性脑部肿瘤类型。世界卫生组织 (world health organization, WHO) 根据病理结果将多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 分为 I~IV 级<sup>[1]</sup>。其中, I 级、II 级为低级别胶质瘤, III 级、IV 级为高级别胶质瘤。级别越高, 恶性程度越高, 预后越差。

手术切除通常是脑部肿瘤患者首选治疗方案, 然而对于大多数脑部肿瘤, 尤其是 GBM, 其生长在大脑组织内部并呈现恶性浸润, 因此几乎不可能进行完全的手术切除, 且治疗后容易复发<sup>[4-5]</sup>。其他常规治疗手段包括放射疗法、化学疗法等也都由于 GBM 具有的特殊微环境导致治疗效果不佳。例如, 放射疗法是利用 X 射线照射损伤癌细胞 DNA 进而杀伤肿瘤细胞。尽管高能电子束可以穿透至大脑深处以杀死浸润性癌细胞, 但乏氧的肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 以及固有的放射抵抗会削弱疗效。此外, 放射疗法会产生严重的副作用,

**接受日期:** 2021-04-25

**项目资助:** 国家重点研发专项“纳米科技”(No. 2018YFA0209700)

**\* 通信作者:** 刘阳, 研究员;

**研究方向:** 大分子自组装, 药物载体设计与药物输送, 纳米医药;

**Tel:** 022-83662812; **E-mail:** yliu@nankai.edu.cn

如放射后白细胞性脑病、神经损伤、脱发、呕吐、不孕症和皮疹等、化疗药物可诱导脑部肿瘤细胞死亡, 其中替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 在治疗恶性胶质瘤和其他难以治疗的肿瘤方面显示出巨大的潜力<sup>[6-8]</sup>。美国食品和药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 规定口服 TMZ 是治疗 GBM 和间变性星形细胞瘤的标准化疗方案<sup>[9]</sup>。但由于人类大脑的高度复杂性、肿瘤细胞的高侵袭性、肿瘤异质性及血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的存在等诸多因素的阻碍, 治疗药物无法有效递送至肿瘤, 导致药物积累不足甚至获得性肿瘤耐药性, 这些局限性极大地降低了治疗的有效性<sup>[10]</sup>。

阻碍治疗药物递送至脑部肿瘤的生理屏障包括 BBB、血脑脊液屏障 (blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB) 和血脑肿瘤屏障 (blood-brain tumor barrier, BBTB)<sup>[11-12]</sup>。与其他器官不同, 大脑受到 BBB 的保护, BBB 是介于血液和脑组织之间的对物质通过有选择性阻碍作用的动态界面, 可以保护

CNS 免受神经毒性物质的伤害, 从而保持脑组织内环境的稳态, 维持 CNS 正常生理状态, 但同时也会阻碍治疗药物进入病灶<sup>[10]</sup>。BCSFB 由紧密结合的脉络膜上皮细胞组成, 可限制颗粒渗透到脑实质的组织液中<sup>[13]</sup>。BBTB 主要由脑部肿瘤毛细血管构成, 是运输治疗药物的第 3 个屏障<sup>[1, 14-15]</sup>。多年来, 研究人员一直致力于将治疗药物有效输送到肿瘤部位, 减少正常脑组织和外周组织中不必要的药物积累。基于纳米材料的递送系统的出现为脑部肿瘤的治疗提供了新的思路<sup>[16]</sup>。与传统治疗方案相比, 纳米药物具有生物相容性良好、可负载多种药物、靶向特定的细胞或组织、控制药物释放甚至可通过 BBB 等优势, 因此在脑部肿瘤治疗中纳米药物具有极大潜力<sup>[17]</sup>。本文将重点讨论可穿越 BBB 纳米药物在脑部肿瘤治疗中的最新进展 (见图 1), 探讨纳米药物在脑部肿瘤治疗中的重要成果以及合理设计, 旨在为抗脑部肿瘤纳米药物的开发提供参考。

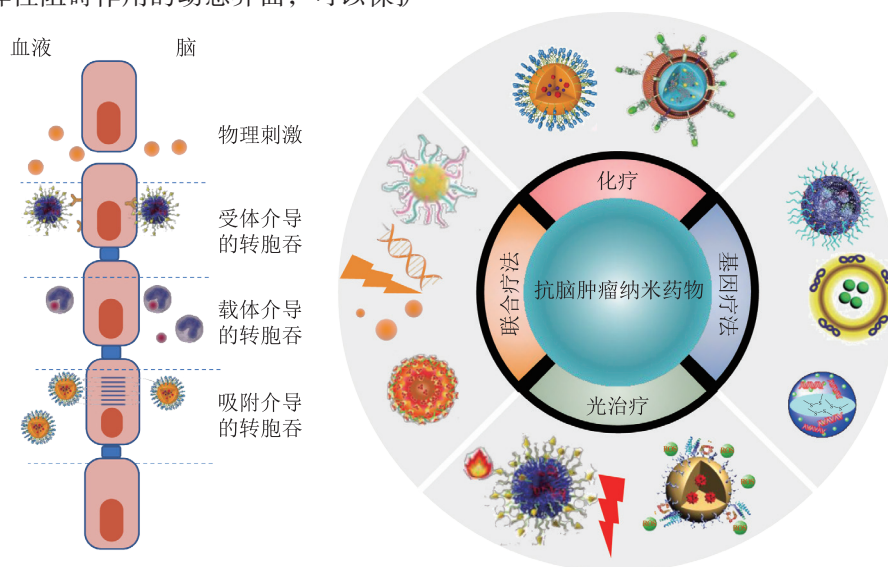


图 1 纳米药物跨越血脑屏障机制及其用于脑部肿瘤治疗的应用示意图

Figure 1 Schematic illustration of major pathways of nanomedicine to cross BBB and the applications of nanomedicine in brain tumor treatment

## 2 脑部肿瘤治疗新策略

随着分子生物学的发展, 人们对 BBB 有了更加深入的了解。研究表明, 某些生物、化学和物理刺激可改变 BBB 的通透性<sup>[18]</sup>。生物刺激主要包括炎症调节剂和血管活性介质, 如缓激肽、组胺和血管

内皮生长因子等, 该类物质可作用于相关受体从而提高 BBB 的通透性<sup>[19-22]</sup>。病毒可通过上调趋化因子以打开 BBB 使免疫细胞得以浸润到脑部<sup>[23]</sup>。化学刺激包括高浓度的阿拉伯糖及甘露醇溶液等, 这类物质通过收缩内皮细胞使得 BBB 的通透性增加,

允许小于 30 nm 的分子可透过内皮细胞之间的缝隙到达脑内。相比于以上 3 种刺激方式, 聚焦超声、微波、激光和磁场等物理刺激被认为是更安全的策略。物理刺激通过机械力或热效应扩大脑部毛细血管内皮细胞之间的间隙<sup>[24-25]</sup>, 从而打开 BBB。虽然破坏 BBB 可以提高治疗药物的脑部积累, 但是被破坏的 BBB 同样可允许毒素向大脑渗透, 导致神经元功能障碍。因此, 理想的 BBB 破坏方法应该具有可控性、短暂性、可逆性、特异性和选择性。

### 2.1 纳米药物用于克服血脑屏障增强药物递送效率

随着纳米技术的发展, 针对脑部肿瘤组织以及 TME 特点, 科研人员已设计出多种类型纳米药物用于递送抗脑部肿瘤药物, 如聚合物纳米粒、胶束、脂质体及无机纳米粒。纳米药物主要通过载体介导的转胞吞 (carrier-mediated transport, CMT)、受体介导的转胞吞 (receptor-mediated transport, RMT)、吸附介导的转胞吞 (adsorption mediated transport, AMT) 及细胞介导的转运来克服 BBB, 从而将治疗药物递送至病灶部位进行有效治疗。此外, 作为治疗 CNS 疾病的药物递送载体, 外泌体疗法受到了广泛的关注。外泌体是人体细胞分泌的天然纳米颗粒, 作为机体的细胞间通讯系统, 外泌体可促进细胞间多种分子的转移, 在临床研究中展现出良好的耐受性, Wang 等<sup>[26]</sup> 构建了响应胶质瘤炎症微环境的中性粒细胞外泌体载药系统, 提高了跨越 BBB 药物递送与肿瘤靶向杀伤效率, 为 CNS 非侵入式靶向药物递送提供了新策略。

CMT 是体内必要营养物质进入脑部的主要途径。例如, 葡萄糖和谷胱甘肽可以与细胞膜一侧的蛋白质载体结合, 使其构象改变从而协助营养物质转运。目前报道的转运蛋白包括葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter-1, GLUT1)<sup>[27]</sup>、胆碱蛋白<sup>[28-29]</sup> 和大型中性氨基酸转运蛋白 1 (recombinant large neutral amino acid transporter 1, LAT1)<sup>[30]</sup> 等, 利用这些转运蛋白设计用于治疗 GBM 的纳米递送系统极具潜力。GLUT1 主要用于将葡萄糖从血液转运到大脑, 基于这一机制, Anraku 等<sup>[31]</sup> 提出了一种通过血糖变化控制糖基化纳米载体穿越 BBB 的策略。研究人员设计了一种葡萄糖修饰的聚合物胶束用

以识别大鼠脑微血管内皮细胞 (brain microvascular endothelial cells, BMEC) 表面的 GLUT1, 实验结果表明, 大鼠禁食后的血糖升高可有效促使上述聚合物胶束跨越 BBB, 并且通过控制聚合物胶束上的葡萄糖密度可以调控胶束在脑部的行为。除了葡萄糖, 甘露糖等其他葡萄糖类似物也能靶向 GLUT1, 甚至具有更高的亲和力。

RMT 具有高特异性、选择性和亲和性, 在体内用于转运内源性大分子, 被认为是针对脑部靶向输送药物的最成熟的策略之一。由于脑毛细血管内皮上可表达低密度脂蛋白受体 (low-density lipoprotein receptor, LDLR)、转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR)、胰岛素受体、乳铁蛋白受体、谷胱甘肽受体和清道夫受体等多种受体, 设计相对应配体修饰的纳米药物可促进受体介导的跨越 BBB 药物递送。Luo 等<sup>[32]</sup> 设计了一种基于二硫键开关的转铁蛋白 (transferrin, Tf) 纳米粒, 该纳米粒可跨越 BBB 在小鼠脑部积累, 使得脑部药物积累达到 6.9%; 由于其对阿霉素 (doxorubicin, Dox) 的高效负载, 此纳米粒对 GBM 具有明显的抑制作用。

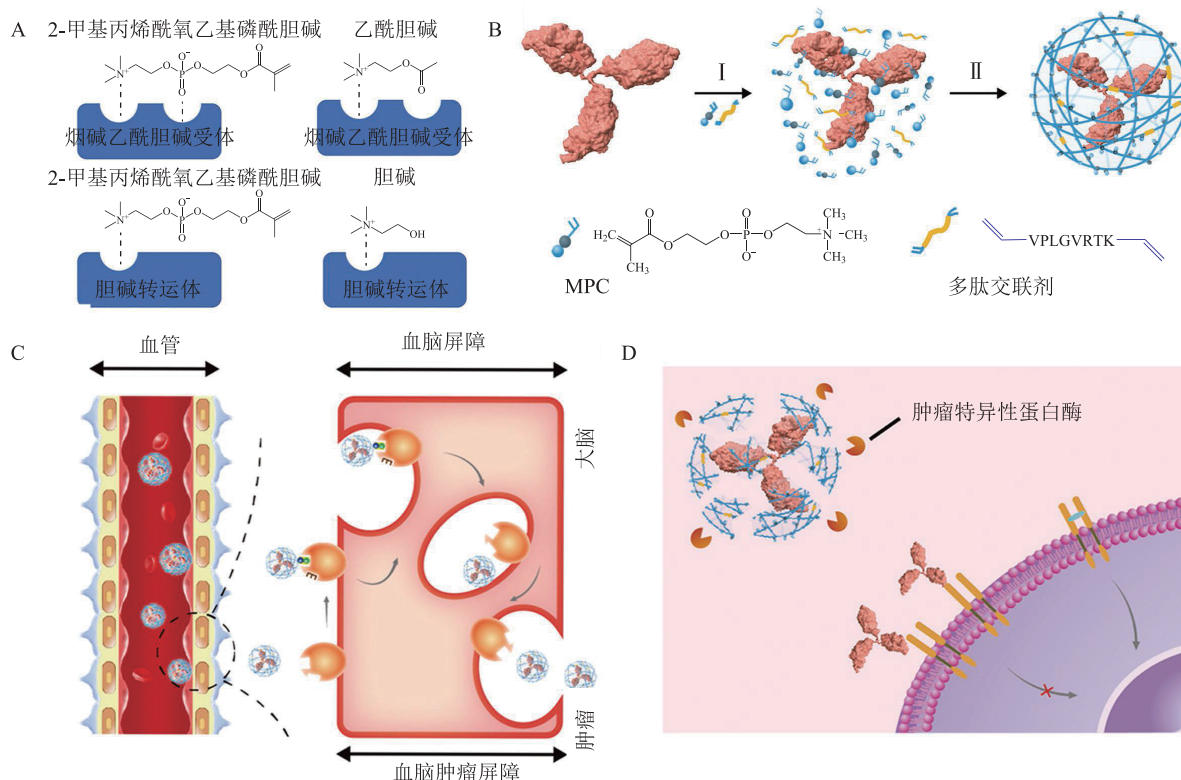
乙酰胆碱是必需神经递质和神经调节剂, 可通过神经系统中广泛表达的烟碱型乙酰胆碱转运蛋白 (nicotinic acetylcholine receptors, nAChRs) 实现主动转运, 因此可以利用 nAChRs 来设计可跨越 BBB 的颅内药物递送系统。Han 等<sup>[33]</sup> 设计了表面具有乙酰胆碱类似物的纳米胶囊, 并在囊体内封装尼妥珠单抗 (nimotuzumab, Nimo) 和曲妥珠单抗 (trastuzumab, Tras), 由于乙酰胆碱类似物的存在, 该纳米胶囊可以跨越 BBB 并将单克隆抗体递送至肿瘤部位, 显著延长了小鼠的生存时间 (见图 2)。

AMT 是通过在生理条件下使带正电荷的物质与大脑内皮细胞上带负电荷的细胞膜表面区域发生静电相互作用来跨越 BBB<sup>[34]</sup>。与 CMT 和 RMT 相比, AMT 是非特异性并且亲和力较低, 但转运能力较强, 其饱和浓度是 RMT 的 3 倍以上<sup>[34]</sup>。Lu 等<sup>[35]</sup> 证明阳离子化牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 修饰的 poly(ethylene glycol)-polylactic acid (PEG-PLA) 纳米粒的 BBB 渗透能力是 BSA 修饰纳米粒的 7.6 倍, 具有向 CNS 递送药物的潜力。正



电性的物质更易于被大脑吸收,但同时也会增加肾脏和肝脏的摄取及血浆清除率,影响其血液循环能力<sup>[36]</sup>。细胞穿透肽 (cell penetrating peptide, CPP) 是一类两亲性阳离子多肽,基于 CPP 的递送系统可以通过 AMT 途径跨越 BBB,同时递送包括肽/蛋白质、DNA/寡核苷酸、抗体、显像剂等多种药物。

CPP 源于天然蛋白,包括转录反式激活因子 (trans-activator of transcription, TAT)、渗透蛋白等,其中 TAT 最为常用<sup>[37]</sup>。Wang 等<sup>[38]</sup>利用 TAT 负载质粒 DNA,在 3 种脑细胞中均表现出优异的基因转染效果,并在体外模型中表现出良好的跨越 BBB 能力,最终在斑马鱼的脑部实现了目标基因的表达。



A: 乙酰胆碱和甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱 (methacryloyloxyethyl phosphorylcholine, MPC) 与烟碱乙酰胆碱受体 (nicotinic acetylcholine receptor, nAChR) 的相互作用,或胆碱和 MPC 与胆碱转运体 (choline transporter, ChT) 的相互作用; B: 合成含有乙酰胆碱和胆碱类似物的纳米胶囊,用于有效的中枢神经系统传递,合成过程中, MPC 单体和多肽交联剂在单克隆抗体 (monoclonal antibodies, mAb) 分子周围富集 (I), 单体和交联剂随后聚合形成 mAb 纳米胶囊 (II); C: 通过受体介导的跨细胞作用将单抗纳米帽状 sules 穿过 BBB 或 BBTB 传递至中枢神经系统; D: 通过肿瘤特异性蛋白酶基质金属蛋白酶 2 (matrix metalloproteinase 2, MMP-2) 促进单抗药物从纳米胶囊释放到肿瘤微环境,从而抑制肿瘤

图 2 用于抑制脑部肿瘤的单克隆抗体纳米胶囊的设计和合成示意图<sup>[33]</sup>

Figure 2 Schematic illustration of the design and synthesis of mAb nanocapsules for brain tumor suppression

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是一类具有自我更新和追踪肿瘤细胞能力的干细胞,可通过递送多种治疗性蛋白、多肽或溶瘤腺病毒等用于抗 GBM 化疗、免疫治疗和溶瘤病毒治疗<sup>[39]</sup>。然而,赋予干细胞多种功能以诊断和治疗疾病是一项十分具有挑战性的工作。近年来,研究人员通过细胞内在化或表面修饰的方法对 MSC 进行功能改造。Wu 等<sup>[40]</sup>设计了一种双功能持久发光纳米复合

材料,在追踪 MSC 的同时通过 TRAIL 基因疗法诱导癌细胞凋亡。利用该复合材料构建的 MSC 在体内和体外验证中均可有效地迁移至胶质母细胞瘤细胞,该策略是一个有前景的脑部肿瘤诊疗平台。中性粒细胞 (neutrophil, NE) 是免疫细胞中种类最丰富的细胞,可以沿趋化因子浓度梯度被募集到炎症、损伤或肿瘤部位,通过吞噬清除病原体<sup>[41]</sup>。NE 自身具有穿越 BBB 并浸润肿瘤的能力<sup>[42]</sup>,可以利用

该特性将药物或显像剂递送到大脑, 这对脑部肿瘤的治疗, 尤其是手术后复发的肿瘤治疗大有裨益。Xue 等<sup>[43]</sup> 证明高浓度的炎症因子可以募集 NE 进入有炎性的大脑, 将负载紫杉醇 (paclitaxel, PTX) 的脂质体整合到 NE 中后可有效提高药物的脑部积累, 抑制手术后 GBM 的复发。

## 2.2 可克服血脑屏障的纳米药物设计策略

纳米药物递送进入 CNS 的效率受多种因素影响, 随着纳米技术的发展, 通过对纳米粒的大小、形状、配体密度、亲脂性和表面化学修饰等方面设计优化, 可实现其在脑部的有效积累并提高治疗效果。

粒径大小是影响纳米药物在体内的生物分布、药代动力学及药物积累和渗透到脑部的重要参数。研究发现, 粒径在 30~100 nm 的纳米药物更适用于脑部肿瘤递送。Cai 等<sup>[44]</sup> 研发出可调尺寸且能聚集诱导发光的红色荧光团纳米粒, 用于 BBB 损伤的评估。该实验中研究人员把合成的四苯乙烯-富马腈加入到具有聚集诱导发光特性的荧光团 (AIEgen) 使之变成红色, 并将荧光团纳米粒制成 10、30 和 60 nm 3 组, BBB 损伤模型的实验结果显示, 在大脑的不同位置均可检测到 BBB 的损伤, 达到了预期的目的。近年来, 研究发现纳米粒的形状在血液循环动力学和在与受体相互作用中有着重要影响。Chaturbedy 等<sup>[45]</sup> 合成了多种不同形状的氧化铁纳米粒, 包括球状、纺锤状、双凹状和管状, 随后在其表面包裹葡萄糖以提高其跨越 BBB 的能力。实验结果表明, 双凹状和管状纳米粒可分别实现对脑细胞中细胞核和细胞质特异性靶向, 实现了药物向不同亚细胞结构的精准递送。此外, 纳米粒上修饰配体的密度在脑部递送中起着至关重要的作用。实验表明, 20~30 个 Tf 分子修饰的金纳米粒 (45 或 80 nm) 可有效地与 BMEC 表面上的 TfR-1 相互作用并穿越 BBB 进入脑实质, 而经 100~200 个 Tf 分子修饰的金纳米粒仍紧密地附着在 BBB 的单侧, 无法有效地进入脑部<sup>[46]</sup>。纳米粒的表面化学性质也会影响其跨越 BBB。研究证明, PEG 包被的纳米粒能够显著减少非特异性蛋白的吸附并降低网状内皮系统的吸收, 从而延长循环时间, 有助于跨越 BBB<sup>[47]</sup>。然而,

跨越了 BBB 后, 异质性脑部肿瘤微环境的存在同样是向脑部有效递送药物的主要障碍, 所以研究纳米粒的表面化学性质对其在脑部肿瘤中的扩散和分布的影响至关重要。Song 等<sup>[48]</sup> 合成了不同表面化学性质的聚乳酸纳米粒, 通过对流增强的方式给药来探究其在脑部的取向分布。在聚乳酸、聚乳酸-聚乙二醇、聚乳酸-超支化丙三醇、聚乳酸-超支化丙三醇-醛这 4 个实验组中, 聚乳酸-超支化丙三醇显示出更好的隐身效应以减少吞噬细胞的识别, 而聚乳酸-超支化丙三醇-醛具有较好的脑部肿瘤靶向和细胞摄取能力。这些结果证明了通过调整纳米粒表面化学特性可实现对某些细胞类型进行靶向递送并行使特定功能, 从而可为作用于特定细胞的治疗分子选择不同的纳米载体。

## 3 纳米药物用于脑部肿瘤治疗策略

### 3.1 与化疗相结合的纳米药物治疗策略

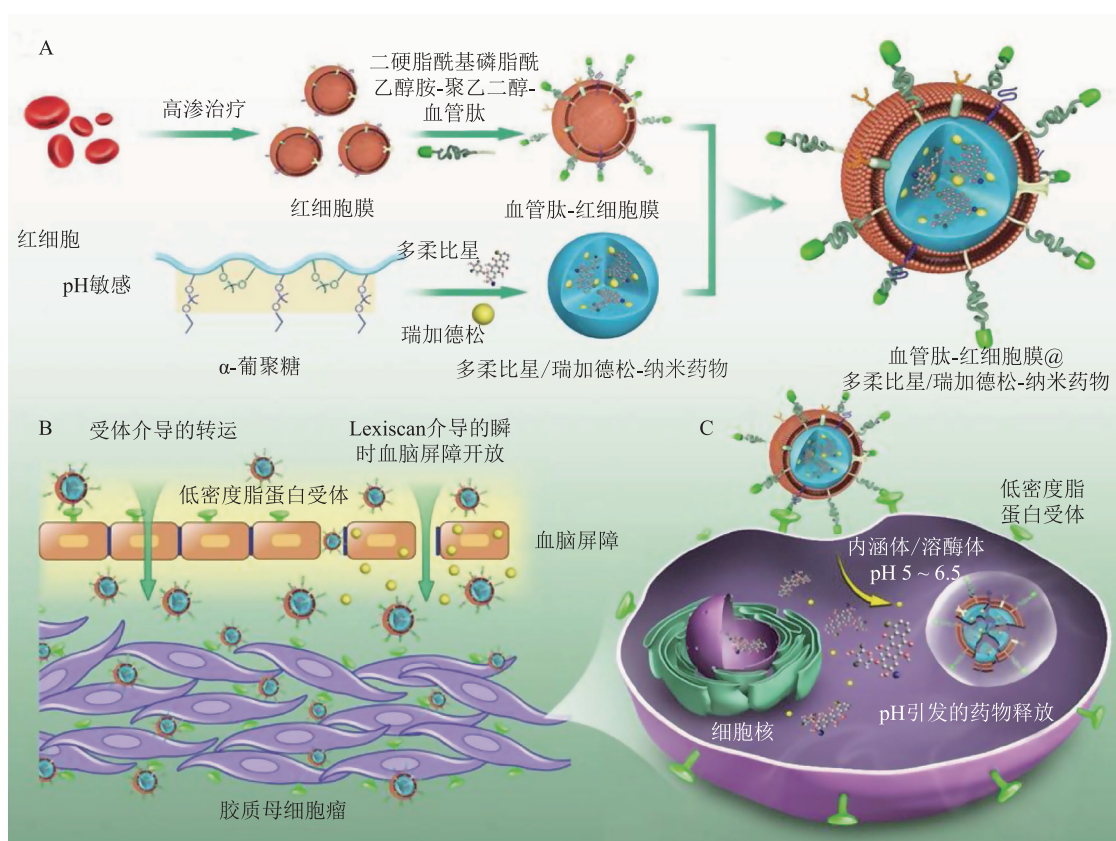
目前脑部肿瘤的标准治疗方法包括手术切除, 辅以放疗和化疗。由于传统化疗药物对肿瘤的靶向性差, 体内循环时间短, 穿透组织的能力低, 治疗指数低, 因此治疗肿瘤的疗效有限<sup>[49]</sup>。纳米载体的使用可以提高肿瘤靶向性, 延长循环时间, 并实现针对肿瘤细胞的药物控释, 可进一步增强对脑部肿瘤的特异性和有效性, 使那些因致全身毒性而被放弃使用的药物得以有效利用。TMZ 是神经胶质瘤全身化疗的一线药物。Tan 等<sup>[50]</sup> 以阳离子脂质体封装 TMZ 开发了一种双靶向纳米药物, 其脂质体表面修饰抗转铁蛋白受体单链抗体片段, 除具有靶向性外, 还可协助纳米粒跨越 BBB。该纳米药物可在胶质瘤中积累, 并在肿瘤微环境的刺激下释放 TMZ 和 O<sub>2</sub>, 进而抑制原位胶质瘤的生长并缓解肿瘤缺氧, 降低胶质瘤的耐药性, 有效提高了治疗效果。

PTX 是一种抗恶性胶质瘤和肿瘤转移的活性成分<sup>[51]</sup>, 但单独使用 PTX 会造成严重的副作用, 且大脑中存在的 p-糖蛋白外排泵也会阻止 PTX 发挥疗效<sup>[52]</sup>。为了提高 PTX 的抗胶质瘤疗效, Guo 等<sup>[53]</sup> 开发了一种能够靶向肿瘤细胞及血管内皮细胞的纳米系统, 该纳米系统通过将可靶向核蛋白

的核酸适配体 AS1411 修饰在聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇 [poly(*D, L*-lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol), PLGA-PEG] 表面形成适配体功能化 PTX 纳米颗粒 (aptamer-functionalized PTX-loaded nanoparticle, Ap-PTX-NP)。与 PTX-NP 和游离 PTX 相比, Ap-PTX-NP 延长了体内循环时间, 增强了 PTX 在肿瘤部位的聚集, 最终提高了肿瘤抑制能力, 延长了 C6 颅内胶质瘤大鼠的生存期。这一结果证明了递送 PTX 的功能化纳米粒在治疗胶质瘤方面的潜在应用价值。

萘环类抗肿瘤药物品种繁多, 以 Dox 为代表。由于 Dox 难以通过 BBB, 采用瘤内注射方式治疗胶质瘤, 导致患者用药顺应性差, 且存在较大风

险, 故研制一种具有胶质瘤靶向的给药系统对于胶质瘤的治疗非常必要。通过将低密度脂蛋白受体靶向肽 angiopep-2 功能化红细胞膜 (red blood cell membrane, RBCm) 包覆在由聚合物、Dox 和 lexiscan (Lex) 构成的 pH 敏感的纳米粒表面, 从而制备出一种新型多功能仿生纳米药物 Ang-RBCm@NM-(Dox/Lex) (见图 3)。对 U87 人胶质母细胞瘤荷瘤裸鼠进行抑瘤实验, 结果表明 Ang-RBCm@NM-(Dox/Lex) 纳米药物能显著改善血液循环时间, 具有卓越的 BBB 穿透能力, 可实现对肿瘤的有效抑制, 提高存活时间。提示该仿生纳米平台可作为一种灵活而强大的 GBM 治疗系统, 并可适用于其他 CNS 疾病的治疗<sup>[54]</sup>。



A: 血管肽-红细胞膜 @ 多柔比星/瑞加德松-纳米药物的制备原理; B: 血管肽-红细胞膜 @ 多柔比星/瑞加德松-纳米药物穿越血脑屏障并实现脑部肿瘤中积累的机制; C: 肿瘤细胞摄取纳米药物并实现 pH 引发的药物释放

图 3 通过多功能仿生纳米药物进行有效和靶向的人原位胶质母细胞瘤异种移植治疗<sup>[54]</sup>

Figure 3 Effective and targeted human orthotopic glioblastoma xenograft therapy via a multifunctional biomimetic nanomedicine

### 3.2 与基因治疗相结合的纳米药物治疗策略

基因治疗作为一种治疗脑部肿瘤的新方式,

已被广泛关注, 然而如何实现高效、安全的基因递送并有效表达依然是基因治疗发展面临的瓶颈。选



择合适的载体可改善神经胶质瘤基因治疗的效果。其中, 病毒性载体是最有效的基因递送方法, 但其安全性低、DNA 装载量有限、载体组装难度大、花费高等缺点使其应用受到限制。非病毒性载体相对安全, 但转染效率很低<sup>[55]</sup>。因此如何提高载体的递送能力和安全性是今后研究的方向和热点。纳米材料作为基因递送载体具有低免疫原性、高容量、高转染效率、易生产和费用低等优点。笔者所在课题组开发了一种纳米核糖核蛋白复合物 (nano ribonucleoprotein, nanoRNP), 其由簇状规则间隔的短回文重复序列 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats, CRISPR) /CRISPR 相关蛋白 9 (Cas9)、小向导 RNA (small guide RNA, sgRNA) 的组合以及合理设计的 pH 响应性聚合物组成<sup>[56]</sup>。NanoRNP 具有较高的血液循环稳定性、更好的肿瘤富集能力, 可以通过携带 sgRNA 的组合有效地克服肿瘤异质性, 并最终在肿瘤细胞中实现高效的基因编辑。Wang 等<sup>[57]</sup>合成了支链聚乙烯亚胺 (polyethyleneimine, PEI) 和可生物降解聚 (2-二异丙基氨基/2-巯基乙胺) 乙基天冬氨酸 [poly(2-diisopropylamino/2-mercaptoethylamine) ethyl aspartate, PAsp(DIP/MEA)] 二嵌段共聚物 [PEI-PAsp(DIP/MEA)], 并组装成纳米囊泡, 将含胞嘧啶脱氨酶 (cytosine deaminase, CD) 基因的重组表达质粒和 5-氟胞嘧啶 (5-fluorocytosine, 5-FC) 共同递送到胶质瘤细胞中。该纳米囊泡是一种兼具 pH 敏感性和还原敏感性的多功能纳米囊泡载体, 在适当的粒径和表面电荷控制条件下, 该纳米囊泡对药物和基因具有较高的共传递效率。通过有效的 CD 基因转染和表达, 胞嘧啶脱氨酶将前药 5-FC 转化为有毒的活性代谢物 5-氟尿嘧啶, 5-FC 可以穿过 BBB 到达肿瘤部位并破坏 RNA 和 DNA 合成, 从而有效抑制肿瘤细胞生长。

微小核糖核酸 (microRNA, miRNA) 通过与互补的 mRNA 分子结合或沉默来调控基因表达。miRNA 表达谱可影响胶质瘤的发生、生长、增殖、凋亡和抗癌基因转录后的调控。因此, miRNA 作为一种很有前途的治疗恶性胶质瘤的工具, 越来越受到人们的关注。miR-21 在 GBM 过表达, 并造成预

后不良<sup>[58-60]</sup>。抑制 miR-21 可破坏 GBM 细胞的迁移能力, 诱导凋亡, 并阻止肿瘤的发展<sup>[61-62]</sup>。Seo 等<sup>[63]</sup>开发了 2 种纳米药物配方, 用于 2 种具有不同生化性质的 miR-21 抑制剂的递送: 其一是利用新型阳离子聚合物 poly(amine-co-esters) (PACE) 递送反义寡核苷酸 anti-miR-21, 在纳米粒表面加入载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 来提高纳米粒的稳定性并改善其颅内分布; 其二是由肽核酸 (peptide nucleic acids, PNA) 组成的 anti-miR-21 以及聚乳酸和超支化聚甘油的嵌段共聚物构成。实验结果表明, 这 2 种纳米粒均实现了对 2 种不同的 miR-21 抑制剂的局部有效递送, 可对大鼠颅内肿瘤有效抑制并延长了生存期。

此外, 表达下调的 miRNA 也与 GBM 的发生、发展有关。在 GBM 细胞中, miR-34a 呈低表达状态, 失去抑制脑部肿瘤细胞生长的能力<sup>[64]</sup>。Shatsberg 等<sup>[65]</sup>设计了一种基于聚甘油支架的聚合纳米凝胶 (nanogel, NG), 作为 miR-34a 递送的新策略。经 NG-miR-34a 纳米多聚物处理后, GBM 细胞中 miR-34a 靶基因显著下调, 而这些靶基因在调控细胞凋亡和细胞周期阻滞中起关键作用, 并诱导抑制细胞增殖和迁移。与 NG 阴性对照 miRNA 和生理盐水相比, NG-miR-34a 对小鼠的肿瘤生长有显著抑制作用。miR-135a 通过同时靶向多个基因 (*STAT6*, *SMAD5*, *BMP2*) 选择性诱导 GBM 细胞凋亡, 但在正常神经元和胶质细胞中未发现这种作用现象。Liang 等<sup>[66]</sup>制备了一种基于聚乙二醇甲基醚和超支化聚乙烯亚胺的新型纳米载体, 将 miR-135a 分子包埋于这种新型纳米载体, 可显著增强 miRNA 的稳定性, 并可获得较高的 miRNA 转导效率和有效的生物活性。

### 3.3 与免疫治疗相结合的纳米药物治疗策略

癌症免疫疗法是通过激活患者自身免疫系统来对抗肿瘤, 是一种极具潜力的新型癌症治疗方法<sup>[67]</sup>。癌症免疫疗法主要包括癌症疫苗疗法、过继细胞疗法、免疫检查点抑制剂疗法等策略<sup>[68]</sup>。其中癌症疫苗是通过提供肿瘤相关抗原或佐剂来增强肿瘤特异性 T 细胞活性, 从而提高抗肿瘤免疫响应<sup>[69]</sup>。目前, 针对晚期黑色素瘤和神经胶质瘤的一种基于新生抗

原的疫苗在初步临床试验中取得了良好的效果<sup>[70]</sup>。但是, 当前采用的新生抗原递送方法, 例如直接注射与佐剂(如油乳剂)混合的新生抗原肽, 通常会导致其在注射部位产生沉淀, 积聚并产生炎症, 减少淋巴引流, 进而导致免疫耐受<sup>[71]</sup>。因此, 需要新的策略来改善新生抗原和佐剂分子向淋巴组织中抗原提呈细胞(antigen-presenting cell, APC)的递送效率, 以实现有效的抗肿瘤免疫。Scheetz等<sup>[72]</sup>开发了一种基于合成的高密度脂蛋白(synthetic high-density lipoprotein, sHDL)并装载了胞核嘧啶鸟嘌呤(cytosine guanine, CpG)以及肿瘤特异性新生抗原的免疫治疗载体, 用于靶向GBM并诱导免疫介导的肿瘤消退。研究表明, 新生抗原肽sHDL/CpG与抗程序性死亡蛋白配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)单抗联合接种可诱导特异性T细胞反应, 致使33%的小鼠原位GL261胶质瘤消退, 并实现长期生存和免疫记忆。

免疫检查点是免疫系统刺激或抑制系统功能的关键调节器, 免疫检查点疗法可以阻断抑制性检查点, 从而有效恢复T细胞功能, 2种抑制性免疫检查点即细胞毒性T淋巴细胞抗原4(cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4, CTLA-4)和程序化细胞死亡蛋白1(programmed cell death protein 1, PD-1)均受到高度关注, 在临床实践中成为药物的靶点<sup>[73-74]</sup>。肿瘤细胞表面的PD-L1可与淋巴细胞膜上PD-1结合, 抑制T细胞的活化, 并分泌免疫抑制分子, 抑制T细胞的激活, 从而抑制抗肿瘤免疫反应<sup>[75]</sup>。PD-L1存在于不同的GBM亚型中, 其高表达与不良预后相关<sup>[73]</sup>。因此, 阻断PD-L1和PD-1之间的相互作用可能是逆转脑部肿瘤中局部免疫抑制的有效策略。Ruan等<sup>[76]</sup>提出了一种基于功能性金纳米粒(gold nanoparticles, AuNPs)的联合治疗方案, 该方案集化疗、抑制自噬和封锁PD-L1免疫检查点于一体。具体来说是将Dox和自噬抑制剂羟基氯喹(hydroxychloroquine, HCQ)共同负载在豆蔻蛋白酶响应的可聚集金纳米粒(D&H-AA&C)上, 一方面D&H-AA&C能够在给药后增强Dox和HCQ在GBM部位的蓄积量, 通过HCQ能抑制Dox诱导的自噬, 破坏细胞保护性的自噬流, 从而

解除GBM细胞对于Dox的耐药性; 另一方面, 腹腔注射的PD-L1单抗能够阻断免疫抑制通路, 提高抗GBM的免疫原性, 抑制免疫抑制因子的分泌以及免疫抑制细胞的分化。体内研究结果表明, 该治疗方案进一步增强了小鼠GBM的治疗效果, 同时提高了免疫记忆原性, 有效地降低GBM复发的可能性。该策略的有效性为设计更为有效、更加个性化的GBM联合治疗方案打开了思路。

利用适应性免疫的癌症免疫疗法通常在实体瘤肿块和GBM等侵袭性癌症中表现不佳, 这主要是由于无法克服免疫抑制TME<sup>[77]</sup>。为了建立更强大的抗肿瘤免疫应答, Bielecki等<sup>[78]</sup>设计了一种免疫刺激性介孔二氧化硅纳米粒(immuno-MSN), 可将干扰素基因(*STING*)激动剂系统性地递送至脑部肿瘤TME中并被APC摄取, 以逆转免疫抑制。经系统给药后, 有效利用微脉管系统, immuno-MSN可有效富集在脑部肿瘤富含APC的血管周围区域从而被有效摄取, 并将巨噬细胞募集到脑部肿瘤TME, 提升循环CD8<sup>+</sup>T细胞活性并延缓肿瘤的生长, 提高治疗效果。Immuno-MSN通过增强先天免疫以获得更强大的抗肿瘤免疫反应来解决癌症免疫治疗中的局限性。

### 3.4 联合治疗策略

近年来, 癌症的治疗方案逐渐从单一治疗模式发展为联合治疗模式, 例如化学-基因联合治疗、化学-光疗联合治疗、免疫-放疗联合治疗等<sup>[79]</sup>。可通过物理吸附和化学作用力将多种类型的治疗药物组装到一个纳米结构中, 可实现在较低给药浓度下获得较好的抗癌效果。在GBM干细胞中, 单独给予miR-21抑制剂或TMZ均不能诱导GBM细胞凋亡, 而联合使用miR-21抑制剂与TMZ可显著增强GBM细胞凋亡, 表明联合疗法可能是针对GBM的有效治疗策略<sup>[80]</sup>。Sukumar等<sup>[81]</sup>开发了一种新型的多功能金-铁氧化物纳米粒(polyfunctional gold-iron oxide nanoparticle, polyGION), 在纳米粒表面修饰环糊精-壳聚糖(cyclodextrin-chitosan, CD-CS), 并通过静电相互作用在表面负载miRNA, 再利用CD与金刚烷的主-客体相互作用修饰靶向肽PEG-T7。该纳米体系可选择性靶向和对抗GBM,



并与 TMZ 协同提高治疗效果。研究表明, 作为受体酪氨酸激酶家族成员, 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、间充质-上皮转化因子 (mesenchymal epithelial transforming factor, MET) 和主要下游通路 [大鼠肉瘤 (rat sarcoma, Ras)/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)/细胞外信号转导激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 Ras/磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB, 又称 Akt)] 可触发不受控制的细胞生长侵袭、血管生成甚至产生耐药性, 进而使得临床化疗效果极差。Meng 等<sup>[82]</sup> 开发了一种双功能化脑靶向纳米抑制剂——双多肽-2-甲基丙烯酸酐氧乙基磷酸胆碱-纳米颗粒 (bi-peptide-2-methacryloyloxyethyl phosphorylcholine-nanoparticle, BIP-MPC-NP), 其可以通过在马来酰亚胺-聚乙二醇-活性酯修饰的聚 2-甲基丙烯酸酐氧乙基磷酸胆碱纳米粒表面偶联 Inherbin3 和 cMBP 来同时缓解 EGFR 和 MET 信号通路之间的串扰。该纳米抑制剂能够在生理环境下稳定存在, 同时具备高效跨越 BBB 的能力, 此外, 该纳米抑制剂表面的功能性多肽与 GBM 表面过表达的相关受体有极强的亲和力, 并通过磷酸化 p38 介导的 tristetraprolin

基序下调细胞周期相关转录因子 E2F-1, 进而达到多靶点协同干扰 DNA 损伤修复的目的, 最终结合传统化疗药物 TMZ 实现对肿瘤细胞的高效杀伤。体内磁共振成像显示, 注射 BIP-MPC-NP 和 TMZ 后, 肿瘤生长受到显著抑制, 小鼠存活时间延长。这些结果证明了这种纳米抑制剂用于克服胶质瘤 TMZ 耐药的可行策略的应用前景。

由于肿瘤的异质性、免疫抑制 TME 以及 BBB 等不利因素的存在, 治疗药物向 CNS 的转运受到严重阻碍, 导致脑部肿瘤的治疗效果十分有限<sup>[83]</sup>。Kadiyala 等<sup>[84]</sup> 开发了负载有 CpG 和化疗药物多西他赛 (docetaxel, DTX) 的一种 sHDL 纳米盘 (DTXs-sHDL-CpG) 用于靶向 GBM 进行药物递送。研究结果表明, DTXs-sHDL-CpG 纳米盘可有效致使肿瘤消退并引发抗肿瘤免疫反应, 且不产生任何明显的副作用。此外, 该策略将 DTX-sHDL-CpG 与放疗进行联合治疗时发现 80% 的 GBM 消退, 且不会复发。由此表明, sHDL 纳米盘是一种有效治疗 GBM 的药物递送平台, 与放疗联合使用可导致肿瘤消退和长期的免疫记忆, 具有很好的临床转化意义。

表 1 对上述提到的用于脑部肿瘤治疗的纳米药物设计体系以及优势进行了总结。

表 1 纳米药物用于治疗脑部肿瘤的策略概述

Table 1 Strategies of nanomedicines for brain tumor therapy

类型	体系设计	优势与效果	参考文献
化学治疗	TMZ; 抗转铁蛋白受体单抗片段; 阳离子脂质体	靶向性; 跨越 BBB; 刺激响应性释放 TMZ	[50]
	PTX; AS1411; PLGA-PEG	靶向肿瘤细胞; 延长血液循环时间; 增强了 PTX 在肿瘤部位的聚集	[53]
	Dox; Angiopep-2; Lex; RBCm; 聚合物	延长血液循环时间; 跨越 BBB; 刺激响应性释放 Dox, 实现对肿瘤的有效抑制, 提高存活时间	[54]
基因治疗	CRISPR/Cas9; sgRNA; PLys100-CA-mPEG77	血液循环稳定性、更好的肿瘤富集能力; 克服肿瘤异质性	[56]
	pCMVCD; 5-FC; PEI-PAsp(DIP/MEA)	有效的 CD 基因转染和表达; pH 响应性, 还原响应性, 跨越 BBB	[57]
	anti-miR-21; ApoE; PACE	局部有效递送 miRNA; 提高纳米粒的稳定性并改善颅内分布	[63]
免疫治疗	sHDL; CPG; PD-L1 单抗	可诱导特异性 T 细胞反应, 实现胶质瘤消退、长期生存和免疫记忆	[72]
	AuNPs; Dox; HCQ; PD-L1 单抗	增强药物在脑胶质瘤部位的蓄积, 抑制自噬, 阻断免疫抑制通路, 提高抗脑胶质瘤的免疫原性	[76]
	介孔二氧化硅纳米粒子; STING 激动剂	递送至脑部肿瘤 TME 中并被 APC 摄取, 以逆转免疫抑制; 提升循环 CD8 <sup>+</sup> T 细胞活性并延缓肿瘤的生长	[78]
联合治疗策略	miRNA; TMZ; PEG-T7; CD-CS; polyGION	靶向性, 基因治疗与 TMZ 协同提高治疗效果	[81]
	Inherbin3; TMZ; NHS-PEG8-Mal; 聚 2-甲基丙烯酸酐氧乙基磷酸胆碱	跨越 BBB; 多靶点协同干扰 DNA 损伤修复; 结合 TMZ 实现对肿瘤细胞的高效杀伤	[82]
	sHDL; DTX; PD-L1 单抗; 放射疗法	与放射治疗联合, 有效引起肿瘤消退并引发抗肿瘤免疫反应, 不产生任何明显的副作用, 复发率低	[84]

TMZ: temozolomide (替莫唑胺); BBB: blood brain barrier (血脑屏障); PTX: paclitaxel (紫杉醇); PLGA-PEG: poly(D, L-lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol) (聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇); Dox: doxorubicin (阿霉素); Lex: lexiscan; RBCm: red blood cell membrane (红细胞膜); CRISPR/Cas9: clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9 (规律间隔成簇短回文重复序列/Cas9 蛋白); sgRNA: small guide RNA (小向导 RNA); 5-FC: 5-fluorocytosine (5-氟胞嘧啶); PEI: polyethyleneimine (聚乙烯亚胺); PEI-PAsp(DIP/MEA): polyethyleneimine-poly(2-diisopropylamino/2-mercaptoethylamine) ethyl aspartate (聚乙烯亚胺-聚(2-二异丙基氨基/2-巯基乙胺)天冬氨酸乙酯); ApoE: apolipoprotein E (载脂蛋白 E); PACE: poly(amine-co-esters) (聚胺酯); sHDL: synthetic high-density lipoprotein (合成的高密度脂蛋白); AuNPs: gold nanoparticles (金纳米粒); PD-L1: programmed cell death ligand 1 (程序性死亡配体 1); HCQ: hydroxychloroquine (羟基氯喹); miRNA: microRNA (微小核糖核酸); PEG-T7: polyethylene glycol-transferrin receptor targeted peptide (聚乙二醇-转铁蛋白受体靶向肽); CD-CS: cyclodextrin-chitosan (环糊精-壳聚糖); polyGION: polyfunctional gold-iron oxide nanoparticle (多功能金-铁氧化物纳米颗粒); NHS-PEG8-Mal: 马来酰亚胺-聚乙二醇-活性酯; DTX: docetaxel (多西他赛)

#### 4 结语与展望

随着医疗水平的提高与治疗技术的进步, 脑部肿瘤的治疗在过去几年里取得了巨大的突破。然而, BBB 的存在以及脑部肿瘤的高度异质性导致了脑部肿瘤对化疗药物不敏感, 治疗效果不佳。纳米递送系统的出现为脑部肿瘤的治疗提供了新的策略, 与传统治疗方案不同, 纳米药物通过精确调节其大小、形状以及表面靶向配体以克服 BBB 来实现治疗药物的有效递送。然而, 由于纳米药物的体内降解行为及排泄途径仍不明确, 并存在个体差异与重复性等问题, 纳米材料在脑部肿瘤的治疗中的应用研究尚处于早期阶段, 距离临床应用仍存在一定距离。

尽管纳米药物仍面临着临床转化方面的挑战,

但具有高 BBB 穿透能力和肿瘤选择性的多功能靶向纳米药物的创新发展仍具有广阔的前景。纳米材料功能结构可控, 性质可精确调节的特点, 使其具有了集成其他治疗策略的能力, 有助于开发联合化疗、放疗、光动力治疗以及基因治疗的新型脑部肿瘤治疗药物。功能集成化的纳米药物为实现多靶点协同治疗, 提高脑部肿瘤治疗效果提供了可行思路。此外, 针对抗脑部肿瘤纳米药物的进一步研究, 研究人员还应注意基础研究的最新进展, 并从生物安全的角度考虑, 将不具有免疫原性或生物毒性的可生物降解的材料应用到抗脑部肿瘤纳米药物的研发中, 并制定统一的制备方法, 使获得的纳米药物更加均匀、稳定和可控, 以确保临床疗效, 为实现精准的脑部肿瘤治疗提供保障。

#### [ 参考文献 ]

- [1] Tang W, Fan W P, Lau J, *et al.* Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(11): 2967-3014.
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA-Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [3] 韩仁强, 周金意, 张思维, 等. 2015 年中国脑瘤发病与死亡分析[J]. *中国肿瘤*, 2021, 30(1): 29-34.
- [4] Lara-Velazquez M, Alkharboosh R, Norton E S, *et al.* Chitosan-based non-viral gene and drug delivery systems for brain cancer[J]. *Front Neurol*, 2020, 30(11): 740-749.
- [5] Bucci M K, Maity A, Janss A J, *et al.* Near complete surgical resection predicts a favorable outcome in pediatric patients with nonbrainstem, malignant gliomas - results from a single center in the magnetic resonance imaging era[J]. *Cancer*, 2004, 101(4): 817-824.
- [6] Younis M, Wang F, Zhao H, *et al.* Igaratimod encapsulated PLGA-NPs improves therapeutic outcome in glioma, glioma stem-like cells and temozolomide resistant glioma cells[J/OL]. *Nanomedicine*, 2019, 22: 102101[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2019.102101>.
- [7] Sidaway P. Brain cancer: temozolomide improves outcomes[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(11): 648.
- [8] Grossman S A, Ye X B, Piantadosi S, *et al.* Survival of patients with newly diagnosed glioblastoma treated with radiation and temozolomide in research studies in the United States[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(8): 2443-2449.
- [9] Das A, Henderson F C, Jr. Alshareef M, *et al.* MGMT-inhibitor in combination with TGF- $\beta$  RI inhibitor or CDK 4/6 inhibitor increases

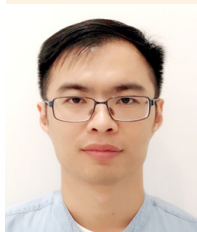
- temozolomide sensitivity in temozolomide-resistant glioblastoma cells[J]. *Clin Transl Oncol*, 2021, 23(3): 612–619.
- [10] Gandhi H, Sharma A K, Mahant S, *et al.* Recent advancements in brain tumor targeting using magnetic nanoparticles[J]. *Ther Deliv*, 2020, 11(2): 97–112.
- [11] Van Tellingen O, Yetkin-Arik B, De Gooijer M C, *et al.* Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment[J/OL]. *Drug Resist Update*, 2015, 19: 1–12[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.drup.2015.02.002>.
- [12] Tam D Y, Ho J W, Chan M S, *et al.* Penetrating the blood-brain barrier by self-assembled 3D DNA nanocages as drug delivery vehicles for brain cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(26): 28928–28940.
- [13] Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(4): 858–883.
- [14] Li J, Zhao J, Tan T, *et al.* Nanoparticle drug delivery system for glioma and its efficacy improvement strategies: a comprehensive review[J/OL]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2563–2582[2021-04-25]. <https://doi.org/10.2147/IJN.S243223>.
- [15] Sarin H, Kanevsky A S, Wu H, *et al.* Effective transvascular delivery of nanoparticles across the blood-brain tumor barrier into malignant glioma cells[J]. *J Transl Med*, 2008, 6: 80–95[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-6-80>.
- [16] Ding S, Khan A I, Cai X, *et al.* Overcoming blood-brain barrier transport: advances in nanoparticle-based drug delivery strategies[J/OL]. *Mater Today*, 2020, 37: 112–125[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2020.02.001>.
- [17] Ahlawat J, Barroso G G, Asil S M, *et al.* Nanocarriers as potential drug delivery candidates for overcoming the blood-brain barrier: challenges and possibilities[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(22): 12583–12595.
- [18] Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 640–665.
- [19] Ferraris C, Cavalli R, Panciani P P, *et al.* Overcoming the blood-brain barrier: successes and challenges in developing nanoparticle-mediated drug delivery systems for the treatment of brain tumours[J/OL]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2999–3022[2021-04-25]. <https://doi.org/10.2147/IJN.S231479>.
- [20] Thangudu S, Cheng F Y, Su C H. Advancements in the blood-brain barrier penetrating nanoplatforams for brain related disease diagnostics and therapeutic applications[J]. *Polymers*, 2020, 12(12): 3055–3077.
- [21] Habgood M, Begley D, Abbott N. Determinants of passive drug entry into the central nervous system[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2000, 20(2): 231–253.
- [22] Kuang Y, Lackay S N, Zhao L, *et al.* Role of chemokines in the enhancement of BBB permeability and inflammatory infiltration after rabies virus infection[J]. *Virus Res*, 2009, 144(1/2): 18–26.
- [23] Zhang F, Xu C L, Liu C M. Drug delivery strategies to enhance the permeability of the blood-brain barrier for treatment of glioma[J/OL]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 2089–2100[2021-04-25]. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S79592>.
- [24] Tang W, Fan W, Lau J, *et al.* Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics[J]. *Chem Soc Rev*, 2019, 48(11): 2967–3014.
- [25] Chen H, Zhang W, Zhu G, *et al.* Rethinking cancer nanotheranostics[J]. *Nat Rev Mater*, 2017, 2(7): 1–18.
- [26] Wang J, Tang W, Yang M, *et al.* Inflammatory tumor microenvironment responsive neutrophil exosomes-based drug delivery system for targeted glioma therapy[J/OL]. *Biomaterials*, 2021, 273: 120784[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2021.120784>.
- [27] Du D, Chang N, Sun S, *et al.* The role of glucose transporters in the distribution of *p*-aminophenyl- $\alpha$ -*D*-mannopyranoside modified liposomes within mice brain[J/OL]. *J Controlled Release*, 2014, 182: 99–110[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.006>.
- [28] Li J, Guo Y, Kuang Y, *et al.* Choline transporter-targeting and co-delivery system for glioma therapy[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(36): 9142–9148.
- [29] Li J, Zhou L, Ye D, *et al.* Choline-derivate-modified nanoparticles for brain-targeting gene delivery[J]. *Adv Mater*, 2011, 23(39): 4516–



- 4520.
- [30] Lindqvist A, Rip J, Van Kregten J, *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.
- [31] Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, *et al.* Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain[J]. *Nature Commun*, 2017, 8(1): 1001–1009.
- [32] Luo Y, Liu X, Liang K, *et al.* Disulfide bond reversible strategy enables GSH responsive-transferrin nanoparticles for precise chemotherapy[J/OL]. *Adv Ther*, 2020, 3(10): 2000064[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1002/adtp.202000064>.
- [33] Han L, Liu C, Qi H, *et al.* Systemic delivery of monoclonal antibodies to the central nervous system for brain tumor therapy[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(19): 1805697.
- [34] Hervé F, Ghinea N, Scherrmann J M. CNS delivery via adsorptive transcytosis[J]. *AAPS J*, 2008, 10(3): 455–472.
- [35] Lu W, Tan Y Z, Hu K L, *et al.* Cationic albumin conjugated pegylated nanoparticle with its transcytosis ability and little toxicity against blood-brain barrier[J]. *Int J Pharm*, 2005, 295(1/2): 247–260.
- [36] 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.
- [37] Banks W A, Robinson S M, Nath A. Permeability of the blood-brain barrier to HIV-1 Tat[J]. *Exp Neurol*, 2005, 193(1): 218–227.
- [38] Wang T, Meng Z, Kang Z, *et al.* Peptide gene delivery vectors for specific transfection of glioma cells[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(12): 6778–6789.
- [39] Kosztowski T, Zaidi H A, Quiñones-Hinojosa A. Applications of neural and mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009, 9(5): 597–612.
- [40] Wu S Q, Yang C X, Yan X P, A dual-functional persistently luminescent nanocomposite enables engineering of mesenchymal stem cells for homing and gene therapy of glioblastoma[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(11): 1604992 [2021-04-25]. <https://doi.org/10.1002/adfm.201604992>.
- [41] Phillipson M, Kubers P. The neutrophil in vascular inflammation[J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1381–1390.
- [42] Bernardes-Silva M, Anthony D C, Issekutz A C, *et al.* Recruitment of neutrophils across the blood-brain barrier: the role of E- and P-selectins[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21(9): 1115–1124.
- [43] 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.
- [44] Cai X, Bandla A, Mao D, *et al.* Biocompatible red fluorescent organic nanoparticles with tunable size and aggregation-induced emission for evaluation of blood-brain barrier damage[J]. *Adv Mater*, 2016, 28(39): 8760–8765.
- [45] Chaturbedy P, Kumar M, Salikolimi K, *et al.* Shape-directed compartmentalized delivery of a nanoparticle-conjugated small-molecule activator of an epigenetic enzyme in the brain[J/OL]. *J Controlled Release*, 2015, 217: 151–159[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.043>.
- [46] Wiley D T, Webster P, Gale A, *et al.* Transcytosis and brain uptake of transferrin-containing nanoparticles by tuning avidity to transferrin receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(21): 8662–8667.
- [47] Nance E A, Woodworth G F, Sailor K A, *et al.* A dense poly(ethylene glycol) coating improves penetration of large polymeric nanoparticles within brain tissue[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(149): 119–149.
- [48] Song E, Gaudin A, King A R, *et al.* Surface chemistry governs cellular tropism of nanoparticles in the brain[J/OL]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15322[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1038/ncomms15322>.
- [49] Nichols J W, Bae Y H. EPR: Evidence and fallacy[J/OL]. *J Controlled Release*, 2014, 190: 451–464[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.03.057>.
- [50] Tan J, Duan X, Zhang F, *et al.* Theranostic nanomedicine for synergistic chemodynamic therapy and chemotherapy of orthotopic glioma[J]. *Adv Sci*, 2020, 7(24): 2003036–2003051.
- [51] Panchagnula R. Pharmaceutical aspects of paclitaxel[J]. *Int J Pharm*, 1998, 172(1/2): 1–15.
- [52] Gallo J M, Li S L, Guo P, *et al.* The effect of P-glycoprotein on

- paclitaxel brain and brain tumor distribution in mice[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(16): 5114–5117.
- [53] Guo J W, Gao X L, Su L N, *et al.* Aptamer-functionalized PEG-PLGA nanoparticles for enhanced anti-glioma drug delivery[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(31): 8010–8020.
- [54] Zou Y, Liu Y J, Yang Z P, *et al.* Effective and targeted human orthotopic glioblastoma xenograft therapy via a multifunctional biomimetic nanomedicine[J/OL]. *Adv Mater*, 2018, 30(51): 1803717[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1002/adma.201803717>.
- [55] Caffery B, Lee J S, Alexander-Bryant A A. Vectors for glioblastoma gene therapy: viral & non-viral delivery strategies[J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(1): 105–120.
- [56] Liu Q, Cai J, Zheng Y, *et al.* NanoRNP overcomes tumor heterogeneity in cancer treatment[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 7662–7672.
- [57] Wang L, Yuan Y Y, Lin S D, *et al.* Co-delivery of 5-fluorocytosine and cytosine deaminase into glioma cells mediated by an intracellular environment-responsive nanovesicle[J]. *Polym Chem*, 2014, 5(15): 4542–4552.
- [58] Papagiannakopoulos T, Shapiro A, Kosik K S. MicroRNA-21 targets a network of key tumor-suppressive pathways in glioblastoma cells[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8164–8172.
- [59] Gabrieli G, Wurdinger T, Kesari S, *et al.* MicroRNA 21 promotes glioma invasion by targeting matrix metalloproteinase regulators[J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(17): 5369–5380.
- [60] Zhou X, Ren Y, Moore L, *et al.* Downregulation of miR-21 inhibits EGFR pathway and suppresses the growth of human glioblastoma cells independent of PTEN status[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(2): 144–155.
- [61] Chan J A, Krichevsky A M, Kosik K S. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(14): 6029–6033.
- [62] Li Y, Zhao S, Zhen Y, *et al.* A miR-21 inhibitor enhances apoptosis and reduces G2-M accumulation induced by ionizing radiation in human glioblastoma U251 cells[J]. *Brain Tumor Pathol*, 2011, 28(3): 209–214.
- [63] Seo Y E, Suh H W, Bahal R, *et al.* Nanoparticle-mediated intratumoral inhibition of miR-21 for improved survival in glioblastoma[J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 201: 87–98[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.02.016>.
- [64] Li W-B, Ma M W, Dong L J, *et al.* MicroRNA-34a targets notch1 and inhibits cell proliferation in glioblastoma multiforme[J]. *Cancer Biol Ther*, 2011, 12(6): 477–483.
- [65] Shatsberg Z, Zhang X, Ofek P, *et al.* Functionalized nanogels carrying an anticancer microRNA for glioblastoma therapy[J/OL]. *J Controlled Release*, 2016, 239: 159–168[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.08.029>.
- [66] Liang C, Sun W, He H, *et al.* Antitumor effect of a new nano-vector with miRNA-135a on malignant glioma[J/OL]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 209–220[2021-04-25]. <https://doi.org/10.2147/IJN.S148142>.
- [67] Martin J D, Cabral H, Stylianopoulos T, *et al.* Improving cancer immunotherapy using nanomedicines: progress, opportunities and challenges[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(4): 251–266.
- [68] Irvine D J, Dane E L. Enhancing cancer immunotherapy with nanomedicine[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(5): 321–334.
- [69] Yang F, Shi K, Jia Y P, *et al.* Advanced biomaterials for cancer immunotherapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(7): 911–927.
- [70] Tairarol L, Formicola B, Magro R D, *et al.* An update of nanoparticle-based approaches for glioblastoma multiforme immunotherapy[J]. *Nanomedicine*, 2020, 15(19): 1861–1871.
- [71] Janjua T I, Rewatkar P, Ahmed-Cox A, *et al.*, Frontiers in the treatment of glioblastoma: past, present and emerging[J/OL]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 171: 108–138[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.012>.
- [72] Scheetz L, Kadiyala P, Sun X, *et al.* Synthetic high-density lipoprotein nanodiscs for personalized immunotherapy against gliomas[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4369–4380.
- [73] Khasraw M, Reardon D A, Weller M, *et al.* PD-1 inhibitors: do they have a future in the treatment of glioblastoma?[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(20): 5287–5296.
- [74] Yan S, Luo Z, Li Z, *et al.*, Improving cancer immunotherapy outcomes using biomaterials[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 132(40): 17484–17495.

- [75] Murciano-Goroff Y R, Warner A B, Wolchok J D. The future of cancer immunotherapy: microenvironment-targeting combinations[J]. *Cell Res*, 2020, 30(6): 507-519.
- [76] Ruan S, Xie R, Qin L, *et al.* Aggregable nanoparticles-enabled chemotherapy and autophagy inhibition combined with anti-PD-L1 antibody for improved glioma treatment[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(11): 8318-8332.
- [77] Samec N, Zottel A, Videtic Paska A, *et al.* Nanomedicine and immunotherapy: a step further towards precision medicine for glioblastoma[J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 490-522.
- [78] Bielecki P A, Lorkowski M E, Becicka W M, *et al.* Immunostimulatory silica nanoparticle boosts innate immunity in brain tumors[J]. *Nanoscale Horiz*, 2021, 6(2): 156-167.
- [79] Zhao M, Van Straten D, Broekman M L D, *et al.* Nanocarrier-based drug combination therapy for glioblastoma[J]. *Theranostics*, 2020, 10(3): 1355-1372.
- [80] Zhang S, Wan Y, Pan T, *et al.* MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma U251 stem cells to chemotherapeutic drug temozolomide[J]. *J Mol Neurosci*, 2012, 47(2): 346-356.
- [81] Sukumar U K, Bose R J C, Malhotra M, *et al.* Intranasal delivery of targeted polyfunctional gold-iron oxide nanoparticles loaded with therapeutic microRNAs for combined theranostic multimodality imaging and presensitization of glioblastoma to temozolomide[J/OL]. *Biomaterials*, 2019, 218: 119342[2021-04-25]. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.119342>.
- [82] Meng X Q, Zhao Y, Han B, *et al.* Dual functionalized brain-targeting nanoinhibitors restrain temozolomide-resistant glioma via attenuating EGFR and MET signaling pathways[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1-15.
- [83] Upreti D, Bakhshinyan D, Bloemberg D, *et al.* Strategies to enhance the efficacy of T-cell therapy for central nervous system tumors[J/OL]. *Front Immunol*, 2020, 11: 599253[2021-04-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599253>.
- [84] Kadiyala P, Li D, Nunez F M, *et al.* High-density lipoprotein-mimicking nanodiscs for chemo-immunotherapy against glioblastoma multiforme[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1365-1384.



他引 1 400 余次。

**【专家介绍】刘阳**: 研究员, 中组部青年千人, 科技部重点研发专项青年首席。2011年毕业于南开大学化学学院高分子化学研究所, 获高分子化学博士学位。毕业后赴美加州大学洛杉矶分校(UCLA)化学工程与分子生物工程系深造, 于2016年获化学工程博士学位。2016年入选青年海外高层次人才引进计划, 同年任南开大学化学学院、药物化学生物学国家重点实验室PI。2018年作为项目负责人(首席专家)承担科技部国家重点研发计划纳米科技重点专项青年项目。课题组主要从事面向重大疾病治疗的医用高分子纳米材料的研究, 包括功能高分子材料及纳米药物递送载体的设计构建、纳米载体体内分布和其药代动力学的研究, 纳米-生物界面相互作用及生物过程调控等方面的研究。相关科研成果发表在 *Nat Nanotechnol*, *Nat Commun*, *Angew Chem Int Ed*, *Adv Mater*, *Nano Today*, *Nano Lett*, *ACS Nano*, *Adv Sci*, *Biomaterials* 等学术权威期刊, 累计