

编者按 神经系统是人体结构和功能最复杂的系统,分为中枢神经系统和周围神经系统两大部分。中枢神经系统又包括脑和脊髓,周围神经系统包括脑神经和脊神经。神经系统疾病近年来已成为全球疾病负担的主要原因,因其病因复杂,有些发病机制尚不明确,诊治难度较大,对人类健康构成极大威胁。本期“特别关注”栏目围绕纳米递药系统在中枢神经系统疾病的治疗进展、血管紧张素转换酶 2 在神经系统疾病中的发病机制和调控研究、定量脑电图在血管性痴呆中的应用进展,展示我国在神经系统疾病诊疗方面的宝贵经验和阶段性成果,促进最新研究进展的知识传播,从而推动我国医疗卫生事业高质量发展。

纳米递药系统在中枢神经系统疾病中的治疗进展

夏艺洋 崔德荣

摘 要 中枢神经系统疾病是近年来全球疾病负担的主要原因,已成为全球重大的公共卫生问题。血-脑脊液屏障限制了某些药物直接向大脑的传递,阻碍了中枢神经系统疾病的治疗。随着纳米技术的发展,脑靶向纳米递药系统被证实可提高穿越血-脑脊液屏障的效率,实现药物在大脑的高效释放。本文综述近年来纳米递药系统在治疗中枢神经系统疾病中的进展,为提高中枢神经系统疾病药物疗效提供更多、更有价值的思路。

关键词 血-脑脊液屏障 脑靶向 纳米递药系统 中枢神经系统疾病

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.002

中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病病程长,预后恢复较差,致残率、致死率高,随着社会老龄化,CNS 疾病也成为了近年来全球疾病负担的主要原因^[1]。然而血-脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)由于大脑微血管内皮细胞对血液和大脑之间离子、分子和细胞运动严格的调节作用,限制了某些药物直接向大脑的传递,使得传统的外周给药方式无法跨越 BBB,阻碍了 CNS 疾病的治疗。因此亟需一种新型的给药模式解决这一问题^[2,3]。近年来,脑靶向纳米递药系统得到了广泛关注,相关研究表明此系统可以克服 BBB 效应,提高穿越 BBB 效率,实现药物在大脑的高效释放。脑靶向纳米递药系统的基本组成包括纳米级的药物输送载体以及适当的脑靶向策略^[4]。载体的材料一般包括高分子聚合物、脂质体、聚合物胶束、纳米乳和纳米凝胶等。目前常用的脑靶向策略包括受体介导、吸附介导(包括阳

离子介导和细胞穿膜肽介导)、运载体介导、磁靶向介导、聚焦超声(focused ultrasound, FUS)介导等^[5-10]。本文将系统综述近年来纳米递药系统在治疗 CNS 疾病中的进展,为突破血-脑脊液屏障治疗 CNS 疾病提供更多、更有价值的思路。

一、脑胶质瘤

脑胶质瘤是原发性脑肿瘤中发生率最高且预后最差的肿瘤,对人类健康构成了极大威胁。化疗是治疗脑胶质瘤的重要手段,但由于 BBB 的低渗透性,造成了化疗药物利用率低而受到阻碍。

细胞膜仿生包裹的纳米颗粒已被广泛应用于抗癌治疗,膜表面的蛋白质和糖基赋予纳米粒更长的保留时间、更少的网状内皮系统(reticulo-endothelial system, RES)摄取和更低的免疫识别,从而增强脑实质的 EPR 而改善肿瘤部位的药物积累,同时结合肿瘤细胞的靶向配体可进一步提高递送效率^[11]。Chai 等^[12]用肿瘤靶向肽 c(RGDyK)修饰了同时包被载有多西他赛纳米粒的红细胞膜[RGD-RBC-NCs(DTX)],研究结果显示,在抗胶质瘤模型中,RGD-RBC-NCs(DTX)在肿瘤部位显示出明显更高的药物

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81974284);上海交通大学医工交叉基金资助项目(YG2021GD03)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院麻醉科

通信作者:崔德荣,电子邮箱:Cuishuning118@163.com

积聚,而其他对照组很难检测到 DTX。RGD - RBC - NC(DTX)治疗组小鼠的中位生存时间显著延长,对照组治疗对改善小鼠存活率作用不大。肿瘤组织切片通过 HE 染色显示 RGD - RBC - NC(DTX)对胶质瘤精确的靶向性,并且对肿瘤细胞凋亡和血管生成抑制的效果显著。

张翔等^[13]联合利用转铁蛋白介导的受体内吞以及 FUS 诱导全氟化碳发生液气相变穿越 BBB 的作用机制,构建了包载紫杉醇的相变型纳米粒(Tf - PTX - PFP - PLGA)。液气相变型纳米粒由于体积足够小,配合受体靶向,可以在 FUS 的作用下持续穿越 BBB,同时由于脑实质的高通透性和滞留效应,液气相变型纳米粒可在脑内靶区大量聚积。张翔等研究发现,相变型纳米粒联合 FUS 可成功开放 SD 大鼠的 BBB,较传统微泡在聚焦效能上体现优势,同时 FUS 可促进 PTX 的释放效率,有效地抑制颅内胶质细胞瘤。

Zhao 等^[14]和 Liu 等^[15]利用细胞穿膜肽 (cell -

penetrating peptide, CPP)介导、受体介导的脑靶向策略构建了纳米递药系统,构建的系统均显示出了良好的穿越 BBB 能力和抗肿瘤性。可见脑靶向纳米递药系统为脑胶质瘤的治疗提供了更多可能并有望取得突破。

二、缺血缺氧性脑病

缺血缺氧性脑病 (hypoxic ischemic encephalopathy, HIE)是指由各种原因引起的脑组织缺血缺氧从而继发的脑部损伤。对于新生儿,最常见的引发 HIE 的原因是围生期发生窒息缺氧。对于成人而言,常见的病因包括缺血性脑卒中、心脏骤停后脑损伤等。目前研究表明,脑缺血再灌注是引发 HIE 的关键机制,再灌注会引发大量活性氧 (reactive oxygen species, ROS)和炎症反应的产生,导致脑继发性损伤,早期缺血再灌注阶段 (24h 内)已被证实是减轻脑损伤的最佳治疗时间窗 (图 1)^[16~18]。在此阶段有许多潜在的干预靶点,如 BBB、血管生成及神经再生等^[19, 20]。

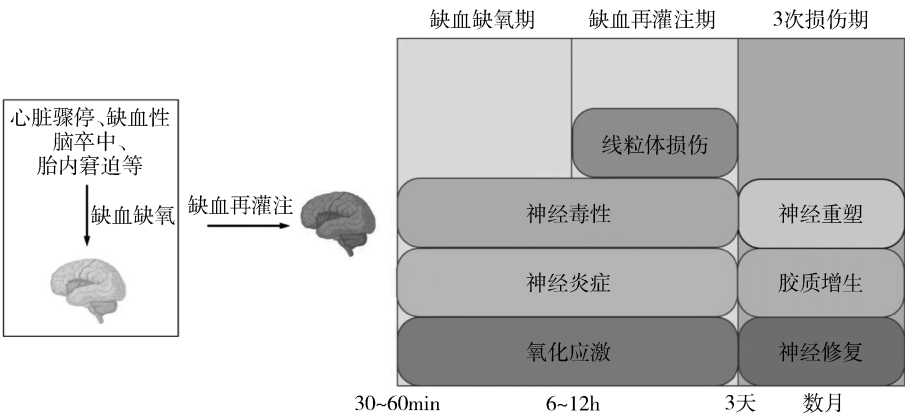


图 1 脑缺血再灌注病理生理进程

He 等^[21]利用乳腺癌细胞容易穿过血 - 脑脊液屏障和独特靶向的特点,进行仿生细胞膜包载。4T1 乳腺癌细胞上高表达的 CD138 和 VCAM1,使其具有良好的高效 BBB 穿透能力和炎症趋向性。同时根据脑缺血再灌注后的氧化应激微环境中 pH 值较低以及 ROS 高含量的特点,选择了 pH 值响应的两亲性聚合物材料,同时配合高效抗氧化、抗炎活性的 SCB,构建了 MPP/SCB 体系。该团队利用 ROS 清除实验、体外跨血 - 脑脊液屏障实验和炎症白细胞黏附实验等证明了 MPP/SCB 优先聚集于脑缺血损伤区域,并在细胞内酸性 pH 值条件下快速释放 SCB,高效清除激增的 ROS,调控氧化应激微环境,有效缓解再灌注损伤。

Feng 等^[22]构建了中性粒细胞膜包被的纳米酶

(MPBzyme@ NCM),该团队利用中性粒细胞膜上的相关受体能够与炎症性脑微血管内皮细胞上表达上调的黏附分子诱导结合,实现了跨越 BBB 和与特定微环境主动靶向作用的双重效应,被激活的小胶质细胞摄取后,发挥纳米酶的强大抗炎和抗氧化应激特性。纳米酶通过诱导小胶质细胞向 M₂ 极化、减少中性粒细胞募集、减少神经元凋亡以及神经干细胞、神经元前体和神经元的增殖,治疗缺血性脑卒中后的神经功能损伤。此外,Hu 等^[23]和 Ghosh 等^[24]也证实了纳米颗粒治疗 HIE 损伤的高效性。

三、CNS 退行性疾病

CNS 退行性疾病是一类以特异神经元退行性病变和运动、认知功能障碍为特征的疾病。老龄化是 CNS 退行性疾病最常见的危险因素,随着全球人口正

在步入老龄化阶段,CNS 退行性疾病给全世界带来了严重的社会、经济负担。BBB 是 CNS 退行性疾病药物治疗须首要攻克的难题。

1. 帕金森病:Lewy 小体是帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的主要病理特征。Lewy 小体的主要成分是 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn)。因此靶向干扰神经元中 α -syn 表达的基因疗法也受到了极大的关注。病毒载体是一种常用的传递 shRNA 的方法,然而几乎所有的病毒载体都不能穿过血-脑脊液屏障,同时一些利用病毒载体进行 CNS 疾病的基因治疗临床试验中受试者出现了严重的炎症反应^[25,26]。为了克服上述困难,Niu 等^[27]通过共沉淀、自组装、光固定和物理吸附开发了一种新型的内/外靶向纳米颗粒 [NP-NIPAm-AA-NGF(pDNA)],实现了纳米基因的精准靶向递送和控制。该团队将涂有油酸分子无毒性的磁性 Fe_3O_4 纳米粒子作为载体,将具有温度和 pH 值敏感度的 NIPAm-AA 材料光固定在油酸分子上,同时吸附 pDNA。使用相同的方法将神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 吸收到 NIPAm-AA 上,以通过 NGF 受体介导的特异性内吞作用促进神经元摄取。受温度和 pH 值影响,pDNA 可以释放到神经元中干扰 α -syn 的合成。实验结果证明了这些超顺磁性纳米颗粒可以在体外和体内的 PD 模型中提供有效的功能修复,并进一步抑制神经元凋亡。

过量的细胞内铁是 PD 患者的共同特征,被认为是 PD 发展的促发因素^[28]。一些临床实验也显示出铁螯合剂可明显改善 PD 患者的运动功能^[29]。然而,最有效的铁螯合剂去铁胺 (deferoxamine, DFO) 半衰期短、生物利用度低,由于其亲水性,对 BBB 的渗透性较差。为了克服这些问题,You 等^[30]将 DFO 封装在 PEG-PLGA 聚合物胶束中,装配 RVG29 配体以促进穿过 BBB 并促进多巴胺能神经元内化。早期结果显示,MPTP 诱导的 PD 小鼠纹状体内铁减少、多巴胺能神经元损失逆转和运动功能改善。

2. 阿尔茨海默病:阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的确切病理机制尚不完全清楚。目前认为聚集的 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β)、含有过度磷酸化 tau 蛋白的神经原纤维缠结和神经炎症是 AD 主要的病理标志^[31]。其中,由 BACE1 (β 位点 APP 裂解酶 1) 过度激活裂解淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 导致的 A β 异常积累被认为是导致 AD 的关键因素,是 AD 最有希望的治

疗靶点之一^[32]。Wang 等^[33]通过全身注射将 BACE1-siRNA 递送至小鼠大脑,可以部分减少 AD 神经变性,但治疗效果不太理想。这可能与 BBB 生物屏障、RES 识别清除、酶降解等有关。Zhou 等^[34]通过构建一种血糖控制性葡萄糖转运蛋白-1 (glucose transporter-1, GLUT-1) 循环介导的纳米递药系统,解决了上述问题。该团队利用磷酸胍盐桥 ($\text{Gu}^+/\text{PO}_3^{4-}$) 来提供稳定的静电和氢键,以及 siRNA 与糖基化聚合物之间的疏水相互作用,开发了一种“三重相互作用”稳定的聚合 siRNA 纳米药物 (Gal-NP@siRNA),Gal-NP@siRNA 可通过血糖控制的 GLUT-1 循环介导的转运有效穿透 BBB,从而确保 siRNA 干扰 BACE1 表达并改变相关通路。所谓血糖控制的 GLUT-1 循环介导,就是最初通过诱导低血糖提高 BBB 腔面上 GLUT-1 的表达,当葡萄糖补充后,GLUT-1 再循环到 BBB 基底面时,这样有助于显著增强葡萄糖基化修饰的纳米载体穿过 BBB^[35]。值得注意的是,Gal-NP@siRNA 恢复了 AD 模型小鼠认知能力的恶化,且无明显的不良反应,具有良好的治疗 AD 的临床转化潜力。

四、CNS 感染性疾病——HIV 脑病

HIV 脑病是 AIDS 并发 CNS 病变中的一种类型,又被称为艾滋病痴呆综合征,临床表现 HIV 相关性痴呆和 HIV 相关性神经认知障碍。由于 HIV 基因组与宿主基因组的整合,造成 HIV 在 CNS 中潜伏。此外,药物通过全身给药的方式无法穿透 BBB,这些都使得抗反转录病毒疗法 (anti-retroviral therapy, ART) 无法从 PNS 和 CNS 中彻底清除 HIV-1 宿主^[36]。

Jayant 等^[37]构建了磁靶向介导的逐层包载 ART 药物 (替诺福韦) 和潜伏期阻断剂 (伏立诺他) 的超小型 Fe_3O_4 纳米颗粒 ($10 \pm 3\text{nm}$),逐层包载技术使得药物载量和药物释放周期大幅度增加,在 5 天内持续 100% 药物释放,刺激潜伏 HIV 表达。同时载药 Fe_3O_4 纳米颗粒在原代人星形胶质细胞感染 HIV 后的 5 天内显示出良好的 BBB 穿越能力,具有良好的体外抗病毒效果 (p24 水平降低约 33%)。

五、中毒性脑病——有机磷中毒

有机磷农药是一种亲脂性化合物,可以轻松穿透 BBB 使乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 失活,从而导致一系列症状,如抽搐、呼吸骤停等。AChE 复能剂对外周神经系统可发挥有效作用,但由于对 BBB 的低渗透性,对 CNS 中 AChE 的复能效果

偏弱,无法减轻有机磷对 CNS 的毒性反应^[38]。

Zhang 等^[39]开发了 TfR 配体功能化脂质体 (Apt-LP),并承载 LuH-6 (AChE 复能剂)形成一种全新的脑靶向给药系统 (APt-LP-LuH-6)。实验结果发现无论是荧光显微镜下的定性观察,还是基于流式细胞术的定量分析,细胞对 Apt-LP-FITC 要明显高于对照组。除此之外研究人员还测定比较各组小鼠脑内 AChE 复能率以及取样切片观察脑损伤程度。与此同时脑切片的形态学评估显示,对照组 POX 中毒小鼠大脑皮质区域出现明显水肿和细胞萎缩,而实验组两个脑区的神经元萎缩和胞质染色较少。这些结果都显示了 TfR 配体的靶向性能优良的特点。

六、展 望

与其他脑部药物递送方法比较,纳米材料介导的药物通过完整的 BBB 转运已显示出安全性、低成本以及适用于几乎所有药物的优势。目前,已经研究了多种纳米材料用于跨 BBB 的药物转运,体内外试验也都证明了纳米材料介导的脑药物传递的有效性。然而,透 BBB 纳米递药系统仍存在问题:①纳米系统易被 RES 识别和非特异性清除,血液循环时间较短;②相比于其他系统,脑输送效率仍然不高;③完成 BBB 穿越后,药物在脑内分布不理想,局部难以达到有效的药物浓度;④纳米材料的体内代谢过程目前仍未研究清楚,因此纳米载体在脑实质中的积累会产生什么影响也依然是未知。许多研究团队为解决上述问题也做出了积极尝试,例如通过仿生红细胞膜、仿生巨噬细胞膜等包载,有效避开 RES 的识别清楚,延长纳米递药系统在血液中的循环时间;通过联合应用多个脑靶向策略提高脑输送效率;根据病灶的组织微环境,设计环境响应型纳米材料,实现病变区域药物浓度累积。为实现在脑实质中达到最小有效药物浓度,而在其他器官中不超过最大安全药物浓度,应提高纳米载体跨血-脑脊屏障的药物转运效率。从这个角度来看,纳米载体跨越 BBB 的新方法值得进一步深入研究和探讨。

参考文献

- Catalá-López F, Hutton B, Driver JA, *et al.* Cancer and central nervous system disorders: protocol for an umbrella review of systematic reviews and updated Meta-analyses of observational studies[J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1): 69
- Kashyap K, Shukla R. Drug delivery and targeting to the brain through nasal route: mechanisms, applications and challenges[J]. *Curr Drug Deliv*, 2019, 16(10): 887-901

- Li QY, Lee JH, Kim HW, *et al.* Research models of the nanoparticle-mediated drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *Tissue Eng Regen Med*, 2021, 18(6): 917-930
- 刘洋, 蒋晨. 纳米药物递释系统的脑靶向研究进展[J]. *药理学报*, 2013, 48(10): 1532-1543
- Nikolakopoulou AM, Wang Y, Ma Q, *et al.* Endothelial LRP1 protects against neurodegeneration by blocking cyclophilin A[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(4): e20202207
- Liu X, An C, Jin P, *et al.* Protective effects of cationic bovine serum albumin-conjugated PEGylated tanshinone II A nanoparticles on cerebral ischemia[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(3): 817-830
- Yang Y, Zhang X, Wu S, *et al.* Enhanced nose-to-brain delivery of siRNA using hyaluronan-enveloped nanomicelles for glioma therapy[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 66-80
- Veys K, Fan Z, Ghobrial M, *et al.* Role of the GLUT1 glucose transporter in postnatal CNS angiogenesis and blood-brain barrier integrity[J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 466-482
- Gong L, Zhang X, Ge K, *et al.* Carbon nitride-based nanocaptor: an intelligent nanosystem with metal ions chelating effect for enhanced magnetic targeting phototherapy of Alzheimer's disease[J]. *Biomaterials*, 2021, 267: 120483
- Deng Z, Wang J, Xiao Y, *et al.* Ultrasound-mediated augmented exosome release from astrocytes alleviates amyloid- β -induced neurotoxicity[J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4351-4362
- Rao L, Xu JH, Cai B, *et al.* Synthetic nanoparticles camouflaged with biomimetic erythrocyte membranes for reduced reticuloendothelial system uptake[J]. *Nanotechnology*, 2016, 27(8): 085106
- Chai Z, Ran D, Lu L, *et al.* Ligand-modified cell membrane enables the targeted delivery of drug nanocrystals to glioma[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 5591-5601
- 张翔. 载紫杉醇靶向相变纳米粒联合聚焦超声开放脑屏障治疗鼠脑胶质瘤[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017
- Zhao M, Zhao M, Fu C, *et al.* Targeted therapy of intracranial glioma model mice with curcumin nanoliposomes[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1601-1610
- Liu Y, Zheng M, Jiao M, *et al.* Polymeric nanoparticle mediated inhibition of miR-21 with enhanced miR-124 expression for combinatorial glioblastoma therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121036
- Chouchani ET, Pell VR, Gaude E, *et al.* Ischaemic accumulation of succinate controls reperfusion injury through mitochondrial ROS[J]. *Nature*, 2014, 515(7527): 431-435
- Wang X, Sun D, Hu Y, *et al.* The roles of oxidative stress and Beclin-1 in the autophagosome clearance impairment triggered by cardiac arrest[J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 136: 87-95
- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-ischemic encephalopathy: a review for the clinician[J]. *JAMA Pediatr*, 2015, 169(4): 397-403
- Gussenhoven R, Klein L, Ophelders D, *et al.* Annexin A1 as neuroprotective determinant for blood-brain barrier integrity in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(2): 137

(下转第 18 页)

- 28 Babiloni C, Binetti G, Cassetta E, *et al.* Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 57–67
 - 29 Wu L, Wu L, Ying C, *et al.* A promising method to distinguish vascular dementia from Alzheimer's disease with standardized low-resolution brain electromagnetic tomography and quantitative EEG [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2013, 45(3): 152–157
 - 30 Stylianou M, Murphy N, Peraza LR, *et al.* Quantitative electroencephalography as a marker of cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies and an aid to differential diagnosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(6): 1209–1220
 - 31 Lindau M, Jelic V, Johansson SE, *et al.* Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunctions in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 15: 106–114
 - 32 Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, *et al.* Quantitative EEG in frontotemporal dementia [J]. *Clin Electroencephalogr*, 1996, 27(2): 61–68
 - 33 Babiloni C, Del Percio C, Bordet R, *et al.* Effects of acetylcholines-terase inhibitors and memantine on resting-state electroencephalographic rhythms in Alzheimer's disease patients [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124: 837–850
 - 34 Tsuno N, Shigeta M, Hyoki K, *et al.* Fluctuations of source locations of EEG activity during transition from alertness to sleep in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(3): 267–272
 - 35 陈玉宝. 针刺对血管性痴呆患者定量脑电图的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(30): 3368–3369
 - 36 Popa LL, Iancu M, Livint G, *et al.* N-Pep-12 supplementation after ischemic stroke positively impacts frequency domain QEEG [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(2): 1115–1125
 - 37 Surmeli T, Eralp E, Mustafazade I, *et al.* Quantitative EEG neuro-metric analysis-guided neurofeedback treatment in dementia: 20 cases. How neurometric analysis is important for the treatment of dementia and as a biomarker? [J]. *Clinical Eeg Neurosci*, 2016, 47(2): 118–133
- (收稿日期: 2022-03-29)
(修回日期: 2022-04-20)
-
- (上接第9页)
- 20 Jain A, Kratimenos P, Koutroulis I, *et al.* Effect of intranasally delivered rh-VEGF165 on angiogenesis following cerebral hypoxia-ischemia in the cerebral cortex of newborn piglets [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2356
 - 21 He W, Mei Q, Li J, *et al.* Preferential targeting cerebral ischemic lesions with cancer cell-inspired nanovehicle for ischemic stroke treatment [J]. *Nano Lett*, 2021, 21(7): 3033–3043
 - 22 Feng L, Dou C, Xia Y, *et al.* Neutrophil-like cell-membrane-coated nanozyme therapy for ischemic brain damage and long-term neurological functional recovery [J]. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 2263–2280
 - 23 Hu L, Wang Y, Zhang Y, *et al.* Angiopep-2 modified PEGylated 2-methoxyestradiol micelles to treat the PC12 cells with oxygen-glucose deprivation/reoxygenation [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 171: 638–646
 - 24 Ghosh S, Sarkar S, Choudhury ST, *et al.* Triphenyl phosphonium coated nano-quercetin for oral delivery: neuroprotective effects in attenuating age-related global moderate cerebral ischemia reperfusion injury in rats [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(8): 2439–2450
 - 25 Maguire CA, Ramirez SH, Merkel SF, *et al.* Gene therapy for the nervous system: challenges and new strategies [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(4): 817–839
 - 26 Raper SE, Chirmule N, Lee FS, *et al.* Fatal systemic inflammatory response syndrome in an ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer [J]. *Mol Genet Metab*, 2003, 80(1–2): 148–158
 - 27 Niu S, Zhang LK, Zhang L, *et al.* Inhibition by multifunctional magnetic nanoparticles loaded with alpha-synuclein RNAi plasmid in a Parkinson's disease model [J]. *Theranostics*, 2017, 7(2): 344–356
 - 28 Nuñez MT, Chana-Cuevas P. New perspectives in iron chelation therapy for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2018, 11(4): 109
 - 29 Martin-Bastida A, Ward RJ, Newbould R, *et al.* Brain iron chelation by deferiprone in a phase 2 randomised double-blinded placebo-controlled clinical trial in Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1398
 - 30 You L, Wang J, Liu T, *et al.* Targeted brain delivery of rabies virus glycoprotein 29-modified deferoxamine-loaded nanoparticles reverses functional deficits in parkinsonian mice [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4123–4139
 - 31 Briggs R, Kennelly SP, O'Neill D. Drug treatments in Alzheimer's disease [J]. *Clin Med (Lond)*, 2016, 16(3): 247–253
 - 32 Moussa-Pacha NM, Abdin SM, Omar HA, *et al.* BACE1 inhibitors: current status and future directions in treating Alzheimer's disease [J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 339–384
 - 33 Wang P, Zheng X, Guo Q, *et al.* Systemic delivery of BACE1 siRNA through neuron-targeted nanocomplexes for treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Control Release*, 2018, 279: 220–233
 - 34 Zhou Y, Zhu F, Liu Y, *et al.* Blood-brain barrier-penetrating siRNA nanomedicine for Alzheimer's disease therapy [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(41): eabc7031
 - 35 Anraku Y, Kuwahara H, Fukusato Y, *et al.* Glycaemic control boosts glucosylated nanocarrier crossing the BBB into the brain [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1001
 - 36 Nair M, Jayant RD, Kaushik A, *et al.* Getting into the brain: potential of nanotechnology in the management of NeuroAIDS [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 103: 202–217
 - 37 Jayant RD, Atluri VS, Agudelo M, *et al.* Sustained-release nano-ART formulation for the treatment of neuroAIDS [J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 1077–1093
 - 38 Kálász H, Nurulain SM, Veress G, *et al.* Mini review on blood-brain barrier penetration of pyridinium aldoximes [J]. *J Appl Toxicol*, 2015, 35(2): 116–123
 - 39 Zhang Y, He J, Shen L, *et al.* Brain-targeted delivery of obidoxime, using aptamer-modified liposomes, for detoxification of organophosphorus compounds [J]. *J Control Release*, 2021, 329: 1117–1128
- (收稿日期: 2022-06-28)
(修回日期: 2022-07-18)