

基于纳米颗粒的抗脑肿瘤药物递送的研究进展

郑小蓉, 沈昌明, 李骏飞, 王琼, 周佳佳, 章红燕, 姜建伟, 王春雷*

¹浙江省肿瘤医院 浙江杭州

²中国科学院杭州医学研究所 浙江杭州

【摘要】本文重点探讨基于纳米颗粒的抗脑肿瘤药物递送的研究进展。概述血脑屏障的结构和功能, 光控靶向等离子纳米气泡技术在抗脑肿瘤治疗领域的研究进展, 并分析其应用前景与挑战, 旨在为靶向脑肿瘤药物递送开辟新的视野。

【关键词】 纳米颗粒; 抗肿瘤药物; 递送系统; 血脑屏障

【收稿日期】 2024年9月22日

【出刊日期】 2024年10月28日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240414

Research on Nanoparticle-Based Drug Delivery for Anti-Brain Tumor Therapy

Xiaorong Zheng, Changming Shen, Junfei Li, Qiong Wang, Jiajia Zhou, Hongyan Zhang, Jianwei Jiang, Chunlei Wang*

¹Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang

²Chinese Academy of Sciences, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Hangzhou, Zhejiang

【Abstract】 This paper focuses on the recent advancements in nanoparticle-based drug delivery systems for anti-brain tumor therapy. It provides a brief overview of the structure and function of the blood-brain barrier and comprehensively reviews the progress in light-controlled targeted plasmonic nanobubble technology for anti-brain tumor treatment. The study analyzes the potential applications and challenges of this technology, aiming to open new horizons for targeted drug delivery to brain tumors.

【Keywords】 Nanoparticles; Antineoplastic agents; Drug delivery systems; Blood-brain barrier

脑肿瘤, 尤其是恶性胶质瘤, 是神经系统最常见和最具侵袭性 (WTO IV级) 的弥漫性胶质瘤类型之一^[1]。其中多形性胶质母细胞瘤 (glioblastoma multiforme, GBM) 是最高致命率的原发性中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 肿瘤类型, 目前新诊断的胶质母细胞瘤的标准治疗包括最大程度的安全切除, 然后进行放疗治疗以及替莫唑胺(TMZ)辅助化疗^[2]。但遗憾的是, 患者的治疗效果收效甚微, 胶质母细胞瘤生长较深, 导致脑组织恶性浸润、边界模糊, 几乎不可能完全切除; 并且, 由于 GBM 独特的微环境, 传统的放疗效果不佳。导致患者预后极差, 标准治疗后患者的半数生存率仅为 14.6 个月, 且几乎所有的患者都会复发, 2 年总生存率约为 25%, 而 5 年生存率仅为 5%, 严重威胁患者的生命健康。然而肿瘤的治疗历来面临着巨大的挑战, 主要由于其在大脑中的位置, 且血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 的存在, 也限制了治疗性药物到达肿瘤部位的药物浓度^[3]。

近年来, 纳米技术在医学领域取得了显著进展, 特别是在药物递送系统方面。纳米药物载体具有易于控制的表面特性, 可以通过不同的表面修饰调控相应的血脑屏障穿越能力。光控靶向等离子体纳米气泡技术是这一领域中的一项创新技术, 它利用等离子纳米气泡快速膨胀和破裂时产生的强大的机械力, 从而暂时打开 BBB 并促进药物的穿透, 现已运用于特异性的靶向递送和释放药物。

这种技术的出现为治疗脑肿瘤提供了新的可能性, 尤其是对于那些传统治疗方法难以触及的部位。光控靶向等离子体纳米气泡技术的独特之处在于它集成了纳米技术和光学操控的优势, 不仅能够精确地控制 BBB 的开放时间和位置, 还能够通过调节光照强度来控制药物释放的量。此外, 这种方法还具有非侵入性和可重复性的特点, 为脑肿瘤的治疗带来了新的希望。

1 血脑屏障

1885 年, Paul Ehrlich 给活体动物静脉注射苯胺染

*通讯作者: 王春雷

料时,发现除了中枢神经系统外,大多数动物组织都被染色^[4]。就这样,存在于血脑界面、能有效的将大脑和身体其他部分分开的生物屏障被发现了。后来1913年,他的同事 Goldman 将染料直接注入脑脊液中,发现只有大脑部分被染色,而身体其他部分没被染色。这一经典实验进一步证实了血脑屏障的存在。

血脑屏障是位于血液和中枢神经系统组织之间,一个高度选择性的渗透屏障,它是以脑毛细血管内皮细胞为基本骨架,与细胞间紧密连接、周细胞、星形胶质细胞、基底膜和狭小的细胞外基质共同构成的复合体,是大脑抵御病原体和毒素的屏障^[5]。与身体其他地方的内皮细胞不同,BBB的内皮细胞具有独特的生物化学属性,如较低的胞吞作用率和特定的转运蛋白表达,使得它对血液物质进入脑实质形成高度选择性屏障,能够严格调节血液和大脑之间离子、分子和细胞的运动^[6]。细胞间紧密连接构成了 BBB 的核心,它们将内皮细胞紧密相连,阻止了大多数溶质通过细胞间隙的无选择性扩散^[7]。壁细胞包括围绕在大血管和周细胞周围的血管平滑肌细胞,它们不完全覆盖微血管的内皮壁。基膜位于内皮以下,由周细胞、膜细胞器和核糖体组成。周细胞维持基底膜的张开并参与毛细血管的运动调节。星形胶质细胞是一种神经胶质细胞,它们的末端包裹在血管周围,负责毛细血管和神经元之间的物质运输,同时也促进了 BBB 内皮细胞的再生,对 BBB 的完整性和功能性至关重要。

血脑屏障(BBB)是药物运输到脑部的一种高度选择性的屏障,其在中枢神经系统的正常运作中起到了至关重要的作用,血脑屏障严格控制血液与脑组织之间的物质交换,这种选择性的物理屏障一方面允许脑组织需要的氧气、营养物质通过,排出不需要的二氧化碳和代谢物,另一方面限制有害的外源性物质进入,使脑组织免受它们的侵害,从而维持稳定的脑内微环境及正常的脑生理功能。

值得注意的是, BBB 作为一种用来维持大脑内稳态的保护结构,其一方面保护了大脑免受外界有害物质的侵害,但另一方面也增加了药物输送到治疗部位的难度。研究发现, BBB 因其高度选择性的渗透性,使得约 98% 的小分子药物和接近 100% 的大分子药物难以通过血脑屏障^[8],只有小的、亲脂的或具有特定运输机制的物质才能被动地穿过血脑屏障^[9]。因此,治疗性药物很难通过 BBB 到达病灶,从而获得有效的药物治疗浓度。此外, BBB 自身的结构和功能在肿瘤微环境中也可能发生改变,这进一步复杂化了药物递送的问题。而 p-糖蛋白

等外排转运蛋白的存在也一样阻碍了药物的进入,这也是许多癌症疗法大脑穿透性差从而严重限制疗效的主要原因。因此,开发一种能够有效调控 BBB 通透性并将药物递送到脑部肿瘤区域的药物递送策略,对于提高脑肿瘤治疗效果至关重要。

2 基于纳米颗粒的抗脑肿瘤药物递送的研究进展

由于脑胶质瘤的侵袭性生长和对常规放疗的耐药性,常规治疗方法很难治愈脑肿瘤。此外,由于血脑屏障的存在,使得化疗药物的剂量要求较高,药物的非靶向性不可避免的导致化疗的低疗效和全身毒性^[10]。近年来,随着纳米技术的发展,在抗脑肿瘤药物递送领域,纳米医学显示出巨大的潜力。纳米颗粒给药系统(Nano Drug Delivery System, NDSS)通过利用纳米级的药物载体,如纳米颗粒、纳米胶束和纳米脂质体,能够有效的将药物运送到脑部肿瘤区域。与传统疗法相比,纳米医学具有优越的生物相容性,可装载多种药物,靶向特定的细胞或组织,控制药物释放。此外,可以通过优化纳米载体的大小、性状、配体密度、亲脂性和表面修饰,实现纳米载体在大脑中的有效蓄积,提高治疗效果,是一种有巨大潜力的脑肿瘤治疗工具。

物质通过血脑屏障的转运机制多种多样,如细胞旁通路、受体介导的转运、转运体介导的转运、吸附介导的转运、穿透细胞肽等^[11-13]。纳米药物载体具有易于控制的表面特性,通过不同的表面修饰可以很容易地控制相应的血脑屏障穿越能力。本节将基于纳米颗粒介绍目前抗肿瘤药物递送的策略。

2.1 通过 BBB 的表面改性

受体介导的内吞作用(RMT)纳米药物递送系统是目前最成熟的具有高特异性和选择性的脑靶向策略之一。此策略使用受体介导的内吞作用,通过将特定受体配体修饰在纳米药物载体上,针对在血脑屏障、脑肿瘤细胞或相关血管中高表达但在正常组织中低表达或不表达的受体。这些受体包括转铁蛋白受体(TRs)、胰岛素受体(SRs)和脂蛋白受体(IRs)^[14]。相关配体与 BBB 上的受体结合后,通过内吞作用形成细胞内运输囊泡^[15],实现药物的有效递送。Suma Prabhu 等人设计了基于超顺磁性氧化铁纳米颗粒(SPION)的聚合物纳米复合材料,通过标记针对巢蛋白、干细胞标志物和转铁蛋白/聚山梨醇酯-80的抗体来渗透 BBB,嵌入靶向胶质母细胞瘤的替莫唑胺(TMZ)^[16]。Sajini D. Hettiarachchi 等人将碳点(C点)与转铁蛋白(靶向配体)和两种抗癌药物表柔比星和替莫唑胺偶联,以构建三重偶联系统。结果表明,三重偶联 C-DT 不仅增加了细胞毒性,而且

C-DT 中的双药联合使用也显示出协同作用^[17]。Dasgupta A 等人利用非球形微气泡 (MB) 表面修饰转铁蛋白受体, 能更有效的结合 BBB 内皮细胞, 产生更强的空化信号, 从而显著增强 BBB 渗透和模型药物的递送^[18]。这些研究结果都表明, 配体修饰的转铁蛋白比未修饰的给药系统具有更强的 BBB 通透性和治疗作用。

血脑屏障转运体靶向配体策略专门针对脑血管内皮细胞上特定转运体进行设计。在病理条件下, 这些转运体在特定细胞类型中高表达^[19], 帮助氨基酸、碳水化合物等营养物质进入大脑组织。通过在纳米药物载体表面修饰氨基酸类似物、碳水化合物类似物或其他可被转运体转运的物质, 实现通过转运体介导的跨细胞内吞作用穿过血脑屏障。Hao Wu 等开发了一种通过表面麦糖 bionic acid (MA) 靶向血脑屏障的聚合物纳米递送系统, 其中 MA 是一种葡萄糖衍生物, 可以被 GLUT1 识别, 然后触发 GLUT1 介导的血脑屏障/血脑屏障转胞作用^[20]。

触发血脑屏障吸附的物质利用吸附介导的内吞作用 (AMT), 这是由阳离子分子与脑毛细血管内皮细胞细胞膜上的阴离子微区域之间的静电相互作用触发的。通过使用正电荷蛋白或多肽修饰纳米药物载体, 可以触发吸附介导的内吞作用, 实现药物的脑部靶向传递。Sushant 等人设计了通过表面修饰转铁蛋白和细胞穿透肽的双功能脂质体, 分别用于受体和吸附介导的跨细胞内吞^[21]。同样, Shi 等人设计了一种 CPP/Ab 双功能热敏脂质体 NDDS 用于治疗 GBM^[22]。

2.2 欺骗血脑屏障的仿生纳米给药系统

近年来, 仿生纳米给药系统因其在给药方面的优势而受到广泛关注。仿生纳米给药系统 (Biomimetic Nano Drug Delivery System, 简称仿生 DDS) 是一种新型的药物输送系统, 它的主要特点是直接利用或模仿生物体内复杂的结构和生物过程。这些系统通常采用从生物体中提取的纳米颗粒, 如细胞、细胞膜、细胞外囊泡、病毒载体和内源性蛋白质作为药物载体^[23]。作为天然物质可以减少免疫反应, 具有穿透血脑屏障、良好的生物相容性、优化的靶向蓄积和保护药物不降解的优点^[24]。

细胞介导的药物传递系统利用某些内源性细胞固有的穿过血脑屏障和渗透肿瘤部位的能力, 如免疫细胞、单核吞噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞以及干细胞。这些细胞作为药物载体, 通过它们的趋化性, 迁移到受损、炎症或肿瘤部位, 提高治疗特异性和有效性^[25]。Xue 等人报告了使用中性粒细胞携带紫杉醇 (PTX) 载脂质体以抑制术后胶质瘤复发的应用^[26]。Hao 等合成了干细胞介导的负载超小 Fe_3O_4 NPs 的纳米凝胶递送, 用于增强

肿瘤的 MR 成像^[27]。

细胞膜给药系统通过采集原生细胞的完整细胞膜, 并将其涂覆在纳米粒子表面, 结合自然细胞膜的复杂生物功能与合成纳米材料的物理化学特性。这些纳米粒子具有免疫逃逸、长时间血液循环、特异性分子识别和细胞靶向等独特属性^[28]。Pasquale 等人设计了一种创新的纳米平台, 由装载有多西紫杉醇的纳米管涂覆胶质母细胞瘤细胞膜 (DoxCM-BNNTs), 以提高药物的靶向性能^[29]。

细胞外囊泡给药系统利用细胞外囊泡 (包括外泌体、微囊泡和凋亡体) 作为药物载体。这些囊泡能够在细胞间跨大距离传输功能性生物分子, 并在中枢神经系统中起到重要的调控作用。因其天然来源和功能要求, 细胞外囊泡具有高生物相容性、高稳定性、有限的免疫原性和固有的归巢能力^[30]。Niu 等人展示了通过结合天然葡萄柚外泌体和载有阿霉素的肝素基纳米粒子, 构建用于胶质瘤治疗的仿生药物递送系统^[31]。

病毒纳米药物输送系统利用病毒天然特性, 例如避免免疫系统识别和进入细胞以“传递”其基因的能力。腺相关病毒 (Adeno-associated virus, AAV) 因其病毒衣壳与神经元的高亲和性而成为治疗大脑疾病的有前景的基因递送工具^[32]。Matheus 等人利用 AAV 的变体 AAV9 作为载体编码治疗基因, 实现了对脑肿瘤的治疗。与 AAV 不同, AAV9 可以在静脉注射后穿过血脑屏障。此外, 植物病毒也是一种有吸引力的化疗药物载体, Patricia 等人研究了利用 CPMV 递送 MTO 治疗 GBM, 而 CPMV 是一种植物病毒, 可以被血脑屏障细胞迅速内化。

基于蛋白质的药物输送系统利用蛋白质和肽在大脑中的多种生物学作用, 例如控制大脑内部环境、穿过血脑屏障的通透性等, 作为脑靶向药物输送系统的载体。人血清白蛋白具有可生物降解、非抗原和无毒的特点, 使其成为肿瘤靶向治疗的理想候选物。但是白蛋白在正常血脑屏障血管中的表达水平非常低, 天然白蛋白很难通过, 必须结合表面修饰的方法来增强其通过 BBB 的能力。Heng 等人通过在白蛋白纳米粒子表面增加阳离子或甘露聚糖来增强大脑靶向性。

2.3 更改给药方式以绕过 BBB

在大多数情况下, 药物和药物载体通过口服或静脉给药, 导致药物通过全身循环并影响其他器官, 尤其是在需要大剂量时可能引起毒性。因此, 改变给药策略, 如采用局部给药, 可以有效绕过血脑屏障, 实现直接在大脑中给药。局部给药通过将药物或药物载体直接注射

到脑内不可手术切除的肿瘤或肿瘤切除腔中, 实现局部给药。这种方式相较于系统给药, 能够绕过血脑屏障, 增加肿瘤部位的药物生物可用性, 而不会导致系统毒性。例如, Gliadel 是一种由卡莫司汀填充的聚合物片, 是目前唯一被 FDA 批准用于胶质母细胞瘤的局部给药装置^[33]。水凝胶给药系统具有良好的生物相容性和力学性能, 能与周围组织相匹配。它们不仅可以通过手术植入大脑, 还可以直接注射到大脑中, 使基于水凝胶给药系统的药物递送变得更加容易。Bastiancich 等人开发了一种可注射的凝胶状纳米递送系统, 该系统由脂质纳米胶囊组成, 装载抗癌前药月桂醇-吉西他滨(GemC12-LNC), 以获得该药物在大脑中的持续和局部递送^[34]。

除局部给药外, 还可通过鼻腔给药可以通过嗅觉区或三叉神经通路直接将药物输送到大脑, 绕过血脑屏障。这种方式具有非侵入性、避免系统毒性、快速发作、高清除率等优点, 但是也存在药物体积有限、药物的酶降解、纤毛黏膜的清除和药物吸收部位保留率低等问题^[35]。目前鼻脑给药系统的主要趋势是设计具有增加渗透性、低清除率和高粘附性的配方, 以提高鼻脑药物输送的效率。Edilson Ribeiro de Oliveira junior 等人设计了一种基于聚己内酯的生物降解和生物相容的纳米粒子, 采用纳米载体 PCL 包封 MLT, 包封效率高, 用于从鼻脑递送褪黑素治疗胶质母细胞瘤^[36]。

2.4 物理化学方法破坏血脑屏障

物理和化学方法可以暂时性的破坏血脑屏障并改变其通透性。动脉内注射高渗药物能可逆的破坏 BBB, 如甘露醇或烷基甘油等^[37]。此外, 通过聚焦超声和微泡的结合也可以暂时打开 BBB。聚焦超声 (FUS) 与全身给药的微泡相结合已被证明可以在啮齿动物和非人灵长类动物 (NHP) 中局部、非侵入性和可逆地破坏血脑屏障 (BBB) 的唯一方法。Nathan 等使用聚焦超声结合微泡反复干扰恒河猴视觉皮层和外侧膝状核的血脑屏障^[38], 结果发现, 这种治疗方法不仅能可靠、安全地打开 BBB, 而且不会损害脑组织功能。此外, BBB 的穿透可在 6-24 小时内恢复到正常水平。目前认为带微泡的聚焦超声打开 BBB 的主要机制是空化效应。Cho H 等人的研究发现, 聚焦超声和微泡可以诱导大鼠脑中 P-gp 表达的局部下降, 这有利于 BBB 的打开^[39]。Chan 等人将 FePt 纳米颗粒和阿霉素装入纳米泡中, 在纳米泡表面修饰转铁蛋白, 并将其与高强度聚焦超声结合使用进行给药, 进一步增强了药物在肿瘤中的蓄积^[40]。Daniel 等人研究了一种使用顺铂缀合金纳米颗粒(GNP-UP-Cis) 联合磁共振成像引导聚焦超声 (MRgFUS) 的纳米给药

系统^[41]。结果表明, MRgFUS 可以增加血脑屏障的通透性和药物在肿瘤部位的蓄积, 极大地抑制了 GBM 肿瘤的生长。

3 光控靶向等离子体纳米气泡技术

光控靶向等离子体纳米气泡技术是一种结合了纳米科学和光学操控的前沿技术, 旨在解决传统药物递送系统无法有效穿越血脑屏障 (BBB) 的问题。此技术利用金纳米载体在超短脉冲激光的照射下, 吸收光产生的热效应未及时扩散, 导致纳米载体周围极小体积内的局部温度瞬间快速升高, 汽化局部水分子, 同时溶液中的空气膨胀形成纳米气泡, 这种效应被称为等离子体纳米气泡效应。这些气泡迅速膨胀并破裂的这一过程产生的力量足以暂时打开 BBB, 从而允许药物分子穿透进入大脑。研究表明, 这些纳米气泡的产生和稳定性受到各种因素的影响, 例如纳米颗粒的大小、浓度和材料, 以及用于激发的激光的强度和波长。

Xiong R 等人的研究通过允许金纳米颗粒与细胞膜结合, 可以在脉冲激光照射下产生纳米尺寸的膜孔^[42]。根据激光能量的不同, 通过直接加热 AuNPs 或通过 AuNPs 周围出现的蒸汽纳米气泡 (VNB) 产生孔隙。然后, 周围细胞培养基中的大分子可以通过孔直接扩散到细胞质中。通过调整激光能量, 可以改变孔径, 从而控制细胞质中递送的分子的数量和大小。

Qi Cai 等人探讨了一种新的策略, 通过使用脉冲激光激发靶向 BBTB 紧密连接组件 JAM-A 的金纳米颗粒 (AuNP-BV11, 直径约为 50nm), 可以暂时无创且可逆地调节血脑肿瘤屏障的通透性, 从而增强对胶质母细胞瘤化疗药物的脑内递送, 这种方法称为 optoBBTB^[43]。该研究表明, optoBBTB 可以增加肿瘤内化疗药物紫杉醇 (Taxol) 的浓度, 从而减少肿瘤生长并延长 GBM 小鼠模型的生存期。此外, 治疗并没有引起全身毒性, 安全性较为可靠。

光控靶向等离子体纳米气泡技术在脑肿瘤治疗中显示出巨大的潜力。它不仅提高了药物输送效率, 而且可以通过精确控制光照的时间和位置来实现局部治疗, 从而最大限度地减少对周围正常组织的损伤。此外, 该技术的非侵入性和可控性使其成为治疗脑肿瘤的有效方案。然而, 光控靶向等离子体纳米气泡技术的临床应用仍面临诸多挑战。例如, 如何保证纳米气泡的长期稳定性、生物相容性以及药物释放的精确控制是实现长期有效给药的关键因素。如何精确控制光照参数, 如何评估和优化治疗方案的安全性和有效性^[44]。此外, 大脑复杂的生物环境和肿瘤的异质性为该技术的应用带来

了额外的挑战。而从安全性的角度来看, 纳米材料的长期使用和光照是否会对人体产生未知的副作用。

面对这些挑战, 未来的研究重点应放在优化给药策略上。这包括开发更有效和生物相容性的纳米载体, 以及改进光控制技术以提高其准确性和安全性。此外, 研究应探索新的纳米材料和设计策略, 以提高药物在大脑中的浓度和治疗效果。

4 结论

在过去的几年, 由于医疗治疗技术的进步, 脑肿瘤的治疗有了很大改善。但是迄今为止, 受血脑屏障限制, 脑肿瘤仍然是一种难以完全治愈的疾病^[45]。纳米技术的给药系统可提高药物给药效率, 减少毒副作用, 但仍然存在一定的限制。因此, 开发多功能、多靶点纳米载药系统成为趋势。而光控靶向等离子体纳米气泡技术为脑肿瘤的治疗提供了一种新的途径。通过这项技术, 可以实现更高效和更精确的药物递送, 从而提高治疗效果, 同时降低对健康组织的损伤。尽管面临挑战, 但这一技术的未来发展仍充满希望, 预期能够在脑肿瘤治疗领域带来重大突破。

参考文献

- [1] van Tellingen O, Yetkin-Arik B, de Gooijer MC, Wesseling P, Wurdinger T, de Vries HE. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment. *Drug Resist Updat.* 2015 Mar;19:1-12.
- [2] Birzu C, French P, Caccese M, Cerretti G, Idbaih A, Zagonel V, Lombardi G. Recurrent Glioblastoma: From Molecular Landscape to New Treatment Perspectives. *Cancers (Basel).* 2020 Dec 26;13(1):47.
- [3] Taylor OG, Brzozowski JS, Skelding KA. Glioblastoma Multiforme: An Overview of Emerging Therapeutic Targets. *Front Oncol.* 2019 Sep 26;9:963.
- [4] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015 Jan 5;7(1):a020412.
- [5] Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020 Nov 18;17(1):69.
- [6] Quail DF, Joyce JA. The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell.* 2017 Mar 13;31(3):326-341.
- [7] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020 Apr 6;217(4):e20190062.
- [8] Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther.* 2023 May 25;8(1):217.
- [9] Wu SK, Tsai CL, Huang Y, Hynynen K. Focused Ultrasound and Microbubbles-Mediated Drug Delivery to Brain Tumor. *Pharmaceutics.* 2020 Dec 24;13(1):15.
- [10] Qiu Z, Yu Z, Xu T, Wang L, Meng N, Jin H, Xu B. Novel Nano-Drug Delivery System for Brain Tumor Treatment. *Cells.* 2022 Nov 24;11(23):3761.
- [11] Patel MM, Patel BM. Crossing the Blood-Brain Barrier: Recent Advances in Drug Delivery to the Brain. *CNS Drugs.* 2017 Feb;31(2):109-133.
- [12] Puris E, Gynther M, Auriola S, Huttunen KM. L-Type amino acid transporter 1 as a target for drug delivery. *Pharm Res.* 2020 May 6;37(5):88.
- [13] Lu W. Adsorptive-mediated brain delivery systems. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Sep;13(12):2340-8.
- [14] Kang YJ, Cutler EG, Cho H. Therapeutic nanoplateforms and delivery strategies for neurological disorders. *Nano Converg.* 2018 Nov 30;5(1):35.
- [15] Tortorella S, Karagiannis TC. Transferrin receptor-mediated endocytosis: a useful target for cancer therapy. *J Membr Biol.* 2014 Apr;247(4):291-307.
- [16] Prabhu S, Goda JS, Mutalik S, Mohanty BS, Chaudhari P, Rai S, Udupa N, Rao BSS. A polymeric temozolomide nanocomposite against orthotopic glioblastoma xenograft: tumor-specific homing directed by nestin. *Nanoscale.* 2017 Aug 3;9(30):10919-10932.
- [17] Hettiarachchi SD, Graham RM, Mintz KJ, Zhou Y, Vanni S, Peng Z, Leblanc RM. Triple conjugated carbon dots as a nano-drug delivery model for glioblastoma brain tumors. *Nanoscale.* 2019 Mar 28;11(13):6192-6205.
- [18] Dasgupta A, Sun T, Rama E, Motta A, Zhang Y, Power C, Moeckel D, Fletcher SM, Moosavifar M, Barmin R, Porte C, Buhl EM, Bastard C, Pallares RM, Kiessling F, McDannold N, Mitragotri S, Lammers T. Transferrin Receptor-Targeted Nonspherical Microbubbles for Blood-Brain Barrier Sonopermeation. *Adv Mater.* 2023 Dec;35(52):e2308150.
- [19] Kou L, Bhutia YD, Yao Q, He Z, Sun J, Ganapathy V. Transporter-Guided Delivery of Nanoparticles to Improve Drug Permeation across Cellular Barriers and Drug Exposure

- to Selective Cell Types. *Front Pharmacol*. 2018 Jan 26;9:27.
- [20] Wu H, Lu H, Xiao W, Yang J, Du H, Shen Y, Qu H, Jia B, Manna SK, Ramachandran M, Xue X, Ma Z, Xu X, Wang Z, He Y, Lam KS, Zawadzki RJ, Li Y, Lin TY. Sequential Targeting in Crosslinking Nanotheranostics for Tackling the Multibarriers of Brain Tumors. *Adv Mater*. 2020 Apr;32(14):e1903759.
- [21] Lakkadwala S, Dos Santos Rodrigues B, Sun C, Singh J. Biodistribution of TAT or QLPVM coupled to receptor targeted liposomes for delivery of anticancer therapeutics to brain in vitro and in vivo. *Nanomedicine*. 2020 Jan;23:102112.
- [22] Shi D, Mi G, Shen Y, Webster TJ. Glioma-targeted dual functionalized thermosensitive Ferri-liposomes for drug delivery through an in vitro blood-brain barrier. *Nanoscale*. 2019 Aug 15;11(32):15057-15071.
- [23] Chen L, Hong W, Ren W, Xu T, Qian Z, He Z. Recent progress in targeted delivery vectors based on biomimetic nanoparticles. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Jun 7;6(1):225.
- [24] Pang L, Zhang C, Qin J, Han L, Li R, Hong C, He H, Wang J. A novel strategy to achieve effective drug delivery: exploit cells as carrier combined with nanoparticles. *Drug Deliv*. 2017 Nov;24(1):83-91.
- [25] Batrakova EV, Gendelman HE, Kabanov AV. Cell-mediated drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011 Apr;8(4):415-33.
- [26] Xue J, Zhao Z, Zhang L, Xue L, Shen S, Wen Y, Wei Z, Wang L, Kong L, Sun H, Ping Q, Mo R, Zhang C. Neutrophil-mediated anticancer drug delivery for suppression of postoperative malignant glioma recurrence. *Nat Nanotechnol*. 2017 Jul;12(7):692-700.
- [27] Hao X, Xu B, Chen H, Wang X, Zhang J, Guo R, Shi X, Cao X. Stem cell-mediated delivery of nanogels loaded with ultrasmall iron oxide nanoparticles for enhanced tumor MR imaging. *Nanoscale*. 2019 Mar 14;11(11):4904-4910.
- [28] Liu L, Bai X, Martikainen MV, Kårlund A, Roponen M, Xu W, Hu G, Tasciotti E, Lehto VP. Cell membrane coating integrity affects the internalization mechanism of biomimetic nanoparticles. *Nat Commun*. 2021 Sep 30;12(1):5726.
- [29] De Pasquale D, Marino A, Tapeinos C, Pucci C, Rocchiccioli S, Michelucci E, Finamore F, McDonnell L, Scarpellini A, Lauciello S, Prato M, Larrañaga A, Drago F, Ciofani G. Homotypic targeting and drug delivery in glioblastoma cells through cell membrane-coated boron nitride nanotubes. *Mater Des*. 2020 Jul;192:108742.
- [30] Meng W, He C, Hao Y, Wang L, Li L, Zhu G. Prospects and challenges of extracellular vesicle-based drug delivery system: considering cell source. *Drug Deliv*. 2020 Dec;27(1):585-598.
- [31] Niu W, Xiao Q, Wang X, Zhu J, Li J, Liang X, Peng Y, Wu C, Lu R, Pan Y, Luo J, Zhong X, He H, Rong Z, Fan JB, Wang Y. A Biomimetic Drug Delivery System by Integrating Grapefruit Extracellular Vesicles and Doxorubicin-Loaded Heparin-Based Nanoparticles for Glioma Therapy. *Nano Lett*. 2021 Feb 10;21(3):1484-1492.
- [32] Chen W, Yao S, Wan J, Tian Y, Huang L, Wang S, Akter F, Wu Y, Yao Y, Zhang X. BBB-crossing adeno-associated virus vector: An excellent gene delivery tool for CNS disease treatment. *J Control Release*. 2021 May 10;333:129-138.
- [33] Bastiancich C, Bozzato E, Henley I, Newland B. Does local drug delivery still hold therapeutic promise for brain cancer? A systematic review. *J Control Release*. 2021 Sep 10;337:296-305.
- [34] Bastiancich C, Vanvarenberg K, Ucakar B, Pitorre M, Bastiat G, Lagarce F, Pr at V, Danhier F. Lauroyl-gemcitabine-loaded lipid nanocapsule hydrogel for the treatment of glioblastoma. *J Control Release*. 2016 Mar 10;225:283-93.
- [35] Sabir F, Ismail R, Csoka I. Nose-to-brain delivery of antiglioblastoma drugs embedded into lipid nanocarrier systems: status quo and outlook. *Drug Discov Today*. 2020 Jan;25(1):185-194.
- [36] de Oliveira Junior ER, Nascimento TL, Salom o MA, da Silva ACG, Valadares MC, Lima EM. Increased Nose-to-Brain Delivery of Melatonin Mediated by Polycaprolactone Nanoparticles for the Treatment of Glioblastoma. *Pharm Res*. 2019 Jul 1;36(9):131.
- [37] Sun C, Ding Y, Zhou L, Shi D, Sun L, Webster TJ, Shen Y. Noninvasive nanoparticle strategies for brain tumor targeting. *Nanomedicine*. 2017 Nov;13(8):2605-2621.
- [38] McDannold N, Arvanitis CD, Vykhodtseva N, Livingstone MS. Temporary disruption of the blood-brain barrier by use of ultrasound and microbubbles: safety and efficacy evaluation in rhesus macaques. *Cancer Res*. 2012 Jul 15;72(14):3652-63.
- [39] Cho H, Lee HY, Han M, Choi JR, Ahn S, Lee T, Chang Y,

- Park J. Localized Down-regulation of P-glycoprotein by Focused Ultrasound and Microbubbles induced Blood-Brain Barrier Disruption in Rat Brain. *Sci Rep.* 2016 Aug 11;6:31201.
- [40] Chan MH, Chen W, Li CH, Fang CY, Chang YC, Wei DH, Liu RS, Hsiao M. An Advanced In Situ Magnetic Resonance Imaging and Ultrasonic Theranostics Nanocomposite Platform: Crossing the Blood-Brain Barrier and Improving the Suppression of Glioblastoma Using Iron-Platinum Nanoparticles in Nanobubbles. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021 Jun 16;13(23):26759-26769.
- [41] Coluccia D, Figueiredo CA, Wu MY, Riemenschneider AN, Diaz R, Luck A, Smith C, Das S, Ackerley C, O'Reilly M, Hynnen K, Rutka JT. Enhancing glioblastoma treatment using cisplatin-gold-nanoparticle conjugates and targeted delivery with magnetic resonance-guided focused ultrasound. *Nanomedicine.* 2018 Jun;14(4):1137-1148.
- [42] Xiong R, Raemdonck K, Peynshaert K, Lentacker I, De Cock I, Demeester J, De Smedt SC, Skirtach AG, Braeckmans K. Comparison of gold nanoparticle mediated photoporation: vapor nanobubbles outperform direct heating for delivering macromolecules in live cells. *ACS Nano.* 2014 Jun 24;8(6):6288-96.
- [43] Cai Q, Li X, Xiong H, Fan H, Gao X, Vemireddy V, Margolis R, Li J, Ge X, Giannotta M, Hoyt K, Maher E, Bachoo R, Qin Z. Optical blood-brain-tumor barrier modulation expands therapeutic options for glioblastoma treatment. *Nat Commun.* 2023 Aug 15;14(1):4934.
- [44] Bartusik-Aebischer D, Serafin I, Dynarowicz K, Aebischer D. Photodynamic therapy and associated targeting methods for treatment of brain cancer. *Front Pharmacol.* 2023 Sep 28;14:1250699.
- [45] Tang W, Fan W, Lau J, Deng L, Shen Z, Chen X. Emerging blood-brain-barrier-crossing nanotechnology for brain cancer theranostics. *Chem Soc Rev.* 2019 Jun 4;48(11):2967-3014.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS