

载药纳米粒作为脑靶向给药系统的研究*

高冰¹ 陶毅¹ 张宏亮¹ 苏政权²

(1 广东药学院药科学院 广州 510006 2 广东药学院公共卫生学院 广州 510240)

摘要 血脑屏障使大部分的活性药物很难由血液进入脑内发挥作用。载药纳米粒具有脑靶向性,可显著提高药物在脑内浓度,成为药物突破血脑屏障的有效途径。本文综述了近年来载药纳米粒透过血脑屏障的研究进展,并对纳米粒载中药入脑提出展望。

关键词 血脑屏障 纳米粒 脑靶向

中图分类号: R914.2 **文献标识码**: A **文章编号**: 1673-6273 (2011) 05-949-06

Study on nanoparticle systems for brain target delivery of drugs*

GAO Bing¹, TAO Yi¹, ZHANG Hong-liang¹, SU Zheng-quan²

(1 College of Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University Guangzhou 510006, China 2 College of Public Health, Guangdong Pharmaceutical University Guangzhou 510240, China)

ABSTRACT: Most active drugs were kept from entering in the brain because of the blood-brain barrier (BBB). The drug loaded nanoparticles have brain targeting quality so that the drugs' concentrations in brain could be outstandingly improved and it's becoming an possible effective way to break through the difficult in drugs' permeation into BBB. This review summarizes the research progress of drug loaded nanoparticles permeating the BBB and envisages the possibility of Chinese drugs loaded nanoparticles permeating the BBB.

Key words: Blood-brain barrier; Nanoparticles; Brain targeting

Chinese Library Classification R914.2R **Document code**: A

Article ID: 1673-6273 (2011) 05-949-06

血脑屏障(Blood brain-barrier, BBB)是由毛细血管内皮细胞形成的血液与脑组织间的屏障。血脑屏障可以阻止一些具有神经毒性的物质进入脑内,还可以选择性地将有物质或过剩物质泵出脑外,为脑组织提供了一个相对稳定的内环境,保障了脑的正常功能。虽有重要的保护作用,但使许多药物达不到治疗部位、或治疗部位的浓度远低于有效治疗浓度而不能充分发挥药效,不利于这些部位病变的治疗^[1]。

根据 BBB 的结构特性和转运特性,目前常用的促进药物透过 BBB 的方法有^[2] (1)以甘露醇、阿拉伯糖、尿素等造成血液高渗使脑毛细血管内皮细胞紧密连接瞬时开放,屏障作用消失。冰片、麝香等芳香类中药也可使 BBB 开放,但 BBB 开放使一些有毒物质趁机入脑影响中枢神经系统正常功能。(2)改变给药途径,如通过鼻腔给药,颈动脉输药,直接注射入脑。但鼻腔给药药物的生物利用度只有 0.01%~0.1%,难以满足临床应用的要求。(3)以具有适宜特性的高分子材料纳米粒(Nanoparticles, NP)载药,实现脑靶向。近年来,以纳米粒作为载体载药入脑受到科研人员广泛关注,经表面修饰后的纳米粒具有脑靶向作用,可作为提高药物脑内浓度的理想载体。

1 纳米脑靶向给药系统

纳米粒在体内的转运具有靶向性,可改变药物在体内的分布。理想的载药纳米粒应具有以下特性^[3]: (1)无毒,生物可降解性和生物相容性良好 (2)微粒直径 <100nm (3)稳定性好 (4)不被单核-巨噬细胞系统(MPS)摄取,血液循环时间长 (5)靶向载药通过 BBB 入脑 (6)纳米粒子赋形剂所诱导的药物改变(化学降解/结构改变、蛋白质变性)最小 (7)药物释放可控 (8)易于制备。

近年来开发的具有脑靶向特性的纳米粒载体材料,根据其来源不同主要有合成高分子材料、天然高分子材料和磷脂类。

1.1 合成高分子材料

目前研究较多的用于脑靶向纳米粒的合成高分子材料有:聚氰丙烯酸丁酯(Polybutylcyanoacrylate, PBCA)、聚乳酸(Poly-lactide, PLA)或聚丙交酯合乙交酯(Poly(lactide-co-glycolide, PLGA)、聚十六烷基氰基丙烯酸酯(Poly-hexadecyl-cyanoacrylate, PHDCA)等。

1.1.1 PBCA 聚氰丙烯酸丁酯纳米粒(PBCA-NP)是目前应用于脑内递药研究最深入的纳米粒子。PBCA-NP 的平均粒径在 200~300nm,分子量相对较小,故可在体内可迅速生物降解。最早研究的以 PBCA-NP 为载体传递入脑的药物是六肽化合物达拉根(Dalargin, Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu-Arg)^[4],一种类似脑啡肽

* 基金项目 广东省科技计划项目(2009B020313006) 广东省科技计划项目(2010B090400467);

中山市科技计划项目(2009H017)

作者简介 高冰(1986/12-),女,硕士研究生,研究方向 药剂学。电话:13760666190;E-mail: gaobing126@126.com

△通讯作者 苏政权,教授。电话:020-39352067 传真:020-39352067 E-mail: suzhq@senu.edu.cn

(收稿日期 2010-11-12 接受日期 2010-12-06)

的物质,具有中枢镇痛作用,但外周给药无效。Kreuter^[4]等对静注了不同组成的 dalargin 溶液后的小鼠进行了弹尾试验,试验发现经 Tween-80 修饰的 PBCA-NP 可促进达拉根入脑发挥镇痛作用。后来 Schorder^[5,6]等用热板试验再次重现了以上实验结果。PBCA-NP 还可促进二肽化合物 kytorphin (L-Tyr-L-Arg)^[7]入脑发挥镇痛作用。研究中还发现 PBCA-NP 能成功运载洛哌丁胺^[7]、筒箭毒碱^[8]、阿霉素^[9]、多柔比星^[10]等药物进入脑内。Fries 等^[11]同时给惊厥模型小鼠静注 MRZ2/576 的 4 种制剂后实验结果显示经 Tween-80 修饰的 PBCA-NP 可促进 MRZ2/576 入脑且作用时间是普通 MRZ2/576-NP 的 10~14 倍。

桂卉等^[12]采用乳化聚合法制备 α -细辛脑-PBCA-NP,发现经 PBCA-NP 可促进 α -细辛脑透过 BBB 进入脑组织。田甜等^[13]采用 HPLC-ELSD 内标法测定小鼠脑浆中银杏内酯 A(GA)的含量,实验结果表明 GA-PBCA-NP 具有小鼠脑部靶向作用。近年来在以 PBCA 载核转录因子-kB^[14]、柔红霉素^[15]、两性霉素 B^[16]、内吗啡肽-1 类似物^[17]、利斯的明^[18]他克林^[19]等药物入脑的研究中进一步证明了经适宜修饰的 PBCA-NP 载体既降低了药物的肝脏、心脏毒性,又能促进药物入脑,显示出良好的靶向作用^[20]。

1.1.2 PLA/PLGA 与 PBCA 相比,PLA/PLGA 可降解性和较好的中枢神经系统(CNS)生物相容性,毒性也小。陆伟等^[21]构建了阳离子化白蛋白(CBSA)结合以 PEG 修饰的 PLA 纳米粒给药系统(PEG-PLA-CBSA-NP),发现键合了 CBSA 的 PEG-PLA-NP 能增强药物对 BBB 的透过。严成虎等^[22]以转铁蛋白(Tf)作为靶向因子对 PLA-PEG-B(生物素化 PLA-PEG 嵌段聚合物)表面进行生物功能化,发现 PLA-PEG-B-Tf-NP 可以通过血液循环系统透过 BBB 进入脑瘤部位,且可减少药物被肝、脾摄取量,同时发现对 PLA-PEG-NP 进行靶向功能化可以明显提高其在脑瘤部位的特异性靶向能力。胡凯莉等^[23]发现乳铁蛋白-聚乙二醇-聚乳酸-聚羟基乙酸纳米粒(Lf-PLGA-NP)表现出良好的脑内递药特性。高小玲等^[24]构建了一种新型的麦胚凝集素(WGA)修饰 PEG-PLA-NP (WGA-PEG-PLA-NP),发现 WGA 增强了 PEG-PLA-NP 的脑靶向性,同时发现以 WGA-PEG-PLA-NP 载多肽药物-血管活性肠肽 (Vasoactive intestinal peptide, VIP)可促进药物透过血脑屏障,且可提高药物稳定性,大大延长其体内作用时间。

1.1.3 PHDCA PHDCA 是一种新型载体材料。用 PEG 修饰的 PHDCA-NP 在体内显示出更易进入脑内的特性^[25]且具有长循环特性。Calvo 等^[26]给神经炎性疾病模型小鼠脉注射 PEG-PHDCA-NP,用共聚焦显微镜观察到大脑上皮细胞及脉络丛内有 NP 聚集,表明 PEG-PHDCA-NP 可透过 BBB 到达脑部炎症部位。有研究^[27]对 S180 实体瘤小鼠静脉注射载有重组人肿瘤坏死因子(rHuTNF- α)的表面 PEG 修饰的 PHDCA-NP 后,发现 PEG 修饰的 (rHuTNF- α)-PHDCA-NP 比同剂量未经修饰的(rHuTNF- α)-PHDCA-NP 和单纯 rHuTNF- α 表现出更高的抗肿瘤特性且显著延长了 $t_{1/2}$ 。

1.2 天然高分子材料

可用于制备载药纳米粒的天然高分子材料有壳聚糖、明胶、海藻酸钠、普鲁兰等亲水性生物可降解聚合物。目前在脑靶向中研究较多的主要是壳聚糖载药纳米粒(Chitosan nanoparticle, CTS-NP)。

CTS 具有生物相容、可降解等优点,是优良的药物载体材料,作者所在实验室研制了 CTS 纳米粒^[28]和微米粒^[29],并以 CTS-NP 包载 BSA,具有良好的缓释作用^[30]。Aktas 等^[31]利用 avidin(SA)-biotin(BIO)技术设计了载有具有转铁蛋白亲和性的 OX26 单克隆抗体的 CTS 纳米粒(CTS-PEG-BIO-SA/OX26),通过荧光标记观察到大量 NP 存在于脑内且为血管隔室外,这一结果也可通过电镜观察到,实验结果表明这种新的纳米载体具有脑靶向性。贾栋等^[32]采用分子交联法制备了 CTS-NP,并通过静电吸附作用连接 Cu-SOD 质粒。实验发现 CTS-NP 能助 SOD 质粒通过血脑屏障,提高细胞中超氧化物歧化酶在脑的含量。

姚鹏飞等^[33]利用 CTS 生物相容性、生物降解性和抗肿瘤活性均良好的特性,将 hTERT 作为靶位点,制备了 CTS-SiRNA-NP,既保护 SiRNA 的完整性,又递送 SiRNA 到肿瘤细胞。Juliane Hombach 等^[34]在犬肾细胞(MDCK)培养的 BBB 模型中通过以荧光素异硫氰酸酯标记葡聚糖-4 发现 CTS-NP 可促进葡聚糖-4 入脑。吴雁等^[35]研究发现 CTS-聚乳酸共聚物包载两性霉素 B 可以促进药物透过 BBB 屏障,避免被网状内皮系统吸收,提高药物脑靶向性且增加药物生物利用度。黄杰等^[36]制备表面包覆有 O-羧甲基 CTS 的超微磁性载体粒子(O-CMC-MNPs)与抗癫痫药物丙戊酸钠(SVP)连接,发现此给药系统与单纯药物组相比具有明显脑靶向性。

1.3 磷脂类

固体脂质体纳米粒(SLN)是一种极富吸引力的胶体载体给药体系,由固体亲脂性的内核和单磷脂层组成,药物溶解或分散在亲脂性的内核中,磷脂的输水端牢牢嵌入亲脂性的内核^[37]。SLN 能保护药物避免其在血浆中降解,绕开外排转运蛋白(如 P-gp)从而利于药物靶向入脑,显著增加脑内药物浓度^[38]。Zara 等^[39]给实验兔静脉注射了载有多柔比星的经 PEG 修饰的 SLN,发现 SLN 具有明显的脑靶向性。Lockman 等^[40]在乳化蜡 SLN 表面包被维生素 B1,维生素 B1 与 BBB 上的受体特异性结合,使乳化蜡 SLN 在 BBB 表面的蓄积增加,故药物的摄取量增加。徐楠等^[41]发现两性霉素 B 的 PLA-PLA-SLN 可提高两性霉素 B 的脑靶向性。黄煜伦等^[42]制备成了雷公藤红素 SLN,实验能证明其具有良好的脑靶向性。

Yang 等^[43]给小鼠静脉注射喜树碱-SLN 后,发现药物在脑中的浓度高于普通注射剂组,且具有明显脑靶向性,此结果在口服给药实验中也得到证实。Koziara 等^[44]在离体的细胞系实验和大鼠的原位脑灌注实验中发现乳化蜡 SLN 载体可以明显提高紫杉醇透过 BBB 的能力。Koziara 认为是由于紫杉醇-SLN 降解、绕开外排转运蛋白 P-gp,减少药物紫杉醇与 P-gp 结合,从而避免了被 P-gp 蛋白泵出。陈大兵等^[45]制备紫杉醇的 Brij78 固态脂质纳米粒(Brij78-SLN)和 Poluromic F68 固态脂质纳米粒(F68-SLN),发现两种 SLN 都可增强紫杉醇的脑靶向

性,且缓释延长其体内滞留时间。

2 纳米粒透过血脑屏障的机制

目前评价药物通过血脑屏障方法,按实验对象类型分为动物活体、离体脑组织、体外血脑屏障模型、数学模型四大类进行综评^[46]。动物活体、离体脑组织属于体内评价,可通过对活体动物药代观察和 NP 经同位素标记或荧光标记后,应用放射成像技术以及核磁共振成像技术等追踪其在体内的分布及过程^[47]。体外血脑屏障模型常用的培养模型包括 BMVEC (大鼠脑微血管内皮细胞)培养及 BMVEC-星形胶质细胞共培养模型^[48,49]。

人们对纳米粒透过 BBB 的应用研究不断扩展但其机制至今尚不十分明确。Kreuter 提出了载药 NP 穿透 BBB 的可能机制^[50,51]有吸附作用,表面活性剂效应,紧密连接开放,胞吞作用,跨膜直接入脑,抑制外排泵作用。这几种机制可能是合作或竞争性协调发挥作用。

2.1 吸附作用

载药 NP 吸附于脑毛细血管壁,延长了药物在毛细血管的滞留时间故血管内外药物的浓度梯度提高,载药 NP 通过被动扩散穿过血管内皮层进入脑内。Schroeder 等^[6]通过实验证明纳米载体使药物更易通过被动扩散透过血脑屏障。Gessner 等^[52]在其研究中发现,经聚山梨酯 80 修饰的 NP 吸附在脑毛细血管壁,延长药物在毛细血管的滞留时间,从而提高浓度梯度,促进药物通过被动扩散入脑; Ambrosi 等^[53]的研究中也发现了这种滞留效应。但 Kreuter^[50]认为,由于吸附作用产生的浓度梯度不足以对抗高效外排泵的作用,故此机制不大可能单独作用。

2.2 紧密连接开放

NP 使 BBB 的紧密连接开放,从而携带药物入脑。Olivier 等^[54]在体外实验研究中发现,一定浓度的 PBCA-NP 能破坏 BBB 的屏障功能,同时进行载 dalargin 的 PBCA-NP 体内试验,发现给药大鼠运动活性都有所降低,故其认为聚山梨酯 80 修饰的 PBCA-NP 具有 BBB 毒性,其脑靶向机制是破坏了 BBB。对此,Kreuter^[50]认为大鼠运动活性降低是 dalargin 的正常药理作用,并非 NP 引起,而且 BBB 破坏是由于 Olivier 等在细胞培养过程中没有加入血清和缺乏实验经验。且其他一些研究^[55,56]的结论也不支持此机制。一些科研人员认为这种可能的机制是一种具有侵害性的透过 BBB 的方法,一些神经毒性物质可能会同时进入脑内,引发神经症状等不良反应,但这种机制在尚存争议。

2.3 胞吞作用

脑血管内皮细胞可将 NP 胞吞,使药物在其中释放并扩散入脑。胞吞作用包括血脑屏障内皮细胞通过低密度脂蛋白 (LDL) 受体介导的内吞作用 (Receptor-mediated endocytosis, RME)和吸附介导的内吞作用(Adsorptive-mediated endocytosis, AME)。

2.3.1 受体介导的内吞作用(RME) Kreuter 研究^[50]发现,纳米粒的摄取与载脂蛋白 E(ApoE)密切相关,ApoE 可吸附于纳米粒,且通常只吸附于被表面活性剂包被的纳米粒^[57]。聚山梨酯修饰

的 NP 可能模拟低密度脂蛋白(LDL)微粒吸附了 ApoE,与脑内 LDL 受体结合被脑血管内皮细胞摄取^[58]。Tween-80 是 NP 与 ApoE 的结合点,没有 Tween-80,NP 表面将被大量其他血管内容物吸附而不是 ApoE^[50]。后来的研究中 Michaelis 等^[59]和 Kim 等^[60]也通过实验研究确定了 RME 胞吞机制的存在。

载脂蛋白 A-I(ApoA-I)也可以通过共价偶联黏附在载药纳米粒的表面,并通过与清道夫受体-BI 作用促进药物入脑,成为载药纳米粒入脑的新途径^[61]。近年的一些研究表明,载药纳米粒也可通过一些受体介导的胞吞作用,如转铁蛋白受体、胰岛素受体、低密度脂蛋白受体(相关蛋白 I 和相关蛋白 II)、白喉毒素受体等入脑^[62]。另外也可通过一些在脑内皮细胞上具有转运活性的转运体送药入脑,目前相关的研究报道有葡萄糖转运体、胆碱转运体等,载药纳米粒可与其结合透过血脑屏障到达脑内^[63]。

2.3.2 吸附介导的内吞作用 (AME) 主要是利用载药纳米系统表面的正电荷与 BBB 膜上阴离子的静电作用,从而诱导吸附介导的胞吞转运送药物入脑^[64]。Lu 等^[65,66]在研究中发现,阳离子化蛋白(CBSA)较未阳离子化蛋白载药 NP 有更具脑靶向性且毒性很小,未破坏 BBB 的紧密连接。

2.4 跨膜直接入脑

载药 NP 跨细胞膜直接穿过内皮入脑。聚山梨酯修饰的载药 NP 可能模拟低密度脂蛋白(LDL)微粒,可以跨膜形式穿过 BBB。一些体外试验的研究^[55,67]已证明此机制存在,但可能不是主要机制。

2.5 抑制外排泵作用

P-糖蛋白位于脑血管内皮细胞上,它发挥外排泵的作用,成为许多药物在脑内达到治疗浓度的障碍^[48]。NP 的修饰物 Tween-80 可以抑制高效外排泵的作用,尤其是 P-糖蛋白(P-gp),从而延长药物活性。Kozia 等^[44]在对载紫杉醇 NP 的研究中观察到 Tween-80 可抑制 P-gp 泵,从而增加药物入脑浓度。Kreuter^[50]认为 Tween-80 虽发挥了一定的泵抑制作用但只是起辅助作用,辅助其他机制如协同胞吞作用使载药 NP 更易进入脑内。

3 展望

纳米给药系统本身的优良特性使之不仅能增加药物脑内浓度,而且能延长药物脑内滞留时间。纳米粒作为脑内药物传递的载体具有较高的实用价值和研究价值。现阶段一些以纳米粒为载体的药物已经进入了临床阶段,但大部分研究还停留在动物实验阶段。脑靶向纳米给药系统还存在着很多问题:(1)组织相容性、安全性及质量控制。(2)NP 脑内递释药物的机制。(3)影响 NP 入脑的因素,如 NP 材料、大小、形状、制备工艺、表面修饰等。(4)体外 BBB 模型的完善。(5)药物在脑内释放情况得以准确监测。此外,纳米技术在中药中的应用研究也日益广泛,利用纳米粒的脑靶向性对传统中药加以改进将成为传统中药透过血脑屏障的新途径。

参考文献 (References)

[1] 石歆莹,范学工. 纳米粒跨越生物屏障研究进展[J]. 中国药科大

- 学报. 2002,33(3):169-172
- Shi X Y,Fan X G.Development on nanoparticles going across biological barriers [J]. Journal of China Pharmaceutical University. 2002,33(3):169-172
- [2] 王永,陆兵,朱厚础.纳米粒作为脑靶向给药系统的研究进展[J].解放军药学报.2006,22(3):202-205
- Wang Y,Lu B,Zhu H C. Study on nanoparticles for brain target delivery of drugs [J]. Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army.2006,22(3):202-205
- [3] Lockman PR,Mumper RJ,Khan MA,et,al.Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier [J]. Drug Dev Ind Pharm. 2002,28(1):1-13
- [4] Kreuter J,Alyautdin RN,Kharkevich DA,et,al.Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles)[J].Brain Res.1995,674 (1):171-174
- [5] Schroder U,Sabel BA.Nanoparticles,a drug carrier system to pass the blood-brain barrier,permit central analgesic effects of iv dalargin injections[J].Brain Res.1996,710 (1-2):121-124
- [6] Schroder U,Sommerfeld P,Ulrich S,et,al.Nanoparticle technology for delivery of drugs across the blood-brain barrier [J].J Pharm Sci. 1998,87 (11):1305-1307
- [7] Alyautdin RN,Petrov VE,Langer K,et,al.Delivery of loperamide across the blood-brain barrier with polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles[J].Pharm Res.1997,14(3):325-328
- [8] Alyautdin RN,Tezikov EB,Ramge P,et,al.Significant entry of tubocurarine into the brain of rats by adsorption to polysorbate 80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles: an in situ brain perfusion study[J].Journal of Microencapsul.1998,15(1):67-74
- [9] Petri B,Bootz A,Khalansky A,et,al.Chemotherapy of brain tumor using doxorubicin bound to surfactant-coated poly (butyl cyanoacrylate) nanoparticles:Revisiting the role of surfactants [J].J Controlled Release.2007,117(1):51-58
- [10] Gulyaev AE,Gelperina SE,Skidn IN,et,al.Significant transport of doxorubicin into the brain with polysorbate-80 coated nanoparticles[J]. Pharm Res.1999,16 (10):1564-1569
- [11] Friese A,eiller E,uack G, et, al. Increase of the duration of the anticonvulsive activity of a novel NMDA receptor antagonist using poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles as a parenteral controlled release system[J]. Eur J Pharm Biopharm. 2000, 49(2): 103-109
- [12] 桂卉,邹龙,郭锦明等. α -细辛脑纳米粒透过小鼠血脑屏障的实验研究[J].解放军药学报.2008,24(4):314-316
- Gui H,Zhou L,Guo J M,et al.Study on transportation of α -asarone Polybutylcyano-acrylate nanoparticles across blood-brain barriers of mice[J].Pharmaceutical Journal of Chinese People's Liberation Army. 2008,24(4):314-316
- [13] 田甜.银杏内酯纳米粒制备与小鼠脑部靶向作用研究[D].安徽合肥.合肥工业大学.2008
- Tian T.Studies on Preparation of Ginkgolide-polybutylcyanoacrylate Nanoparticles and Brain Targeting Effect of Mice. Hefei city in Anhui province.Hefei University of Technology[D].2008
- [14] 秦伟.聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒载 NF- κ B 圈套 ODNs 抗脑微血管内皮细胞缺血后炎症损伤及其机制的研究[D].重庆.重庆医科大学.2005
- Qin W.The Mechanism Study of NF- κ B Decoyodns-Polybutylcyanoacrylate Nanoparticles Resisting the Inflammatory Injury Following Oxygen Glucose Deprivation/Reoxygenation in Brain Microvascular Endothelial Cells [D].Chongqing city.Chongqing Medical University. 2005
- [15] 刘美洲.纳米载体介导柔红霉素穿透血脑屏障的研究[D].湖南长沙.中南大学. 2007
- Liu M Z. Changsha city in Hunan Province. Central South University. 2007
- [16] 徐楠,邹豪,范国荣等.两性霉素 B 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的制备及小鼠体内分布研究 [J]. 第二军医大学学报.2007,28(3):242-245
- Xu N,Zou H,Fan G R,et al. Preparation of amphotericin B-polybutylcyanoacrylate-loaded nanoparticles and its distribution in mice[J]. Academic Journal of Second Military Medical University.2007,28(3):242-245
- [17] 滕晓霞,荔志云,董莉等.内吗啡肽 -1 类似物 HDAPC 聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的镇痛活性 [J]. 中国组织工程研究与临床康复. 2009,13(21):4022-4024
- Teng X X,Li Z Y,Dong L. Analgesic activity of polybutylcyanoacrylate nanoparticles of HDAPC,an analog of Endomorphin-1 [J].Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. 2009,13(21):4022-4024
- [18] Barnabas Wilson,Malay Kumar Samanta,Kumaraswamy Santhi,et,al. Poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 for the targeted delivery of rivastigmine into the brain to treat Alzheimer's disease[J].Brain Research.2008,1200:159-168
- [19] Barnabas Wilson,Malay Kumar Samanta,Kumaraswamy Santhi,et,al. Targeted delivery of tacrine into the brain with polysorbate 80-coated poly (n-butylcyanoacrylate) nanoparticles [J].European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.2008,70:75-84
- [20] 张阳德,刘美洲,刘东京等.经血脑屏障载药纳米粒的研究[J].中国医学工程.2007,15(2):118-121
- Zhang Y D,Liu M Z,Liu D J,et,al.Study on drug-loaded nanoparticles transferring to bloodbrain barrier (BBB) [J].China Medical Engineering.2007,15(2):118-121
- [21] 陆伟.阳离子白蛋白结合聚乙二醇-聚乳酸纳米粒的脑内递药研究[D].上海.复旦大学.2005
- Lu W.Cationic Albumin Conjugated Poyl (ethyleneglycol)-Poyl (lactide) Nanoparticles for Brain Drug Delivey [D].Shanghai city. Fudan University.2005
- [22] 严成虎.聚乳酸-聚乙二醇-PLA-PEG-纳米粒子表面功能化及其脑胶质瘤靶向研究[D].天津.天津大学.2007
- Yan C H.Biofunctionalization of Polylactide-polyethylene glycol (PLA-PEG) nanoparticles for targeting to brain glioma [D].Tianjin city.Tianjin University.2007
- [23] 胡凯莉.乳铁蛋白修饰生物可降解纳米粒的脑内递药研究[D].上海.复旦大.2009

- Hu K L.Lactoferrin-conjugated biodegradable nanoparticles for brain drug delivery[D].Shanghai city.Fudan University.2009
- [24] 高小玲. 凝集素修饰纳米粒介导多肽药物经鼻入脑的递药特性研究[D].上海.复旦大学.2007
- Gao XL.Leetin-conjugated nanoparticles for drugs delivery into Brain following intranasal administration [D].Shanghai city.Fudan University.2007
- [25] Peracchia MT,Harnisch S,Pinto-Alphandary H,et,al.Visualization of in vitro protein rejecting properties of PEG stealth polycyanoacrylate nanoparticles[J].Biomaterials.1999,20(14):1269-1275
- [26] Calvo P,Gouritin B,Villarroya H,et,al.Quantification and localization of PEG polycyanoacrylate nanoparticles in brain and spinal cord during experimental allergic encephalomyelitis in the rat [J].Eur J Neurosci.2002,124 (15):1317-1326
- [27] 方超.重组人肿瘤坏死因子隐形纳米粒肿瘤靶向研究[D].上海.复旦大学.2005
- Fang C.Studies on Tumor Targeting of Stealth Nanoparticles Loading Recombinant Human Tumor Necrosis Factor-alpha[D].Shanghai city. Fudan University.2005
- [28] 苏政权,张宏亮,陶毅,高冰,郭姣,胡因铭.一种壳聚糖纳米粒及其制备方法和应用 中国,200910214314.0[P],2009-12-31
- [29] 苏政权,陶毅,张宏亮,高冰,郭姣,胡因铭.壳聚糖微米粒及其制备方法和应用 中国,200910214313.6[P],2009-12-31
- [30] Zhang H L,Wu S H,Tao Y,et,al.Preparation and characterization of water-soluble chitosan nanoparticles as protein delivery system [J]. Journal of Nanomaterials, 2010, Article ID 898910,5 pages,Doi: 10.1155/2010/898910
- [31] Aktas Y,Yemisci M, Andrieux K,et al. Development and Brain Delivery of Chitosan-PEG Nanoparticles Functionalized with the Monoclonal Antibody OX26[J]. Bioconjugate Chemistry. 2005,16 (6) 1503-1511
- [32] 贾栋,高国栋,李永林.壳聚糖纳米粒载体转染 Cu-SOD 对缺血再灌注脑组织的作用[J].神经疾病与精神卫生.2007,7(2) :134-136
- Jia D,Gao G D,Li Y L.Nervous Diseases and Mental Health.2007,7 (2):134-136
- [33] 姚鹏飞. 壳聚糖纳米粒介导 hTERT-siRNA 干扰恶性胶质瘤 U251 细胞的实验研究[D]. 广东广州. 南方医科大学. 2008
- Yao P F.Experimental studies on glioblastoma U251 interfered by chitosan nanoparticles mediated hTERT-siRNA [D].Guangzhou city in Guangdong province.Southern Medical University.2008
- [34] Juliane Hombach,Andreas Bernkop-Schnü rch.Chitosan solutions and particles: Evaluation of their permeation enhancing potential on MDCK cells used as blood brain barrier model.International Journal of Pharmaceutics[J].2009,376(1-2):104-109
- [35] 吴雁,王铁威,李明军等.负载两性霉素 B 壳聚糖-聚乳酸纳米粒的制备及其释药性能 [J]. 中国组织工程研究与临床康复 .2009,13 (34) 6685-6688
- Wu Y,Wang T W,Li M,et,al.Preparation and drug-release property of amphotericin B-loaded chitosan-poly(lactic acid) nanoparticles [J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research. 2009,13(34):6685-6688
- [36] 黄杰.Tat、叶酸介导磁性复合功能载体系统的研究[D].天津.天津大学.2007
- Huang J.Study on Tat Folate Mediated Magnetic Multi-functiona Delivery System[D].Tianjin city.Tianjin University.2007
- [37] 王洪星,张庆红,田洪英.脑靶向纳米载体的研究进展[J].中国药 业. 2008,18(19) 80-83
- Wang H X,Zhang Q H,Tian H Y.China Pharmaceuticals.2008,18(19): 80-83
- [38] 王朝辉,姜同英,张婧等.脑靶向纳米载体系统的研究进展[J].中国 生化药物杂志.2008,29(5) 355-358
- Wang Z H,Jiang T Y, Zhang J,et,al.Research progress on brain-targeted nano-carrier systems [J].Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics.2008,29(5):355-358
- [39] Zara GP,Cavalli R,Bargoni A,et,al.Intravenous administration to rabbits of non-stealth and stealth doxorubicin-loaded solid lipid nanoparticles at increasing concentrations of stealth agent:pharmacokinetics and distribution of doxorubicin in brain and other tissues [J].J Drug Target.2002,10(4):327-335
- [40] Lockman PR,Oyewumi MO,Koziara JM,et,al.Brain uptake of thiamine coated nanoparticles[J].Control Release.2003,93:271-282
- [41] 徐楠,郁晓,范国荣等.载两性霉素 B 的 PLA-PEG 纳米粒在小鼠体内的分布[J].中国医药工业杂志.2007,38(12) 849-851
- Xu N,Yu X Y,Fan G R, et al. Distribution of amphotericin B loaded poly(lactic acid)-poly(ethylene glycol) nanoparticles in mice [J].Chinese Journal of Pharmaceutics. 2007,38(12):849-851
- [42] 黄煜伦. 雷公藤红素纳米脂质体的制备及抗胶质瘤的实验研究 [D].江苏苏州.苏州大学.2009
- Huang Y L.Preparation and Anti-Glioma Effect of Nano-sized Liposomal Celastrol [D].Suzhou city in Jiangsuprovince.Suzhou University.2009
- [43] Yang S,Zhu J,Lu Y,et,al.Body distribution of camptothecin solid lipid nanoparticles after oral administration[J].Pharm Res.1999,16:751-757
- [44] Koziara JM,Lockman PR,Allen DD,et,al.Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors [J].J Controlled Rel.2004,99 (2):259-269
- [45] 陈大兵,杨天智,吕万良等.紫杉醇长循环固态脂质纳米粒的制备和 体内外研究[J].药科学报.2002,37 (1) 54-58
- Chen D B,Yang T Z,Lv W L,et,al.In vitro and in vivo study of two kinds of long-circulating solid lipid nanoparticles containing paclitaxel [J].Acta Pharmaceutica Sinica.2002,37(1):54-58
- [46] 梁超,李安民.评价药物通过血脑屏障方法现状[J].临床军医杂志. 2009,37(3) 498-501
- Liang C,Li A M.Journal of Clinical Pharmacy.2009,37(3):498~501
- [47] 夏继祥,刘晓东,刘国卿.血脑屏障体外模型与药物转运研究[J].西北药 学杂志.2001,16(4) 181-184
- Xia J X,Liu X D,Liu G Q.Northwest Pharmaceutical Journal.2001,16 (4):181-184
- [48] 高科攀,蒋新国.载药纳米粒的脑内递药系统[J].中国新药与临床杂 志.2004,23(4) 246-249
- Gao K P,Jiang X G.Brain-targeted drug delivery system of drug-loading nanoparticles [J].Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies.2004,23(4):246-249
- [49] 陆伟,谭玉珍,蒋新国.建立体外共培养血脑屏障模型评价纳米粒的

胞吞转运和毒性[J].药学报.2006,41(4):296-304

Lu W,Tan Y Z,Jiang X G.Establishment of coculture model of blood2bra in barrier in vitro for nanoparticle's transcytosis and toxicity evaluation[J].Acta Pharmaceutica Sinica.2006,41(4):296-304

[50] Kreuter J.Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs [J].Adv Drug Deliv Rev.2001,47(1):65-81

[51]Kreuter J.Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles [J].Curr Med,Chem CNS Agents,2002,2(3):241-249

[52] Gessner A,Olbrich C,Schroder W,et al. The role of plasma proteins in brain targeting Species dependent protein adsorption patterns on brain-specific lipid drug conjugate (LDC) nanoparticles [J]. Int J Pharm,2001,214(1-2):87-91

[53] Ambruosi A,Gelperina S,Khalansky A,et,al.Influence of surfactants, polymer and doxorubicin loading on the antitumour effect of polybutylcyanoacrylate nanoparticles in a rat gliomamodel [J]. J Microencapsul,2006,23(5):582-592

[54] Olivier JC,Fenart L,Chauvet R,et,al.Indirect evidence that drug brain targeting using polysorbate-80-coated polybutylcyanoacrylate nanoparticles is related to toxicity[J].Pharm Res,1999,16(12):1836-1842

[55] Fenart L,Casanova A,Dehouck B,et,al.Evaluation of effect of charge and lipid coating on ability of 60-nm nanoparticles to cross an in vitro model of the blood-brain barrier [J].J Pharmacol Exp Ther,1999,291(3): 1017-1022

[56] Alyaudtin RN,Reichel A,Lobenberg R,et,al.Interaction of poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles with the blood-brain barrier in vivo and in vitro [J].J Drug Target,2001,9 (3):209~221

[57] Sun WQ,Xie CS,Wang HF,et,al.Specific role of polysorbate-80-coated on the targeting of nanoparticles to the brain [J].Bioma-terials, 2004,25(15):3065-3071

[58] Kreuter J,Shamenkov D,Petrov V,et,al.Apolipoprotein-media-ted transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier[J].J

Drug Target,2002,10(4):317-325

[59] Michaelis K,Hoffmann MM,Dreis S,et,al.Covalent linkage of apolipoprotein E to albumin nanoparticles strongly enhances drug transport into the brain[J].J Pharmacol Exp Ther,2006,317(3):1246-1253

[60] Kim HR,Gil S,Andrieux K,et,al.Low-density lipoprotein receptor-mediated endocytosis of pegylated nanoparticles in rat brain endothelial cells[J].Cell Mol Life Sci,2007,64 (3): 356-364

[61] Kreuter J,Hekmatara T,Dreis S, et, al.Covalent attachment of apolipoprotein A-I and apolipoprotein B-100 to albumin nanoparticles enables drug transport into the brain[J].J Controlled Release.2007,118 (1):54-58

[62] 杨媛,姜琨,梅兴国等.受体介导的脑靶向药物递送系统研究进展[J].中国药理学杂志,2009,44(23) :1761-1764

Yang Y,Lou K,Mei X G,et,al.Chin Pharm J,2009,44(23):1761-1764

[63] Beduneau A,Saulnier P, Benoit JP.Active targeting of brain tumors using nanocarriers[J].Biomaterials,2007, 28(33):4947-4967

[64] 林晓宁,田新华.纳米粒穿透血脑屏障机制的研究进展[J].中国新药杂志.2008,17(21) :1831-1833

Lin X N,Tian XH.Progress in mechanisms of nanoparticles across the blood-brain barrier [J].Chinese Journal of New Drugs.2008,17(21): 1831-1833

[65] Lu W,Tan YZ,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

[66] Lu W,Wan J,Zhang Q,et,al.Aclarubicin-loaded cationic albumin-conjugated pegylated nanoparticle for glioma chemotherapy in rats[J]. Int J Cancer,2007,120(2):420-431

[67] Podio V,Zara GP,Carazzone TM,et,al.Biodistribution of stealth and non-stealth solid lipid nanospheres after intravenous administration to rats[J].J Pharm Pharmacol,2000,52(9):1057-1063