



ADV DRUG DELIVER REV. | 超声介导血脑屏障开放：一种有效的脑疾病药物输送系统

时间：2022-09-28 来源：合成所

文本大小：【大|中|小】 【打印】

近日，中国科学院深圳先进技术研究院合成生物学研究所严飞研究员受国际知名学术期刊Advanced Drug Delivery Reviews编辑部邀请，在线发表了综述文章“Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: an effective drug delivery system for theranostics of brain diseases”。文章对聚焦超声开放血脑屏障的机制进行了探讨，重点介绍了适用于血脑屏障开放的超声造影剂及其介导超声开放血脑屏障技术在脑疾病中的基础与临床研究概况和发展前景。



Advanced Drug Delivery Reviews

Volume 190, November 2022, 114539



Ultrasound-mediated blood-brain barrier opening: An effective drug delivery system for theranostics of brain diseases

Jieqiong Wang^{a,1}, Zhenzhou Li^{b,1}, Min Pan^c, Muhammad Fiaz^d, Yongsheng Hao^e, Yiran Yan^f, Litao Sun^{g,h,i}, Fei Yan^{e,h,i}

论文上线截图

论文链接：<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36116720/>

脑疾病（如脑肿瘤、帕金森症、阿尔茨海默病等）是近年来危害人们生命健康、发病率最高疾病之一。药物治疗是治疗脑疾病的重要方式，但绝大多数的药物效果不理想，这主要是由于药物经血液循环进入脑部病变部位的浓度不足所导致的。而妨碍药物进入大脑病灶的罪魁祸首，便是介于血液与脑组织之间的“血脑屏障（Blood brain barrier, BBB）”，它是一种由无窗孔的毛细血管内皮细胞及细胞间紧密连接、基膜、周细胞、星形胶质细胞足突共同组成的一种正常生理性屏障结构。由于脑毛细血管内皮细胞之间几乎没有间隙，近管腔面紧密连接并环绕成带，形成一个完整的屏障界面。在正常生理条件下，BBB这种复杂结构在维持中枢系统内环境的稳定发挥着重要作用，只允许高脂溶性的、低分子量（< 400Da）的营养物质通过，同时保护大脑免受病原生物、毒性分子甚至机体自身免疫系统的侵扰，保持脑的内环境稳定。然而，在病理条件下，这种BBB结构却阻挡了绝大多数治疗性药物的进大脑入，成为脑疾病治疗中难以逾越的障碍。因此，寻求一种新的无创、准确、安全、可局部开放BBB的技术或手段成了众多颅内疾病药理学家们的研究目标。聚焦超声联合微泡开放血脑屏障是一项近年来发展起来的颅内药物靶向递送新技术，其原理是利用低频聚焦超声可穿透颅骨在大脑内形成聚焦，并诱导颅内血管中的微泡产生震荡、膨胀、收缩以及内爆等一系列空化效应，颅内血管的BBB结构被拉伸、撑开，导致BBB的开放。相比于其他受体介导的颅内药物递送系统，聚焦超声介导血脑屏障开放递送系统具有以下几个明显的优势：（1）聚焦超声是非侵入性的，在低功率的条件下对颅骨没有物理损伤；（2）聚焦超声可将超声能量聚集到颅内病灶部位，从而可以局部可逆地开启血脑屏障；（3）聚焦超声开放血脑屏障技术可与其他影像模态（如MRI）结合实现影像引导的局部BBB开放。近年来，聚焦超声介导血脑屏障开放技术已经进入到临床实验，其安全性和有效性也已经得到了临床证据的支持。

在这篇综述中，作者首先介绍了聚焦超声介导血脑屏障开放的生物物理学机制。重点强调了微泡在超声刺激下产生的稳定空化和惯性空化效应分别在BBB开放中的作用，如声穿孔、增强的内吞作用、紧密连接破坏、血管周围空间扩张和细胞外基质渗透。在低声压下，微泡与声波同步体积压缩和膨胀，从而产生推拉相互作用力和辐射力打开血管内皮细胞紧密连接；而在高声压下，微泡剧烈爆破，产生的微射流、冲击波导致大规模的BBB开放以及细胞膜穿孔（图1）。

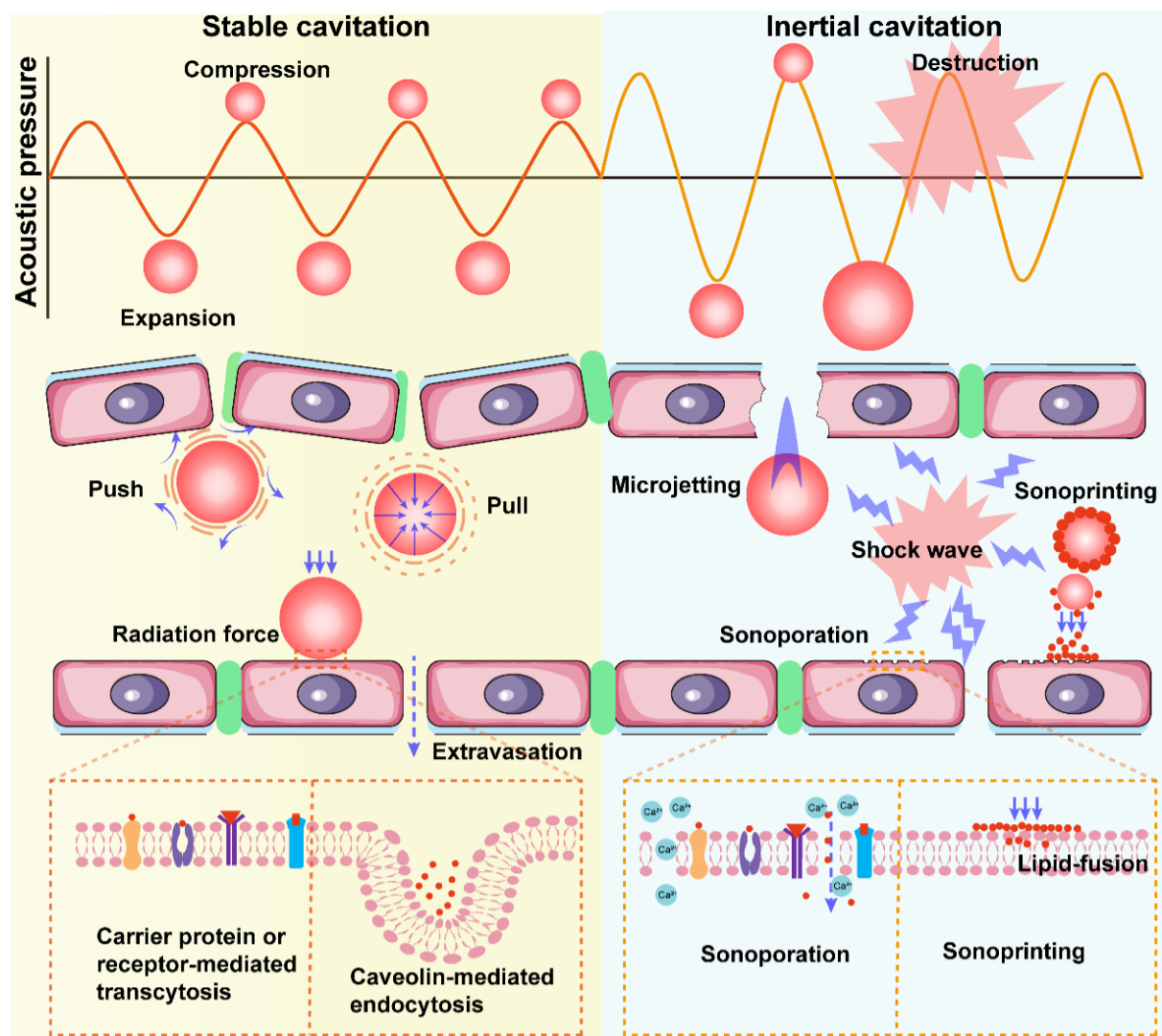


图1 超声辐照下微泡行为变化及其引起的空化效应示意图。

接着，文章阐述了诊断性微泡、治疗性微泡以及诊疗性微泡的特征及其在开放血脑屏障中的应用。治疗药物不仅可以通过静电相互作用附着到微泡的表面；还可以通过疏水相互作用包埋于微泡壳中或者包封在微泡的空腔内。这些载药微泡可在聚焦超声的作用下产生空化效应打开血脑屏障，超声爆破后还可以释放其携带的药物并经开放的血脑屏障进入到大脑的特定病灶部位。

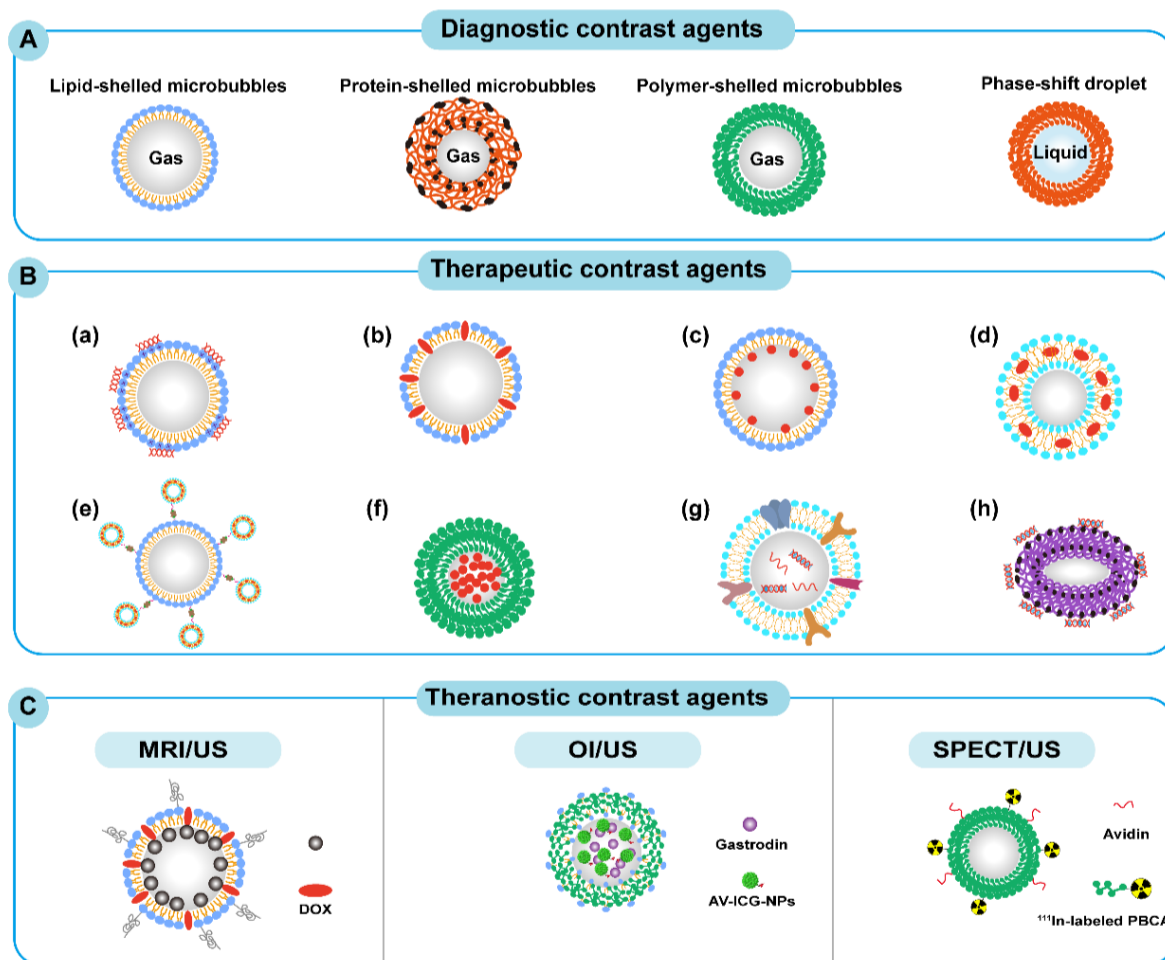


图2 用于诊断、治疗和治疗一体化的微泡

最后，文章总结了监控和评价超声介导血脑屏障开放的影像学方法和相关的临床实验，包括使用磁共振引导和评估超声联合微泡开放治疗脑胶质瘤、阿尔茨海默病以及帕金森症，为超声联合微泡开放血脑屏障技术的临床转化铺平了道路。

深圳先进院合成所严飞研究员和浙江省人民医院孙立涛主任医师为该文章的通讯作者，复旦大学附属华山医院王洁琼（先进院客座学生）、深圳市第二人民医院李振洲主任医师为该文章的共同第一作者。该工作获得了国家科技部重点研发计划项目、国家自然科学基金面上项目、深圳市科创委及深圳合成生物学创新研究院支持。

机构简介
院长致辞
理事会
现任领导
历任领导
机构已故

人才概况
人才招聘
人才动态

计算机科学与技术学院
生物医学工程学院
生命健康学院
药学院
合成生物学院
材料科学与能源工程学院

IBT介绍
论文
专利
项目
科研道德与伦理
集成技术期刊

国际合作
院地合作

教育概况
招生信息
教学培养
联合培养
学生活动
博士后

实验动物管理
分析测试中心
实验室建设...
日常环保工作

运行结构
转移转化
投资基金
案例分享
专利运营

工作动态
科普园地
科学教育



中国科学院
CHINESE ACADEMY OF SCIENCES

版权所有 中国科学院深圳先进技术研究院 粤ICP备09184136号-3

地址：深圳市南山区西丽深圳大学城学苑大道1068号 邮编：518055 电子邮箱：info@siat.ac.cn

