

载药纳米粒透过血脑屏障机制的研究进展

王斌艳, 夏爱晓, 陈芊芊, 倪玲, 刘福和, 李范珠

[摘要] 血脑屏障是维持中枢神经系统内环境稳定的结构基础,有效保护脑组织避免外源性有害物质侵害,但也阻碍许多治疗药物进入脑内,限制了中枢神经系统药物的临床应用。如何有效透过血脑屏障成为此类药物发挥治疗作用的关键环节。纳米粒作为一种新型药物载体,能携带药物透过血脑屏障进入脑组织,提高脑内药物浓度,实现脑内靶向给药。本文对载药纳米粒及其透过血脑屏障机制的研究进展作一综述。

[关键词] 纳米粒; 血脑屏障; 中枢神经系统药物; 药物载体

[中图分类号] R943.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-0440(2010)01-0040-03

Blood-brain barrier transport of drug-loaded nanoparticle: research advances

WANG Bin-yan, XIA Ai-xiao, CHEN Ping-ping, NI Ling, LIU Fu-he, LI Fan-zhu

(Department of Pharmaceutics, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

[Abstract] The blood-brain barrier (BBB) is the basic structure to maintain homeostasis of the central nervous system, which has protective effect on brain tissue, but prevents many drugs into the brain, resulting in the limited clinical application of these drugs. How to effectively deliver the drugs through BBB has become a key step. As a novel drug-loaded carrier, nanoparticle can carry drugs through the BBB and increase the drug concentration in the brain, so as to achieve brain targeted drug delivery. This article briefly reviews recent research advances in drug-loaded nanoparticle and the mechanism of penetrating through BBB into brain tissue.

[Key words] nanoparticle; blood-brain barrier; central nervous system agents; drug carrier

血脑屏障的存在对脑组织形成有效保护,避免有害物质(如毒素和病毒等)的侵害,但也阻碍许多治疗药物进入脑部病灶区,如抗癌药、抗生素和大分子物质(肽类)等。如何使药物有效透过血脑屏障进入脑内成为药物发挥治疗作用的关键环节。目前解决这一难题的方法有:制备前体药物、打开血脑屏障紧密结构或使用载体系统如抗体、脂质体、纳米粒等^[1-3]。纳米粒载体由一些多聚体颗粒制备而成,药物可通过吸附、包裹或共价结合等方式结合到纳米粒表面,形成载药纳米粒^[4]。递送至靶组织后,药物通过解吸、扩散以及纳米粒降解等机制释放。载药纳米粒经过表面修饰后,可避免网状内皮系统吞噬,使药物有效透过血脑屏障,提高药物的脑内浓度。本文就载药纳米粒及其透过血脑屏障机制的研究进展作一综述。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30772793, 30371781)

作者简介: 王斌艳,女,硕士研究生,研究方向:缓控释制剂, Tel: 0571-86613654, E-mail: wby0571@126.com

作者单位: 310053 杭州,浙江中医药大学药学院(王斌艳,夏爱晓,陈芊芊,倪玲,刘福和,李范珠)

通讯作者: 李范珠,男,教授,博士生导师,研究方向:药物的新剂型与新技术, Tel: 0571-86633030, E-mail: lifanzhu@zjtcn.net

1 概述

纳米粒是一类粒径为1~1000 nm的固体胶粒,主要由多种大分子组成,可以吸附、包裹或共价结合治疗药物。纳米粒制备过程中所使用的纳米材料、稳定剂和表面活性剂均可能影响血脑屏障对纳米粒的摄取、药物分布以及血浆中药物滞留时间。纳米粒载药方式主要为吸附和包裹。

纳米粒包括纳米颗粒和纳米胶囊两种,活性组分(药物、生物活性材料等)溶解、包裹于粒子内部,或者吸附于粒子表面。纳米粒在药物输送和介导基因转移方面具有独特优势:(1)无免疫原性。纳米粒由生物材料构成,不易引起机体免疫反应。(2)无遗传毒性。纳米粒载体与病毒载体不同,不易导致细胞转化。(3)缓释作用。可延长药物作用时间。(4)靶向作用。可靶向作用于肝、肺、脑等部位。(5)在保证药物作用的前提下,减少了给药剂量,从而减轻了药物的不良反应。(6)提高药物稳定性,利于储存。(7)保护转导基因不受机体血浆或组织细胞中各种补体和酶的破坏,利于目标基因转入靶细胞,更稳定地发挥作用。(8)有助于核苷酸转染细胞,并具有定位作用。(9)纳米粒本身具有抵抗或杀死某些病毒的作用。

2 透过血脑屏障的可能机制

Kreuter^[2]提出载药纳米粒透过血脑屏障的可能机制为:(1)脑血管内皮细胞可通过胞吞作用携带纳米粒,使药物扩散入脑;(2)吸附于脑毛细血管壁,延长药物在毛细血管壁的滞留时间并提高血管内外药物的浓度梯度,从而通过被动扩散促进药物通过血管内皮进入脑内;(3)纳米粒表面活性剂聚山梨酯-80能够抑制高效外排泵的作用,尤其是抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)的外排作用,从而延长药物活性;(4)使血脑屏障的紧密连接开放,从而使药物入脑;(5)通过跨膜方式透过血脑屏障并释放药物入脑;(6)纳米粒表面活性物质可提高血管内皮细胞膜脂质的溶解度,使膜流动性增加,提高血脑屏障对药物的通透性。这几种机制也可能联合发挥作用。

2.1 细胞胞吞作用

细胞胞吞作用是研究最多,也是载药纳米粒入脑最有可能的机制。它包括受体介导的胞吞作用(receptor-mediated endocytosis, RME)和吸附介导胞吞作用(adsorptive-mediated endocytosis, AME)。

2.1.1 受体介导的胞吞作用 利用聚山梨酯-80包裹标记的聚氰基丙烯酸正丁酯(polybutylcyanoacrylate, PBCA)纳米粒在血脑屏障的转运机制为上皮细胞的胞吞作用^[5]。经动脉内给药并利用透射电子显微镜和荧光显微镜定位,对¹⁴C标记的纳米粒在脑微血管上皮细胞中的分布进行研究,结果表明,未包裹的纳米粒留在血管中。聚山梨酯-80修饰的纳米粒在脑内可被吞噬抑制剂细胞松弛素B抑制,其胞吞过程与低密度脂蛋白(LDL)在血脑屏障处的胞吞过程相同,推断可能与脑毛细血管内皮细胞LDL受体介导的胞吞作用有关^[5]。LDL受体既能结合载脂蛋白(Apo)B,又能结合ApoE,纳米粒的摄取与ApoE密切相关。Kreuter等^[6]发现,给ApoE缺陷的Apo Etm1Unc小鼠注射载有六肽药物达拉根(dalargin)的PBCA纳米粒后,其镇痛效果显著降低,而给ApoE正常的小鼠分别注射包被或未包被聚山梨酯-80的载有达拉根的纳米粒后,前者镇痛效果显著高于后者,表明ApoE参与了载药PBCA纳米粒通过血脑屏障的转运调节。推测其作用过程为:纳米粒经包裹聚山梨酯-80后,血浆中ApoE吸附到纳米粒表面(ApoE通常只吸附于被表面活性剂包被的纳米粒),并与血脑屏障内皮细胞的LDL受体作用后,被脑内皮细胞识别和摄取,随后药物在内皮细胞中释放,并扩散至脑组织。Michaelis等^[7]和Kim等^[8]近几年先后研究证实了这个假说。

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,为纳米粒透过血脑屏障的一条新途径^[9]。此外,其他一些受体介导的胞吞作用,如胰岛素受体、叶酸受体及转铁蛋白受体等亦受关注^[10]。由于某些转运体在脑内皮细胞上也呈高表达,其本身可允许一些重要的营养物质进入脑内,维持脑中内环境稳定,故可通过这些转运体使靶向治疗药物入脑。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^[10],在其他纳米药物载体中也发现了类似机制^[11]。

2.1.2 吸附介导的胞吞作用 是利用载药纳米粒表面正电荷与血脑屏障膜上的阴离子静电作用,诱导吸附介导的胞吞作用,递送药物入脑。目前研究较多的是牛血清白蛋白离子化白蛋白(cationized bovine serum albumin, CBSA)介导的载药纳米粒的脑内转运。Lu等^[12,13]研究表明,CBSA纳米粒穿透血脑屏障的能力比未经阳离子化的BSA纳米粒提高了8倍左右,且对脑血管内皮细胞毒性甚小,同时也发现载盐酸阿柔比星的CBSA纳米粒亦具有治疗脑胶质瘤的潜力,证实CBSA纳米粒用于脑内靶向递释系统具有一定的应用前景。

2.2 被动扩散

药物能否通过被动扩散透过血脑屏障,主要取决于药物的脂溶性、表面电荷、相对分子质量以及在血脑屏障两侧形成的药物浓度梯度等。对于自由状态下就可被动扩散通过血脑屏障的药物,载药纳米粒可能改善其脑内分布。Schroeder等^[14]证实,作为药物载体,纳米粒能显著提高药物通过被动扩散透过血脑屏障的能力。研究表明,采用右旋糖酐-70和聚山梨酯-80作为表面活性剂,将阿米替林吸附于PBCA纳米粒上,使该药的脑内浓度提高了10倍,推测载药纳米粒首先提高局部血浆中药物浓度,在血脑屏障处形成较高浓度梯度,然后药物经过被动扩散入脑。此外,聚合物纳米粒的降解产物也能促进血脑屏障内皮细胞对纳米粒的摄取,使药物更容易通过被动扩散透过血脑屏障。

2.3 外排泵抑制作用

脑毛细血管内皮细胞膜上的P-gp具有ATP依赖性药物外排泵功能,该系统是导致肿瘤化疗过程中产生多药耐药的主要原因。研究表明^[15],聚山梨酯-80包裹的纳米粒能够抑制脑毛细血管内皮细胞膜的P-gp,使药物顺利入脑。但是单纯在药物溶液中加入聚山梨酯-80并不能提高药物的脑靶向效果。Batrakova等^[16]对载紫杉醇纳米粒的研究发现,其具

有抑制 P-gp 的作用,从而提高了药物在脑肿瘤中的浓度。

2.4 开放血脑屏障细胞间的紧密连接

Olivier 等^[17]建立了体外血脑屏障模型,研究聚山梨酯-80 修饰的 PBCA 纳米粒透过血脑屏障的机制,发现一定浓度的 PBCA 纳米粒能破坏血脑屏障,产生快速的镇痛作用,其机制可能是由于细胞间紧密连接的部分开放,从而使载药 PBCA 纳米粒快速入脑;同时对大鼠进行载达拉根 PBCA 纳米粒的体内实验,结果表明,给药后大鼠的运动活性有所降低,因此推测聚山梨酯-80 修饰的 PBCA 纳米粒具有血脑屏障毒性,可能是通过破坏血脑屏障而实现其脑靶向机制。

3 结语

目前对载药纳米粒透过血脑屏障的研究揭示了一些可能的入脑机制,为中枢神经系统疾病的新药开发提供了一些新的思路,但也存在一些问题亟待解决,如纳米粒具有细胞毒性^[18]、载药纳米粒通过血脑屏障后药物释放的速度不易控制^[19];也可能存在一种或多种机制的协同作用等,有待进一步研究证实。

纳米粒作为脑内药物传递的载体具有应用价值,不仅能提高药物脑内浓度,而且能延长药物脑内滞留时间。相信随着对载药纳米粒透过血脑屏障机制的不断深入研究,将有助于中枢神经系统药物疗效的改善。

【参考文献】

- [1] Kreuter J, Alyautolin 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.
- [2] Kreuter J. Nanoparticle systems for brain delivery of drugs [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47: 65 - 81.
- [3] Kreuter J. Transport of drugs across the blood-brain barrier by nanoparticles [J]. *Curr Med Chem CNS Agents*, 2002, 2 (3): 241 - 249.
- [4] Kreuter J, Swarbrick JC, et al. Encyclopedia of pharmaceutical technology [M]. Third Edition-6 Volume Set (Print). Dekker, New York; Marcel, 1994: 165 - 190.
- [5] Sun W, Xie C, Wang H, et al. Specific role of polysorbate-80-coated on the targeting of nanoparticles to the brain [J]. *Biomaterials*, 2004, 25 (15): 3065 - 3071.
- [6] Kreuter J, Shamenkov D, Petrov V, et al. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier [J]. *J Drug Target*, 2002, 10 (4): 317 - 325.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Beduneau A, Saulnier P, Benoit JP. Active targeting of brain tumors using nanocarriers [J]. *Biomaterials*, 2007, 28 (33): 4947 - 4967.
- [11] Vinogradov SV, Batrakova EV, Kabanov AV. Nanogels for oligonucleotide delivery to the brain [J]. *Bioconj Chem*, 2004, 15 (1): 50 - 60.
- [12] Lu W, Tan YZ, Hu KL, 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.
- [13] 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.
- [14] Schroeder U, Sommerfeld P, Ulrich S, et al. Nanoparticle technology for delivery of drugs across the blood-brain barrier [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 87 (11): 1305 - 1307.
- [15] Koziazi JM, Lockman PR, Allen DD, et al. Paclitaxel nanoparticles for the potential treatment of brain tumors [J]. *J Controlled Release*, 2004, 99 (2): 259 - 269.
- [16] Batrakova EV, Li S, Vinogradov SV, et al. Mechanism of pluronic effect on p-glycoprotein efflux system in blood-brain barrier: contributions of energy depletion and membrane fluidization [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299 (2): 483 - 493.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] 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 glioma model [J]. *J Microencapsul*, 2006, 23 (5): 582 - 592.

(收稿日期:2009-09-01 修回日期:2009-12-14)