

基于铁死亡致病机制的抗阿尔茨海默病 纳米药物递送系统研究进展

苏海莹, 王钰琨, 李维松, 周建平*, 程皓**

(多靶标天然药物全国重点实验室, 中国药科大学药学院药剂系, 南京 210009)

摘要 铁死亡是一种铁依赖性脂质过氧化和活性氧过度积累诱发的程序性细胞死亡方式, 被证明是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 进展过程中神经元死亡的关键病理机制, 形成 AD 致病“铁死亡假说”。近年, 基于铁死亡致病机制的 AD 治疗研究主要为脑内铁代谢和微环境氧化还原失衡调控, 但血脑屏障及脑内复杂病理环境限制了药物脑内转运、分布及治疗效果, 对药物递送技术提出了新要求。本综述在阐述细胞铁死亡过程及其调控机制的基础上, 探讨了铁过载和氧化还原失衡与神经元丢失及 AD 进展的相关性, 并基于铁过载和氧化还原失衡综述了抗 AD 纳米药物递送系统研究进展, 为 AD 治疗和新药研发提供新思路。

关键词 阿尔茨海默病; 神经元铁死亡; 纳米药物递送系统; 铁稳态调控; 氧化还原调控

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0613-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024040702

引用本文 苏海莹, 王钰琨, 李维松, 等. 基于铁死亡致病机制的抗阿尔茨海默病纳米药物递送系统研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 613 – 623.

Cite this article as: SU Haiying, WANG Yukun, LI Weisong, *et al.* Advances in anti-Alzheimer's disease nano drug delivery system based on pathogenic mechanism of ferroptosis[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 613 – 623.

Advances in anti-Alzheimer's disease nano drug delivery system based on pathogenic mechanism of ferroptosis

SU Haiying, WANG Yukun, LI Weisong, ZHOU Jianping*, CHENG Hao**

State Key Laboratory of Natural Medicines, Department of Pharmaceutics, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Ferroptosis, a programmed cell death induced by iron-dependent lipid peroxidation and excessive accumulation of reactive oxygen species, is a key pathological mechanism of neuronal death during the progression of Alzheimer's disease (AD), contributing to the formation of “Ferroptosis Hypothesis” for AD pathogenesis. In recent years, there has been extensive research on therapeutic strategies for AD based on the pathogenic mechanism of ferroptosis, focusing primarily on the dysregulation of brain iron metabolism and redox regulation in microenvironment. However, presence of blood-brain barrier and intricate pathological environment within brain impose limitations on intracranial drug transportation, distribution and therapeutic efficacy, thereby necessitating advancements in drug delivery technology. Based on description of ferroptosis process and its regulatory mechanisms, this review explores the association between iron overload and redox imbalance with neuronal loss and AD development, and additionally, summarizes the advancements in nano drug delivery systems targeting iron overload and redox imbalance for potential anti-AD treatments, so as to offer some novel perspectives for AD treatment and drug development.

Key words Alzheimer's disease; neuronal ferroptosis; nano drug delivery system; iron homeostasis regulation; redox regulation

收稿日期 2024-04-07 通信作者 *Tel: 025-83271102 E-mail: zhoujianp60@163.com

**Tel: 15298357876 E-mail: chenghaocloud@163.com

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82404565); 中国博士后科学基金项目 (2023M733892)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82404565); and China Postdoctoral Science Foundation (2023M733892)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种起病隐匿的神经系统退行性疾病,患病率和病死率逐年攀升且呈年轻化趋势。据统计,我国 AD 患者占全球患者总量的 1/4,社会经济负担日益加重,AD 已成为严重危害我国人民健康的重大社会问题^[1]。神经元损伤与丢失是 AD 治疗中的关键问题,且阐明神经元死亡机制是探究 AD 治疗方案的重点。依托近年基因组学、CRISPR 基因编辑技术、诱导多能干细胞(iPSC)等技术平台的发展,对正常生理和 AD 病理下神经元开展全基因组筛选,发现铁死亡关键调节因子谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4, GPX4)及其合成通路相关基因表达水平是 AD 病灶神经元存活的关键。此外,AD 退变病区的铁蓄积也是铁死亡的重要病理特征之一。Ayton 等^[2]首次提出了 AD 的“铁死亡假说”,指出铁死亡是 AD 发病的重要机制。铁死亡是一种铁依赖性且区别于细胞凋亡、细胞坏死、细胞自噬的新型细胞程序性死亡方式,其特征在于铁依赖性脂质过氧化,最终导致氧化应激和细胞死亡。研究表明,抑制神经元铁死亡可有效改善 AD 患者认知功能障碍症状及神经元进行性丢失。因此,基于铁死亡致病机制抗 AD 途径为 AD 治疗提供了新思路。

铁死亡的核心是铁代谢紊乱和氧化还原稳态失衡。脑内铁代谢稳态对维持大脑正常生理功能至关重要,铁参与髓鞘形成、神经递质合成等重要生理过程,其进出受到转铁蛋白结合铁途径、非转铁蛋白结合铁途径和膜铁转运蛋白 1(ferroportin-1, FPN1)外排途径等多种分子机制的严格控制。神经元内铁有两种存在形式,游离二价铁在神经元细胞质中参与代谢,同时部分铁以无毒三价铁形式储存在铁蛋白中。当神经元内铁含量低时,铁蛋白被溶酶体降解释放游离铁,以满足神经元的铁代谢需求;而当神经元内铁含量过高时,则可通过铁转运蛋白 FPN1 将多余铁排出胞外。AD 病理环境下,神经元铁吸收增加,铁外排受阻,最终导致铁代谢失衡,病理表现为 AD 患者大脑海马、皮质叶和基底神经节区域铁含量升高。AD 病灶铁蓄积促进 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)斑块和磷酸化

Tau 蛋白形成神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT)的错误折叠过程,而 Tau 蛋白的过度磷酸化和聚集反过来抑制铁外排导致铁的进一步蓄积,形成 AD 致病恶性循环^[3]。

维持氧化还原稳态是保持神经元正常生理功能的关键。然而,AD 患者神经元内过量铁引发芬顿反应产生大量活性氧(reactive oxygen species, ROS),导致胞内微环境氧化还原平衡失调,促进生物膜中多不饱和脂肪酸(PUFA)结构过氧化,进而诱发铁死亡。神经元内存在天然抗氧化系统,如 GPX4 可利用谷胱甘肽(glutathione, GSH)将有毒的脂质过氧化物转化为无毒的脂质醇,抵抗神经元铁死亡。在 AD 病灶中,突变型早老素会显著抑制 GPX4 表达;同时,病灶 A β 沉积也会导致神经元内 GSH 含量降低,降低 GPX4 介导脂质过氧化物还原能力,加剧氧化应激与神经元铁死亡,最终造成神经元进行性丢失及海马退行性病变^[4]。因此,本文重点围绕重塑铁代谢稳态与氧化还原稳态两个方面对基于铁死亡致病机制的抗 AD 纳米药物递送系统展开综述。

1 铁代谢失衡调控的纳米药物递送系统

重塑脑内铁代谢失衡是抑制神经元铁死亡、延缓或逆转 AD 病程的有效策略。目前,调控铁代谢失衡的主要措施包括铁螯合剂清除蓄积铁和逆转脑内铁转运。其中,铁螯合剂去铁酮治疗 AD 已完成临床 II 期试验,有效降低了 AD 患者脑内铁水平,并改善患者认知功能;调控铁调素等铁转运关键分子,可抑制铁的跨血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)脑内转运,并促进神经元内蓄积铁外排,有效逆转神经元铁死亡。但以上策略的疗效及安全性受到药物脑内分布效率的限制,亟须开发增效减毒的纳米药物递送系统。

1.1 铁螯合纳米药物递送系统

络合作用是缓解神经元及脑内微环境铁蓄积的直接策略。铁螯合剂将脑内过量的铁转化为螯合物,降低游离铁水平;产生的铁螯合物结构稳定,具有良好化学及生物惰性,可以有效阻断芬顿反应等毒性反应的发生。铁螯合剂虽能通过抑制神经

元铁死亡有效改善 AD 患者认知行为表现和减缓神经退行性病变进程,但其不良反应和低 BBB 通过率等问题限制了临床应用。例如, FDA 批准的六齿铁螯合剂去铁胺(deferoxamine, DFO)具有强亲水性,不易透过 BBB,生物利用度低,临床用药需通过长期皮下/肌肉大剂量给药维持其稳定疗效,但长期用药会诱发外周铁过度清除,导致视力障碍等不良反应。为此,开发脑靶向给药系统有望提高药物疗效,并减少药物不良反应发生。

1.1.1 铁螯合剂跨 BBB 给药系统 BBB 作为机体重要生理屏障,主要由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞和周细胞共同构成,其选择透过性能够防止有害物质进入大脑,维持大脑内环境

稳态,但也阻碍了铁螯合剂等治疗药物的脑内递送。研究发现,将铁螯合剂与纳米颗粒共价偶联构建螯合剂-纳米颗粒系统,可吸附载脂蛋白,通过低密度脂蛋白受体介导的转胞吞作用跨越 BBB,实现脑内高效递送。此外,铁螯合剂与纳米粒的结合可有效促进铁螯合复合物外排,保证了 AD 治疗的安全性和有效性。例如,羧酸官能化聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒与 1-环己基-2-吗啉基乙磺二甲胺甲基对甲苯磺酸盐(CMC)在 2-(*N*-吗啉基)乙烷磺酸(MES)缓冲溶液在室温下活化羧基,与 2-甲基-*N*-(2'-氨基乙基)-3-羟基-4-吡啶酮(MAEHP)偶联形成复合物 Nano-N2PY(图 1-A)。该复合物在循环系统中与载脂蛋白结合形成复合物,利用低密

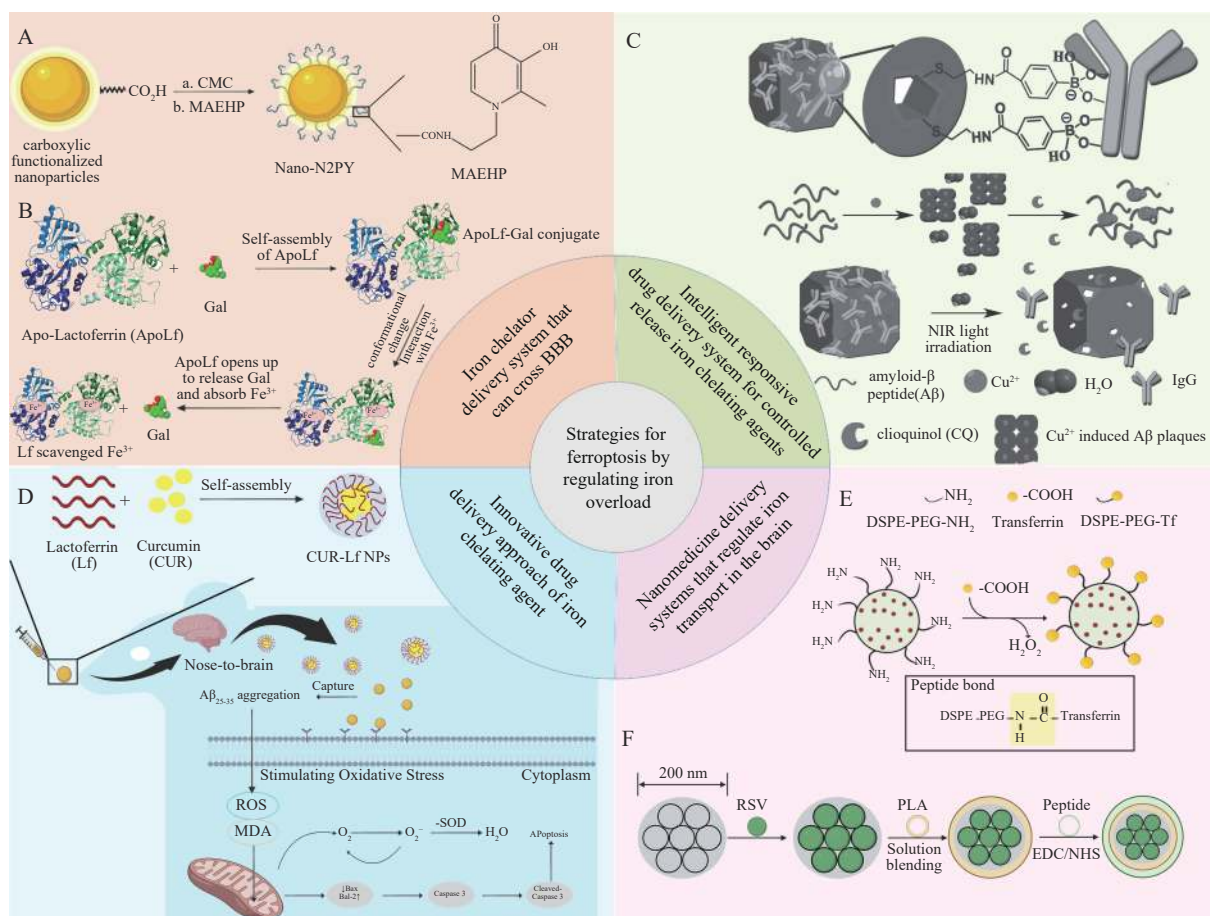


Figure 1 Anti-ferroptosis strategies by alleviating iron overload

A: Synthesis of PLGA nanoparticle-chelator conjugate (Nano-N2PY)^[5]; B: Schematic diagram of Lactoferrin-galantamine (Lf-Gal) nanoparticle fabrication, and corresponding Gal release upon iron absorption^[8]; C: Structure illustration of IgG capped gold nanocage (AuNC-IgG) and photothermal-responsive H₂O₂-fueled release of guest molecules clioquinol (CQ) from AuNC-IgG^[9]; D: Schematic illustration of curcumin-lactoferrin nanoparticles (CUR-LF NPs) preparation, and neuroprotection mechanism of CUR-LF NPs via intranasal administration^[10]; E: Fabrication of transferrin-functionalization of nanoparticle^[14]; F: Resveratrol (RSV) loaded mesoporous silica nanoparticle with Ac-[cMPRLRG]c-NH₂ peptide modification on surface^[15]

度脂蛋白受体介导的转胞吞作用穿越 BBB 将铁螯合剂递送至脑内。螯合脑内过量的铁, 阻断神经元铁死亡, 并有效抑制 A β 聚集, 保护神经元细胞免受 A β 相关的神经毒性, 缓解症状的同时延缓 AD 病程^[5]。

抗体偶联策略是临床上将抗体与药物分子共价连接起来的靶向递药技术。受此启发, 将铁螯合剂与 BBB 上高表达转运受体的配体相偶联形成复合物, 通过受体介导将铁螯合剂递送入脑, 是提高铁螯合剂脑内递送效率的有效策略。乳铁蛋白受体在 BBB 和神经元表面均呈高表达, 采用其天然配体乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)与药物偶联, 所得复合物通过受体介导的转胞吞作用跨越 BBB, 并进一步高效靶向神经元^[6]。如将铁螯合剂地拉罗司与 Lf 共价偶联形成复合物^[7], 显著提高了地拉罗司的 BBB 透过率, 显著降低脑内铁水平, 抑制神经元铁死亡, 改善认知障碍。Lf 除了作为靶向神经元的有效配体, 还是一种对铁具有很强亲和力的糖蛋白, 参与铁运输并调节铁稳态。利用 Lf 的铁结合能力可有效降低 AD 患者脑内铁过载, 抵抗 AD 患者脑内神经元铁死亡。Akilo 等^[8]提出了一种将 Lf 与 AD 治疗药物加兰他敏(Gal)联用的 AD 治疗策略(图 1-B)。未与铁结合的 Lf 可通过自组装将 Gal 分子封装在蛋白空腔内形成纳米复合物, 当复合物转运至 AD 患者大脑中, Lf 与高水平的游离铁相互作用而发生构象转变, 释放空腔中包封的 Gal, 提高乙酰胆碱神经递质浓度, 缓解认知障碍症状; 同时, Lf 与铁快速结合清除脑内过载的铁, 抑制神经元铁死亡。该策略实现了“神经保护-递质治疗”的协同作用, 在缓解认知障碍症状的同时有效保护神经元, 避免神经元丢失, 延缓 AD 疾病进程。

1.1.2 智能响应控释铁螯合剂给药系统纳米颗粒

铁螯合剂递送技术和共价偶联策略虽能提高铁螯合剂的脑内递送效率, 但铁螯合剂暴露在外, 对循环系统中铁具有一定的螯合清除作用, 难以避免破坏外周铁稳态。因此, 将铁螯合剂包封于纳米载体内部, 并引入智能响应控释载体结构设计, 在提高铁螯合剂的靶向性和生物利用度的同时也提高了铁螯合剂治疗安全性。Shi 等^[9]利用芳基硼酸酯具有热敏性和氧化还原性双重响应特性, 以金纳米笼(AuNC)为基材开发了新型双响应笼状金属螯合剂递释系统(图 1-C), 以实现铁螯合剂的病灶有效

控释, 提高铁螯合剂的用药安全性。该系统将 2-氨基乙硫醇接枝到 AuNC 表面制备成氨基官能化 AuNC(AuNC-NH₂), 将苯硼酸与 AuNC-NH₂ 缩合, 得到苯硼酸官能化的 AuNC(AuNC-PBA)。AuNC 内部中空、表面多孔并具有近红外区域(NIR)可调的局部表面等离子体共振吸收, 可将近红外光高效转化为热量。在近红外辐射条件下, AuNC 的光热效应与芳基硼酸酯的氧化还原响应协同作用, 实现药物的有效控释, 显著抑制了 A β 聚集体的形成, 降低神经元 ROS 蓄积, 避免神经元铁死亡; 同时可以维护外周铁稳态, 保证铁螯合剂递送的安全性。

1.1.3 铁螯合剂创新给药途径 除了经血液跨越 BBB 给药途径外, BBB 旁路给药途径(如鼻腔给药、经内耳给药等)则可以绕过 BBB 和血脊液屏障, 实现药物高效递送入脑。其中鼻腔给药经过嗅神经通路直接到达脑部, 有效避免铁螯合剂对于外周铁水平的影响, 提高铁螯合剂的生物利用度与安全性。采用脱溶剂法将姜黄素(CUR)包封于 Lf 的疏水空腔中构建 CUR-Lf 纳米颗粒(CUR-Lf NPs)(图 1-D)^[10]。该纳米递药系统经鼻腔给药后可经过嗅神经等“鼻→脑”通路快速、高效入脑, 并由 Lf 受体介导被神经元高效摄取; 释药后 Lf 高效结合细胞内的游离铁, 降低铁蓄积水平, 避免神经元发生铁死亡; 并与 CUR 介导抗脂质过氧化及抗凋亡作用协同发挥神经元保护功能。鼻腔给药是实现脑内高效药物递送的创新给药途径, 其绕过 BBB 提高药物脑内富集效率, 显著延长了 CUR-Lf NPs 的脑内消除半衰期, 提高其生物利用度, 并且通过螯合脑内铁和降低脑内脂质过氧化双重作用抵抗铁死亡保护神经元。

1.2 调节脑内铁转运纳米药物递送系统

在 AD 患者病灶脑区, 铁含量异常升高的关键原因在于, BBB 上的铁转运蛋白上调, 导致大脑铁摄取增加, 同时脑内唯一的铁外排蛋白 FPN1 外排能力减弱, 进而导致脑内铁代谢失衡, 造成脑内铁蓄积。脑内过量的铁继而引发芬顿反应, 导致氧化应激诱发神经元的铁死亡。铁调素作为铁代谢的关键负性调节剂, 可以抑制 BBB 和神经元中铁转运蛋白的表达, 从而减少脑内铁摄取^[11]。研究表明, 铁调素可以通过调节 BBB 铁转运蛋白防止大脑中的铁过载, 进而抵抗神经元铁死亡以治疗 AD。在 APP/PS1 模型小鼠中过表达的铁调素显著降低了

大脑皮层和海马体脑区的神经元内铁蓄积水平,抑制了神经元铁死亡,且与对照组相比,铁调素过表达小鼠脑内的皮质神经元和海马体神经元存活率均有所上升^[12]。该研究表明过表达铁调素是降低脑内铁过载,防止脑内神经元丢失以逆转 AD 病程的有效策略。

除基因水平干预手段外,小分子药物如多酚类药物等也被证明可上调铁调素水平,缓解脑内铁蓄积。槲皮素(QU)和白藜芦醇(RSV)等可通过核因子 2 相关的红系因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)通路上调铁调素水平^[13],但 QU 和 RSV 等小分子药物的稳定性和脑内分布效率不高,限制了其临床应用。内源性受体转运途径可以提高小分子药物的生物利用度,将小分子药物包裹进转铁蛋白等配体修饰的纳米粒中,通过配体-受体结合途径实现受体介导的脑内高效递药。Pinheiro 等^[14]将脂质纳米粒与转铁蛋白偶联开发出负载 QU 的转铁蛋白官能化脂质纳米颗粒(图 1-E),在纳米颗粒表面用转铁蛋白进行修饰形成转铁蛋白官能化的纳米颗粒,可以提高 QU 的生物利用度和脑内选择性递送效率。实验结果表明,该脂质纳米颗粒可以有效提高 QU 的稳定性,并且具有高 BBB 透过率,上调脑内铁调素水平,减少神经元内铁摄取,同时降低了神经元内脂质过氧化物的累积,逆转神经元铁死亡,进而有效延缓 AD 病程。与之类似,针对 BBB 上高表达的 LDLR 设计的配体多肽 Ac-[cMPRLRGC]c-NH₂ 被用于 RSV 的脑内递送。LDLR 配体多肽修饰介孔二氧化硅纳米颗粒可高效负载 RSV(图 1-F),经静脉给药后通过受体介导的转胞吞作用主动跨越 BBB,在 AD 病灶微环境 ROS 刺激下快速释放 RSV,上调铁调素水平,减少神经元内铁摄取,同时抵抗神经元内发生脂质过氧化,具有高效抗神经元铁死亡的 AD 治疗潜力^[15]。

2 微环境氧化还原调控的纳米药物递送系统

在 AD 病理条件下,脑内过量的铁会引发 ROS 蓄积和脂质过氧化,导致氧化还原稳态失衡。内源抗氧化系统具有修复微环境氧化还原稳态的潜能。调控氨基酸代谢和线粒体代谢可以作为抗氧化系统的主要调节通路,减少 ROS 累积和脂质氧化的发生。目前已发现通过调控氧化还原稳态调节铁死亡的通路为氨基酸代谢相关通路、线粒体

代谢相关通路和细胞核内转录调控通路^[16](图 2)。作为细胞内最重要的铁死亡调控通路, System Xc⁻/GSH/GPX4 通路与细胞内氨基酸代谢相关,其调控机制为谷氨酸和胱氨酸通过 System Xc⁻等量交换,胱氨酸在细胞内转化为半胱氨酸生成 GSH, GPX4 依赖于 GSH 将脂质过氧化物还原为脂质醇,减少细胞内脂质过氧化。线粒体代谢相关的通路包括 FSP1/CoQ₁₀ 通路、GCH1/DHFR/BH4 通路和 DHODH/CoQ 通路。其中 FSP1/CoQ₁₀ 通路与 DHODH/CoQ 通路均依赖于辅酶 Q(CoQ),通过将线粒体内膜上的 CoQ 还原为 CoQH₂ 逆转线粒体代谢功能障碍。与上述两种通路不同, GCH1/DHFR/BH4 通路是依赖于四氢生物蝶呤(BH4)的自由基清除功能在细胞内发挥抗氧化作用。BH4 氧化态和还原态之间的相互转化由 GTP 环化水解酶-1(GCH1)和二氢叶酸还原酶(DHFR)控制。GCH1 通过产生亲脂性抗氧化剂 BH4 防止脂质过氧化,选择性阻止 PUFA-PL 耗竭诱导的膜脂重构。DHFR 是 BH4 再生的必需酶,其抑制可能与 GPX4 抑制剂协同诱导铁死亡。Nrf2 是直接参与抗氧化反应元件(ARE)结合的主要核转录因子,基于 Nrf2 的 p62/Keap1/Nrf2 通路在氧化损伤条件下, p62 阻止 Keap1-CUL3-RBX1 E3 泛素连接酶复合体中 Nrf2 的降解, Nrf2 发生核转位,启动多种细胞保护基因的转录以抵抗铁死亡。

综上所述,基于细胞内氧化还原稳态调控通路,设计开发的重建氧化还原平衡以抵抗神经元铁死亡的 AD 治疗策略主要有:(1)抗脂质过氧化;(2)调控氨基酸代谢;(3)调控线粒体代谢(图 3)。

2.1 脂质抗氧化剂纳米递送系统

在 AD 病灶中,过量脂质过氧化物累积是神经元铁死亡的直接诱因。在被氧化的脂质中,疏水尾部为 PUFA 的磷脂尤为关键。PUFA 容易发生自由基链式反应,产生大量脂质过氧化物。抗氧化剂既可以中和自由基,阻止自由基链式反应的发生,减少脂质过氧化物累积,也可以作用于 ROS,减少 ROS 诱导的脂质过氧化,抵抗铁死亡。维生素 E 作为人体细胞膜中必需的抗氧化剂,可有效阻止自由基的传播,从而保护细胞膜,并减少各种有害的氧化产物。将维生素 E 与其他抗氧化剂联用进行鼻内递送是协同抗脂质氧化治疗 AD 的有效策略。以维生素 E 作为油相形成载药纳米乳液降低了维

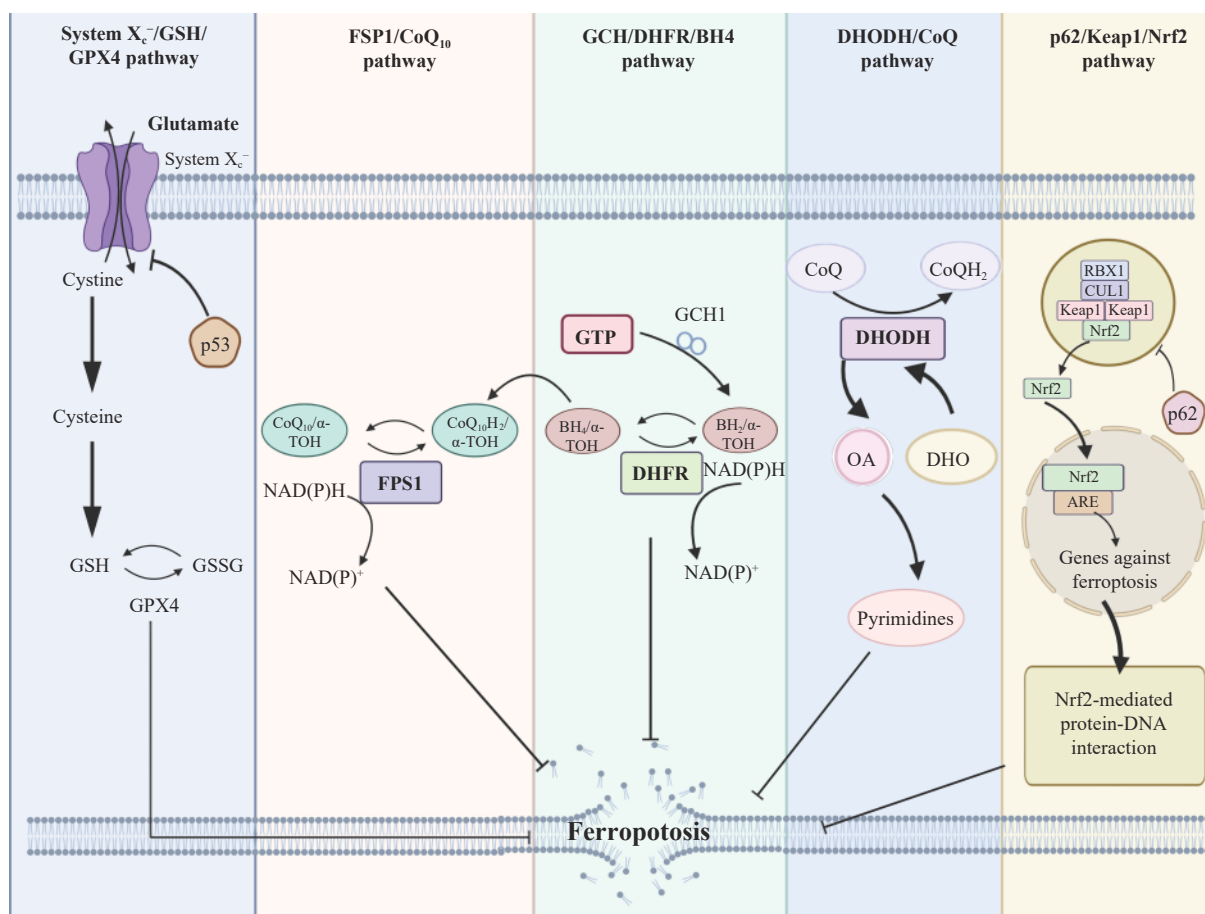


Figure 2 Multiple pathways inhibit ferroptosis by resisting oxidative distress and inhibiting lipid peroxidation, including System Xc-/GSH/GPX4 pathway, FSP1/CoQ₁₀ pathway, GCH/DHFR/BH₄ pathway, DHODH/CoQ pathway, and p62/Keap1/Nrf2 pathway (Created with BioRender.com)

生素 E 单独用药的潜在毒性, 并且通过鼻腔给药可成功跨越 BBB 实现高效脑内递送(图 3-A)^[17]。此外, 研究人员将维生素 E 衍生物生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)与聚酰胺-胺(PAMAM)树形分子通过碳二亚胺反应偶联, 并负载胡椒碱(PIP), 构建 PIP-TPGS-PAMAM 递药系统^[18]。TPGS 作为维生素 E 的衍生物可以清除自由基, 抵抗 ROS 诱导的脂质过氧化反应, 保护细胞免受 A β 毒性影响; 同时表面修饰 TPGS 可显著改善纳米载体穿越 BBB 的能力, 提高了药物的脑组织分布效率。实验结果表明, PIP-TPGS-PAMAM 显著降低了小鼠海马体中神经元丢失, 并有效减少 A β ₁₋₄₂ 的含量, 具有减轻 AD 引起的认知功能障碍的治疗活性。

天然植物中提取的抗氧化剂, 也可以有效地减少脂质过氧化的发生。QU 作为天然提取的类黄酮, 可通过调节 Nrf2 的表达水平, 促进细胞内抗氧化酶的合成和释放, 降低细胞内 ROS 水平, 减少脂质过氧化; 此外, QU 还可抑制 A β 的沉积。但是由

于稳定性差和溶解度低, QU 生物利用度不高。采用缬氨酸改性的聚合物纳米载体共同递送 QU 和胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀(RIV)剂构建 RIV/QU-NCs@VLCS 给药系统, 缬氨酸与 BBB 表面高表达的大型中性氨基酸转运蛋白 1(LAT1)相结合通过转胞吞作用将该纳米载体递送入脑, 同时该纳米载体表面修饰的壳聚糖同时可以打开 BBB 的紧密连接, 提高载体跨越 BBB 效率。抗氧化剂与胆碱酯酶抑制剂的联用, 有效抑制了神经元内的氧化应激, 减少了脂质过氧化物的累积, 抵抗神经元铁死亡的发生。实验结果表明, RIV/QU-NCs@VLCS 给药系统有效缓解了神经元脂质过氧化, 改善了 AD 模型小鼠的认知能力^[19]。黄芩素(baicalein, Ba)与 QU 类似, 也是良好的抗氧化剂可以减少脂质过氧化物的累积, 采用中性电荷纳米脂质体(NLP)装载黄芩素构建 NLP-Ba 纳米递药系统, 可促进黄芩素内化至细胞内(图 3-B), 高效清除神经变性过程中产生的自由基, 减少脂质过氧化, 逆转神经元铁死亡, 增强

黄芩素治疗 AD 的疗效,同时表现出良好的生物相容性^[20]。

2.2 氨基酸代谢调控脂质过氧化的纳米药物递送系统

氨基酸代谢调控铁死亡的核心是 System X_c⁻和 GPX4 参与的 GSH 合成和利用。GSH 在 GSH 合成酶和谷氨酸半胱氨酸连接酶的催化下由通过 System X_c⁻交换的半胱氨酸、甘氨酸和谷氨酸合成,GPX4 依赖于 GSH 清除细胞中存在的过氧化物,在减少脂质过氧化反应和抗氧化应激方面具有显著的效果。在 AD 病灶中,GSH 耗竭增加细胞中有毒脂质过氧化物的蓄积,同时 GPX4 水平下降导致脂质过氧化物还原能力减弱,引发体内氨基酸代谢失衡,脂质过氧化物积聚,氧化损伤增加,诱导神经元铁死亡。因此,基于改善氨基酸代谢调控脂质过氧化的策略主要为逆转 GSH 耗竭和提高 GPX4 水平。

2.2.1 逆转 GSH 耗竭调控脂质过氧化的纳米药物递送系统

AD 病理过程中,大脑中脂质过氧化物的水平显著升高,机体还原系统过度利用 GSH,造成 GSH 耗竭,无法进一步清除脂质过氧化物,其过量蓄积进而引发神经元铁死亡;此外,GSH 耗竭神经元产生晚期糖基化终末产物(AGEs)诱导磷酸化 Tau 蛋白和 A β 寡聚体的糖基化,从而加剧磷酸化 Tau 蛋白和 A β 的毒性,同时 GSH 耗竭产生的丙烯醛也具有神经毒性,参与 AD 病理过程^[21]。因此,上调脑内 GSH 水平也具有抑制铁死亡治疗 AD 的潜力。Paka 等^[22]利用巯基-马来酰亚胺点击反应合成了负载 CUR 的 GSH 功能化 PLGA 纳米颗粒(GSH-NPs-CUR),实现 GSH 和 CUR 共递送。同时,GSH 还是 BBB 上兴奋性氨基酸转运蛋白 EAAC1 的天然配体,因此,GSH 偶联在纳米颗粒表面可以协助递送系统跨越 BBB,提高药物脑内分布效率;并且其介导的内吞过程可绕过溶酶体途径,避免药物被降解破坏。因此,GSH-NPs-CUR 可以改善 CUR 的 BBB 透过率,增强神经元对于 CUR 的摄取率,提高其生物利用度。体内外实验结果表明,GSH-NPs-CUR 给药系统通过逆转 GSH 耗竭,促进脂质过氧化物清除,有效抑制了神经元铁死亡,具有良好的抗 AD 疗效。

虽然直接补充 GSH 是逆转 GSH 耗竭最快速有效的途径,但是 GSH 稳定性差,具有较高的酶降解速率,降低了其生物利用度,限制了 GSH 的临床

应用。*N*-乙酰半胱氨酸(NAC)是 GSH 的前体化合物,其稳定性好且易被机体吸收进入细胞内,可上调脑内 GSH 水平,缓解 AD 模型动物的空间记忆功能障碍和突触可塑性障碍,被广泛认为是治疗 AD 等神经退行性疾病的潜在药物^[23]。Kulkarni 等^[24]开发了一种 AD 治疗药物卡巴拉汀(RIV)与 NAC 经鼻联合给药的递送策略(图 3-C),采用类脂囊泡共载 RIV 和 NAC,载药类脂囊泡进入鼻腔后可以延长药物鼻内滞留时间,促进药物持续吸收;且类脂囊泡中的表面活性剂可促进鼻黏膜紧密连接可逆开放,增加药物渗透,显著提高药物的脑内分布,脑内药物浓度是静脉注射给药的 12 倍。该共载 RIV 和 NAC 类脂囊泡给药系统通过高效抑制胆碱酯酶缓解 AD 认知障碍症状,并联合 NAC 有效阻断神经元铁死亡以延缓 AD 病程。

2.2.2 提高 GPX4 水平调控脂质过氧化的纳米药物递送系统

GPX4 在氨基酸代谢中发挥着重要作用,利用 GSH 将有毒的脂质过氧化物转化为无毒的脂质醇,减少脂质过氧化物蓄积,抵抗神经元铁死亡的发生。含硒化合物和萜类化合物等小分子化合物被证明可有效诱导 GPX4 水平上调,抑制神经元铁死亡,减轻认知障碍。但这些小分子药物由于体内易降解,半衰期短,BBB 透过率较低等原因导致临床转化和应用受限。纳米递药技术可有效克服小分子药物成药难题,并提高抗 AD 疗效^[25]。

人体微量元素硒可通过激活转录因子 TFAP2c 和 Sp1 促进 GPX4 的转录,上调 GPX4 表达水平。因此,提高脑内硒元素水平可通过上调 GPX4 降低脂质过氧化物蓄积抑制神经元铁死亡^[26]。一项治疗 AD 的临床试验发现,口服硒酸钠可有效补充脑硒水平,减少脑内脂质过氧化,延缓 AD 病程发展^[27],证明了硒元素用于 AD 抗铁死亡治疗的安全性与可行性。将硒元素与抗氧化剂联用是进一步提升抗神经元铁死亡疗效的有效策略。采用聚山梨酯 80(P80)与亚硒酸钠及抗氧化剂 QU 自组装成 P80-QU@Se 纳米递药系统,利用 P80 可逆打开 BBB 紧密连接的活性,促进 P80-QU@Se 纳米递药系统脑内富集,并被神经元高效摄取。该递药系统显著降低了神经元内氧化应激,减少脂质过氧化物蓄积,高效逆转神经元铁死亡^[28]。研究发现,硒纳米颗粒(SeNPs)的生物利用度与亚硒酸钠相近,但是其毒性较低,是补充脑硒水平上调 GPX4 活性抵抗

铁死亡的优选药物。以硒酸钠为原材,采用不同还原条件可制备粒径大小可控的硒纳米粒。将较大的硒纳米颗粒与短肽 LPFFD 和神经生长因子 (NGF) 共价连接, LPFFD 和 NGF 可以分别抑制 A β 聚集和 Tau 蛋白过度磷酸化;较小的硒纳米颗粒与 BBB 上的受体激动剂共价偶联,可促进递药系统高效跨越 BBB;两种硒纳米粒通过 DNA 碱基互补配对组装,构建多功能双硒纳米颗粒 (CLNDSe NPs) (图 3-D)。在体内 CLNDSe NPs 静脉注射给药可以有效提高脑内神经元 GPX4 水平与还原脂质过氧化物能力,减轻神经损伤和神经纤维缠结,减少神经元内铁沉积,显著延缓了 AD 病程^[29]。为了进一步提高含硒化合物的生物安全性, Alim 等^[30]开发了一种名为“Tat SelPep”的含硒脑穿透肽,该

肽可高效跨越 BBB 提高脑内硒水平,激活转录因子 TFAP2c 和 SP1 驱动 GPX4 转录,上调 GPX4 水平抑制神经元铁死亡。此外,该多肽在体内外都具有较宽治疗窗,显著改善含硒化合物的不良反应,保证了治疗的安全性。

与含硒化合物促进 GPX4 基因转录不同,萜类化合物则通过抑制 GPX4 泛素化降解提高神经元 GPX4 水平^[31],被广泛用于治疗 AD 等神经退行性疾病和脑血管疾病的研究中^[32]。银杏内酯 B (GB) 是具有抑制 GPX4 泛素化活性的典型萜类化合物,但水溶性和 BBB 渗透性均不佳。采用大豆卵磷脂为表面活性剂,乳酸乙酯为助表面活性剂可将其制备成新型银杏内酯 B 纳米乳 (GB-ONE),显著提高了药物的溶解度,且易于跨越 BBB。口服 GB-ONE

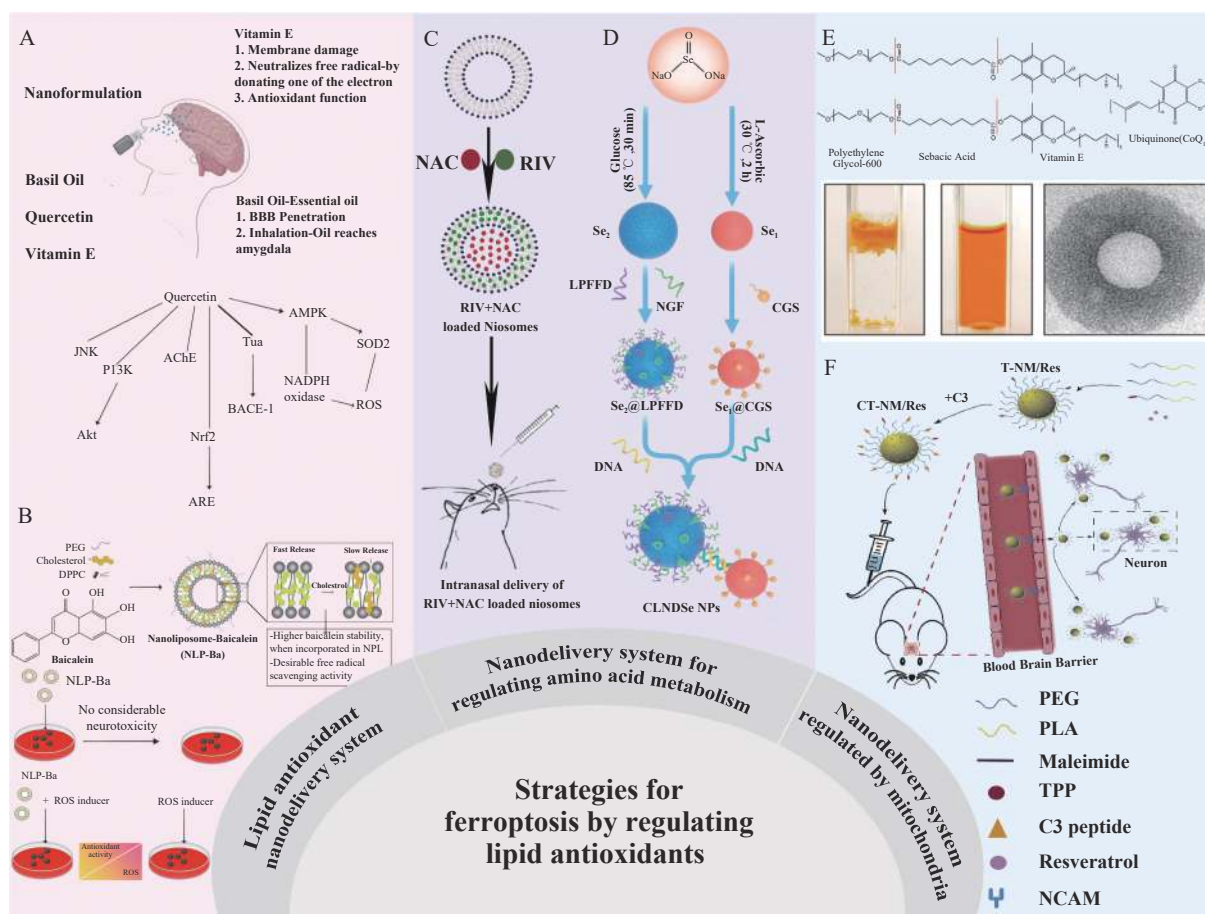


Figure 3 Anti-ferroptosis strategies by regulating lipid peroxidation in neuron

A: Intranasal administration of quercetin, vitamin E, and basil oil for anti-oxidation^[17]; **B:** Preparation of baicalin (Ba) loaded nanoliposome (NLP-Ba) and antioxidation of NLP-Ba neuroprotection^[20]; **C:** Fabrication and intranasal administration of *N*-acetylcysteine (NAC) and rivastigmine (RIV) co-loaded niosomes^[24]; **D:** Synthesis route of multifunctional double selenium nanosphere (CLNDSe)^[29]; **E:** Formulation and characterization of CoQ₁₀-loaded nano-micelle (Ubisol-Q₁₀)^[35]; **F:** Schematic illustration of micelles co-modified with neural cell adhesion molecule (NCAM) mimetic peptide C3 and triphenylphosphonium (TPP) for targeting the mitochondria of the central neurons, reversing mitochondrial dysfunction^[37]

纳米乳可显著提高 GB 的生物利用度,并且具有较高的脑内药物蓄积。在体研究发现,GB-ONE 有效上调了 AD 模型动物神经元 GPX4 水平,抑制神经元铁死亡,避免进行性神经元丢失;同时还可以减少海马区内 A β 沉积,显著改善 AD 模型大鼠认知障碍^[33]。

2.3 线粒体调控脂质过氧化的纳米药物递送系统

在 AD 病程中,神经元线粒体功能受损,线粒体代谢失调引发的神经元铁死亡与 AD 病程发展直接相关。调控线粒体代谢以减少神经元脂质过氧化累积,进而抑制神经元铁死亡是治疗 AD 的潜在有效策略。线粒体相关脂质过氧化物清除代谢通路中,主要涉及了呼吸链电子传递载体 CoQ₁₀。CoQ₁₀ 是一种具有还原活性的脂类,作为亲脂性抗氧化剂可以在氧化应激条件下减少脂质过氧化的发生保护神经元免于铁死亡;同时还可以减少 AD 病灶中 A β 沉积,被认为是具有广阔临床应用前景的神经保护剂,可有效延缓 AD 等多种神经退行性疾病的进展^[34]。CoQ₁₀ 可与两亲性的聚氧乙烷基 α -生育酚癸二酸酯(PTS)高效自组装形成载药纳米胶束水分散制剂 Ubisol-CoQ₁₀(图 3-E)^[35]。该载药纳米胶束可稳定线粒体膜电位,显著降低氧化应激水平,减少脂质过氧化物累积进而逆转神经元铁死亡。在 APP/PS1 双转基因 AD 模型小鼠中,该载药纳米胶束有效延缓了 AD 病程,显著减少了神经元丢失与 A β 沉积^[36]。

除了补充内源性线粒体呼吸链电子传递载体 CoQ₁₀ 外,天然多酚化合物也可以通过调控线粒体 ATP 酶/ATP 合酶相关的信号通路,改善线粒体功能障碍,调控线粒体代谢,抵抗神经元铁死亡治疗 AD。Yang 等^[37] 开发的神经元特异性结合肽 C3 和靶向线粒体的三苯基膦(TPP)功能化聚乙二醇-b-聚(1-丙交酯)(PEG-PLA)纳米胶束载体可有效负载 RSV,并利用受体识别逐级靶向递送至神经元线粒体(图 3-F)。该神经元线粒体靶向纳米胶束显著改善线粒体功能障碍,减少线粒体 ROS 产生,降低脂质过氧化水平阻断神经元铁死亡通路,防止神经元丢失和突触损伤,缓解记忆缺陷。为了提高 RSV 脑内生物利用度,将 RSV 包封于狂犬病毒糖蛋白多肽(RVG29)和 TPP 双重修饰的仿生纳米颗粒(RVG/TPP NPs@RBCm)中。RVG29 多肽特异性与烟碱乙酰胆碱受体结合,介导高效跨越 BBB

转运及神经元靶向摄取,进一步由 TPP 介导靶向至神经元线粒体。RVG/TPP NPs@RBCm 给药系统显著缓解了线粒体内氧化应激,降低细胞膜脂质过氧化水平,逆转神经元铁死亡,显著改善 APP/PS1 双转基因 AD 小鼠的记忆功能障碍^[38]。

3 总结与展望

在全球人口迅速老龄化的时代背景下,AD 已成为社会和卫生系统的重大挑战。由于其复杂发病机制,AD 治疗仍缺少有效且具有针对性的药物。AD“铁死亡假说”的提出为 AD 治疗药物研发提供了新思路。目前,铁死亡抑制剂已经被应用于 AD 的临床治疗研究中,可减缓 AD 病程进展,但是其低 BBB 透过率和不良反应限制了其临床转化与应用,亟须开发高效脑内递药的创新纳米载体技术。本文从铁死亡不同调控通路综述了基于铁死亡致病机制应用于 AD 治疗的纳米药物递送系统:通过受体介导、鼻脑转运等策略实现治疗药物的高效脑靶向递送,提高治疗药物的脑内生物利用度;通过纳米颗粒-铁螯合剂偶联技术等递送手段,降低治疗药物的相关不良反应,改善了治疗的安全性和有效性,为基于铁死亡机制的 AD 治疗提供了新思路。目前已经发现多种药物具有抗铁死亡的潜力,开发出更多基于铁死亡致病机制的 AD 纳米药物递送系统将是未来治疗 AD 的药剂学新方向。

References

- [1] Wang YQ, Jia RX, Liang JH, *et al.* Dementia in China (2015-2050) estimated using the 1% population sampling survey in 2015[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2019, **19**(11): 1096-1100.
- [2] Ayton S, Portbury S, Kalinowski P, *et al.* Regional brain iron associated with deterioration in Alzheimer's disease: a large cohort study and theoretical significance[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, **17**(7): 1244-1256.
- [3] Yan N, Zhang JJ. Iron metabolism, ferroptosis, and the links with Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, **13**: 1443.
- [4] Greenough MA, Lane DJR, Balez R, *et al.* Selective ferroptosis vulnerability due to familial Alzheimer's disease presenilin mutations[J]. *Cell Death Differ*, 2022, **29**(11): 2123-2136.
- [5] Liu G, Men P, Kudo W, *et al.* Nanoparticle-chelator conjugates as inhibitors of amyloid-beta aggregation and neurotoxicity: a novel therapeutic approach for Alzheimer disease[J]. *Neurosci Lett*, 2009, **455**(3): 187-190.
- [6] Naidu SAG, Wallace TC, Davies KJA, *et al.* Lactoferrin for

- mental health: neuro-redox regulation and neuroprotective effects across the blood-brain barrier with special reference to neuro-COVID-19[J]. *J Diet Suppl*, 2023, **20**(2): 218-253.
- [7] Kamalinia G, Khodaghali F, Atyabi F, *et al.* Enhanced brain delivery of deferasirox-lactoferrin conjugates for iron chelation therapy in neurodegenerative disorders: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Mol Pharm*, 2013, **10**(12): 4418-4431.
- [8] Akilo OD, Kumar P, Choonara YE, *et al.* Hypothesis: apo-lactoferrin-Galantamine Proteo-alkaloid Conjugate for Alzheimer's disease Intervention[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(3): 1957-1963.
- [9] Shi P, Li M, Ren JS, *et al.* Gold nanocage-based dual responsive "caged metal Chelator" release system: noninvasive remote control with near infrared for potential treatment of Alzheimer's disease[J]. *Adv Funct Mater*, 2013, **23**(43): 5412-5419.
- [10] Li LH, Tan LW, Zhang Q, *et al.* Nose-to-brain delivery of self-assembled curcumin-lactoferrin nanoparticles: characterization, neuroprotective effect and *in vivo* pharmacokinetic study[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, **11**: 1168408.
- [11] Du F, Qian ZM, Luo QQ, *et al.* Hepcidin suppresses brain iron accumulation by downregulating iron transport proteins in iron-overloaded rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, **52**(1): 101-114.
- [12] Xu Y, Zhang YT, Zhang JH, *et al.* Astrocyte hepcidin ameliorates neuronal loss through attenuating brain iron deposition and oxidative stress in APP/PS1 mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, **158**: 84-95.
- [13] Bayele HK, Balesaria S, Srail SK. Phytoestrogens modulate hepcidin expression by Nr1h2: implications for dietary control of iron absorption[J]. *Free Radic Biol Med*, 2015, **89**: 1192-1202.
- [14] Pinheiro RGR, Granja A, Loureiro JA, *et al.* Quercetin lipid nanoparticles functionalized with transferrin for Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2020, **148**: 105314.
- [15] Shen Y, Cao B, Snyder NR, *et al.* ROS responsive resveratrol delivery from LDLR peptide conjugated PLA-coated mesoporous silica nanoparticles across the blood-brain barrier[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, **16**(1): 13.
- [16] Sun YY, Xia XH, Basnet D, *et al.* Mechanisms of ferroptosis and emerging links to the pathology of neurodegenerative diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 904152.
- [17] Karthika C, Appu AP, Akter R, *et al.* Potential innovation against Alzheimer's disorder: a tricomponent combination of natural antioxidants (vitamin E, quercetin, and basil oil) and the development of its intranasal delivery[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2022, **29**(8): 10950-10965.
- [18] Singh A, Rakshit D, Kumar A, *et al.* Vitamin E modified polyamidoamine dendrimer for piperine delivery to alleviate A β ₁₋₄₂ induced neurotoxicity in BALB/c mice model[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2023, **34**(16): 2232-2254.
- [19] Kaboli Z, Hosseini MJ, Sadighian S, *et al.* Valine conjugated polymeric nanocarriers for targeted co-delivery of rivastigmine and quercetin in rat model of Alzheimer disease[J]. *Int J Pharm*, 2023, **645**: 123418.
- [20] Aliakbari F, Shabani AA, Bardania H, *et al.* Formulation and anti-neurotoxic activity of baicalein-incorporating neutral nanoliposome[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, **161**: 578-587.
- [21] Haddad M, Hervé V, Ben Khedher MR, *et al.* Glutathione: an old and small molecule with great functions and new applications in the brain and in Alzheimer's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, **35**(4): 270-292.
- [22] Paka GD, Ramassamy C. Optimization of curcumin-loaded PEG-PLGA nanoparticles by GSH functionalization: investigation of the internalization pathway in neuronal cells[J]. *Mol Pharm*, 2017, **14**(1): 93-106.
- [23] Wu LY, Xian XH, Tan ZX, *et al.* The role of iron metabolism, lipid metabolism, and redox homeostasis in Alzheimer's disease: from the perspective of ferroptosis[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(5): 2832-2850.
- [24] Kulkarni P, Rawtani D, Barot T. Design, development and *in-vitro/in-vivo* evaluation of intranasally delivered Rivastigmine and N-Acetyl Cysteine loaded bifunctional niosomes for applications in combinative treatment of Alzheimer's disease[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2021, **163**: 1-15.
- [25] Eleftheriadou D, Kesidou D, Moura F, *et al.* Redox-responsive nanobiomaterials-based therapeutics for neurodegenerative diseases[J]. *Small*, 2020, **16**(43): e1907308.
- [26] Ingold I, Berndt C, Schmitt S, *et al.* Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis[J]. *Cell*, 2018, **172**(3): 409-422. e21.
- [27] Vivash L, Malpas CB, Meletis C, *et al.* A phase 1b open-label study of sodium selenate as a disease-modifying treatment for possible behavioral variant frontotemporal dementia[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, **8**(1): e12299.
- [28] Qi YJ, Yi PJ, He T, *et al.* Quercetin-loaded selenium nanoparticles inhibit amyloid- β aggregation and exhibit antioxidant activity[J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2020, **602**: 125058.
- [29] Wang JY, Wang ZK, Li YQ, *et al.* Blood brain barrier-targeted delivery of double selenium nanospheres ameliorates neural ferroptosis in Alzheimer's disease[J]. *Biomaterials*, 2023, **302**: 122359.
- [30] Alim I, Caulfield JT, Chen YX, *et al.* Selenium drives a transcriptional adaptive program to block ferroptosis and treat stroke[J]. *Cell*, 2019, **177**(5): 1262-1279. e25.
- [31] Chen J, Ou ZJ, Gao TT, *et al.* Ginkgolide B alleviates oxidative stress and ferroptosis by inhibiting GPX4 ubiquitination to improve diabetic nephropathy[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2022, **156**: 113953.

- [32] Shao L, Dong C, Geng DQ, *et al.* Ginkgolide B protects against cognitive impairment in senescence-accelerated P8 mice by mitigating oxidative stress, inflammation and ferroptosis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, **572**: 7-14.
- [33] Yang PF, Cai XL, Zhou K, *et al.* A novel oil-body nanoemulsion formulation of ginkgolide B: pharmacokinetics study and *in vivo* pharmacodynamics evaluations[J]. *J Pharm Sci*, 2014, **103**(4): 1075-1084.
- [34] Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q₁₀ supplementation: efficacy, safety, and formulation challenges[J]. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2020, **19**(2): 574-594.
- [35] Wear D, Vegh C, Sandhu JK, *et al.* Ubisol-Q₁₀, a nanomicellar and water-dispersible formulation of coenzyme-Q₁₀ as a potential treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. *Antioxidants*, 2021, **10**(5): 764.
- [36] Muthukumaran K, Kanwar A, Vegh C, *et al.* Ubisol-Q₁₀ (a nanomicellar water-soluble formulation of CoQ₁₀) treatment inhibits alzheimer-type behavioral and pathological symptoms in a double transgenic mouse (TgAPEswe, PSEN1dE9) model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, **61**(1): 221-236.
- [37] Yang P, Sheng DY, Guo Q, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted micelles relieving oxidative stress for delayed progression of Alzheimer's disease[J]. *Biomaterials*, 2020, **238**: 119844.
- [38] Han Y, Chu XY, Cui L, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted therapy for Alzheimer's disease by systemic delivery of resveratrol using dual-modified novel biomimetic nanosystems[J]. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 502-518.



[专家介绍] 周建平, 教授、博导, 江苏省教学名师, 享受国务院政府特殊津贴专家。现任国家药典委执行委员(制剂专委会主委)、江苏省药学会药剂专业主任委员, 科技部、国家基金委和国际合作项目、NMPA 和江苏省药品和保健食品审评专家等。研究围绕药物新制剂和新技术; 缓控释和速释给药系统; 脂质体、高聚物胶束、脂蛋白等微粒给药系统技术开发与临床转化。主持国家重大新药创制和国家重点科技攻关、国家自然科学基金、国家药品标准提高等项目 30 余项与横向转化项目 20 余项, 获新药证书 5 本。授权发明专利 40 余项, 并在 *PNAS*、*Adv Mater*、*ACS Nano*、*Adv Sci*、*Nano Lett* 等期刊发表 SCI 论文 200 余篇(4 篇 ESI 高被引, 30 余篇 IF>10), 连续 9 年入选 SCOPUS 中国高被引学者榜单(H-index 49), 先后获得江苏省科学技术奖、国家教学成果奖等省部级教学科研荣誉 20 余项。



[专家介绍] 程皓, 中国药科大学助理研究员, 2022 年 6 月获中国药科大学博士学位。主持国家自然科学基金项目、江苏省自然科学基金青年项目、中国博士后科学基金面上项目、江苏省卓越博士后计划项目、中国药科大学基本科研业务费项目, 并参与多项国家自然科学基金面上项目、国家重点研发计划子课题等项目。研究方向为核酸药物转染与递送, 重点关注生物医药功能材料的开发及其智能纳米递药系统的设计与构建, 解决核酸药物体内稳定、定向转染、亚细胞定位递释、基因治疗脱靶等关键科学问题。以第一/通信作者在 *Adv Sci*、*Chem Eng J*、*Nano-Micro Lett* 和 *J Control Release* 等权威期刊发表 SCI 论文 12 篇, 授权发明专利 1 项。