

脑病用药递送策略及临床研究进展

陆宁姝¹,嵇 涛¹,卢瑛蓝¹,许熙媛¹,顾晓晨^{2*},丁 杨^{1**}

(¹ 中国药科大学药剂系, 多靶标天然药物全国重点实验室, 南京 211198; ² 曼尼托巴大学药学院, 加拿大温尼伯 MB R3E 0T5)

摘要 血脑屏障的存在限制了药物的脑内有效递送, 导致脑病疗效不佳, 难以满足患者的临床需求。近年来, 基于优效给药途径和新型递药系统等策略开发的创新制剂, 能够突破血脑屏障的桎梏, 显著提升药物的入脑效率及降低外周不良反应的发生率, 为患者带来重大治疗意义。本文对脑病用药在临床研究中存在的关键问题进行分析, 详尽综述了脑病治疗领域内全球创新药物制剂的发展及研发策略, 并展望未来治疗策略的应用前景, 以期为新一代药物研发提供新思路和方法。

关键词 脑病用药; 药物递送; 血脑屏障; 开发策略; 临床进展

中图分类号 R944,R749 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2024)05-0577-13

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2024063001

引用本文 陆宁姝,嵇涛,卢瑛蓝,等. 脑病用药递送策略及临床研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2024, 55(5): 577–589.

Cite this article as: LU Ningshu, JI Tao, LU Yinglan, et al. Drug delivery strategies and clinical research progress for encephalopathy[J]. *J China Pharm Univ*, 2024, 55(5): 577–589.

Drug delivery strategies and clinical research progress for encephalopathy

LU Ningshu¹, JI Tao¹, LU Yinglan¹, XU Xiyuan¹, GU Xiaochen^{2*}, DING Yang^{1**}

¹Department of Pharmaceutics & State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; ²College of Pharmacy, University of Manitoba, Winnipeg MB R3E 0T5, Canada

Abstract The blood-brain barrier in humans significantly restricts the effective delivery of drugs into the brain, resulting in poor therapeutic efficacy and difficulty in brain disease management. In recent years, innovative strategies and novel preparations have been studied and developed in order to circumvent the blood-brain barrier, achieve efficient drug entry into the brain, minimize the incidence of peripheral adverse effects, and bring significant therapeutic outcomes to patients. This review summarizes some key development strategies for treating encephalopathy, to provide some insights for the development of the next generation of drugs.

Key words drug for encephalopathy; drug delivery; blood-brain barrier; development strategy; clinical progresses

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82372113, No. 82073401); the National High-Level Young Talents Program; and the Natural Science Foundation Outstanding Youth Fund of Jiangsu Province (BK20240096)

随着全球人口老龄化日益加剧, 患有中枢神经系统疾病的人数逐年上升, 严重危害人类的生命健康。然而, 用于治疗中枢神经系统重大疾病的药物在研发过程中却面临诸多挑战, 其中血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 作为主要生理障碍导致的脑内递送限制问题亟需解决。BBB 微血管内皮

细胞之间存在紧密连接、黏附连接, 以及外排泵系统等密集结构, 具有高度的选择渗透性。BBB 严格控制营养物质和氧气的运输并阻碍有害物质进入脑内, 在维持脑内微环境的稳态等方面发挥重要作用, 但同时也限制了超过 98% 小分子以及几乎 100% 大分子药物向脑内自由扩散^[1]。目前, 虽

收稿日期 2024-06-30 通信作者 *Tel: 204-474-6903 E-mail: Xiaochen.Gu@umanitoba.ca

**Tel: 13913882339 E-mail: dydszyf@163.com

基金项目 国家自然科学基金项目 (No. 82372113, No. 82073401); 国家高层次青年人才计划项目; 江苏省杰出青年基金项目 (BK20240096)

然很多脑病用药能够进入临床试验,但大部分药物都因疗效不佳而未能获得批准上市。据统计,脑病用药的临床转化率仅为 8.2%,远低于抗感染药物(23.9%)、骨骼肌肉类药物(20.4%)以及肿瘤免疫药物(19.3%)^[2]。

针对上述挑战,欧美国家自 2005 年起陆续开展针对脑部疾病的科学研究计划,中国“十四五”国家计划也将“脑科学与类脑研究”列入七大科技前沿领域攻关项目之一,旨在促进类脑科学技术的发展和脑内疾病的诊断和治疗^[3]。目前,全球脑科学的研究计划已取得了重大进展,成功改进对人脑结构和功能的认知以及药物制剂技术的发展。近年来,可绕过 BBB 将药物直接递送入脑并避免肝脏首过效应的优效给药途径,或者提高药物跨越 BBB 效率的新型递药系统已受到广泛研究与关注,能够有效解决现有治疗药物存在的脑内药量不足、生物利用度低、(全身)不良反应发生率高、患者依从性差等问题。基于此,本文结合相关临床案例,对药物治疗脑内重大疾病的临床难点及针对性的研发策略进行综述,为脑病用药创新制剂的开发提供一定的参考。

1 基于优效给药途径的脑病治疗药物研发策略

若药物跨越 BBB 效率低或生物利用度低,临幊上常采用增加给药剂量的方式提高药物入脑量,但同时也造成了较强的外周不良反应。治疗药物缺乏选择性,不仅会导致到达脑部病灶的药物无法达到有效剂量,造成疗效不佳,还会在脑内脱靶部位蓄积进而产生不良反应^[4]。优化给药路径可提高药物入脑效率,降低全身不良反应发生的风险,主要包含非侵入性给药和侵入性局部给药两种方式(图 1)。非侵入性给药是通过黏膜或皮肤给药,药物经渗透入血进入体循环或通过特殊途径实现脑内富集。侵入性局部给药则是一种采用手术干预等手段促使药物绕过 BBB 直接进入脑部发挥脑内局部治疗作用的给药方式。

1.1 非侵入性给药途径

1.1.1 鼻黏膜给药途径 鼻腔具有独特的生理结构,高度血管化的呼吸区黏膜可使药物快速渗透入血,避免肝脏首过效应;药物还可通过嗅神经和三叉神经绕过 BBB 直接入脑,显著提高药物的脑内生物利用度^[5]。目前已有多款脑靶向鼻用制剂上市

(表 1),其中以治疗偏头痛的品种最多。据统计,全球约有 10.4 亿人患有偏头痛,常规的治疗方法为口服片剂,但在临床应用过程中存在生物利用度低、起效慢等问题,且偏头痛发作时常伴随恶心、呕吐等不良反应,极大地限制了口服片剂在临床治疗急性偏头痛中的应用^[6]。而经鼻给药可有效解决口服疗法存在的问题,成为治疗急性偏头痛的一大重要研究方向。2023 年 3 月,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准了由 Pfizer 制药公司生产的 Zavzpret 上市,是全球第 1 个用于治疗成人有或无先兆急性偏头痛的第 3 代小分子降钙素基因相关肽受体拮抗剂鼻用喷雾剂。Zavzpret 的辅料仅含有作为缓冲体系的盐酸、氢氧化钠、琥珀酸以及作为渗透压调节剂的葡萄糖,递送装置则采用单剂量鼻腔给药装置。2023 年 Pfizer 制药公司发表了其临床Ⅲ期关键性试验结果(NCT04571060)。结果显示,给药 15 min, Zavzpret 即可有效缓解偏头痛,同时在临床试验中也表现出良好的药物耐受性和安全性。

同时,经鼻给药途径也为治疗中枢神经退行性疾病带来新思路。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病,目前全球患病人数超过 5000 万^[7]。干细胞外泌体可以促进神经和血管再生、增加 A β 降解、减少炎症反应以及抑制细胞凋亡,针对 AD 的核心病理机制发挥疗效^[8]。Xie 等^[9]于 2023 年在上海交通大学医学院附属瑞金医院开展了国际首个外泌体鼻喷治疗 AD

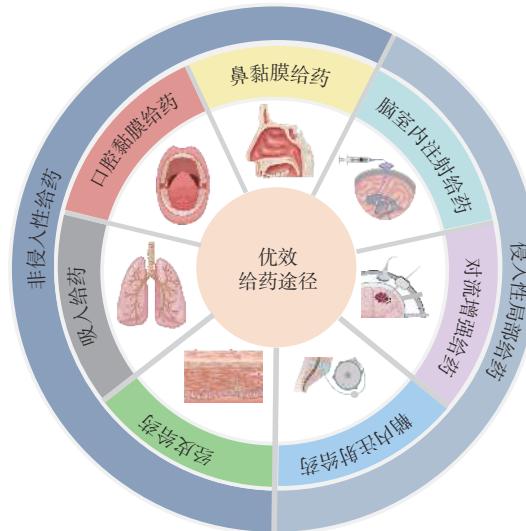


图 1 脑病治疗药物的优效给药途径分类

表 1 临床脑病用药的鼻用制剂

活性成分	商品名	上市时间	适应证	剂型	研发企业	上市地区
盐酸右美托咪定	特美定	2024	术前镇静	鼻用喷雾剂	四川普锐特	中国
盐酸右美托咪定	艾倍美	2023	术前镇静	鼻用喷雾剂	上海恒瑞	中国
盐酸扎维吉泮	Zavzpret	2023	偏头痛	鼻用喷雾剂	Pfizer	美国
盐酸纳美芬	Opree	2023	阿片类药物过量	鼻用喷雾剂	Indivior	美国
盐酸纳洛酮	Rextovy	2023	阿片类药物过量	鼻用喷雾剂	Amphastar	美国
盐酸纳洛酮	Kloxxado	2021	阿片类药物过量	鼻用喷雾剂	Hikma	美国
地西洋	Valtoco	2020	癫痫	鼻用喷雾剂	Neurelis	美国
盐酸艾司氯胺酮	Spravato	2019	重度抑郁症	鼻用喷雾剂	Janssen	美国
咪达唑仑	Nayzilam	2019	癫痫	鼻用喷雾剂	UCB	美国
甲磺酸双氢麦角胺	Trudhesa	2019	偏头痛	鼻用喷雾剂	Impel	美国
舒马曲坦	Tosymra	2019	偏头痛	鼻用喷雾剂	Tonix Meds	美国
琥珀酸舒马曲坦	Onzetra Xsail	2016	偏头痛	鼻用粉雾剂	Optinose	美国
盐酸纳洛酮	Narcan	2015	阿片类药物过量	鼻用喷雾剂	Adapt	美国
佐米曲坦	Zomig	2013	偏头痛	鼻用喷雾剂	Amneal	美国
舒马曲坦	Imitrex	1999	偏头痛	鼻用喷雾剂	GSK	美国
甲磺酸双氢麦角胺	Migranal	1997	偏头痛	鼻用喷雾剂	Bausch	美国

的临床试验(NCT04388982), 采用来自健康志愿者的脂肪间充质干细胞外泌体进行鼻内给药, 通过与嗅区黏膜中相应受体结合诱导膜融合、膜内吞等作用, 从而使干细胞外泌体被嗅觉神经元吸收并递送至脑内, 在改善AD患者的病理状态和空间记忆方面取得重大突破。这项开放标签的I/II期临床试验设计了3个不同剂量的实验组, 参与者每周给予2次鼻内用药。结果显示, 与基线相比中剂量组受试者AD评定量表-认知量表(ADAS-cog)评分下降了(2.33±1.19)分, 蒙特利尔认知评估量表(MoCA-B)评分增加了(2.38±0.58)分, 表明受试者的认知功能有所改善; 36周后中等剂量组受试者ADAS-cog评分持续下降3.98分。虽然研究指出受试组的Aβ和tau蛋白沉积无显著变化, 但中剂量组患者的海马萎缩程度较轻。同时该试验还证实了外泌体经鼻给药的安全性和患者的耐受性, 所有受试者均能够耐受每周2次的鼻内给药, 为后续临床研究提供有效剂量选择的参考数据。

由于鼻腔内不同部位的血管化程度不同, 药物递送至鼻腔不同部位的吸收也有一定差异。相比于下鼻腔, 上鼻腔的血管化程度更高, 药物的吸收量更多; 同时药物还可通过上鼻腔中的嗅区直接入脑。然而嗅区黏膜面积仅占鼻黏膜总面积的5%~10%, 传统的递送装置仅能将大约3%的药物有效递送至嗅区, 故通过优化递送装置的方式提高

药物在上鼻腔及嗅区的沉积量已成为近年来研究的热点之一。例如, 甲磺酸双氢麦角胺鼻用喷雾剂(Trudhesa)采用Impel制药公司自主研发的Precision Olfactory Delivery递送装置, 其特点在于喷嘴的独特设计能够使喷雾具有较小的羽流角度穿过鼻阀并深入上鼻腔区域, 显著提高药物在上鼻腔区域的沉积量^[10]。与使用传统鼻腔给药装置的甲磺酸双氢麦角胺鼻用喷雾剂(Migranal)相比, Trudhesa的绝对生物利用度为58.9%, 显著大于Migranal(15.2%)^[11]。此外, 人在仅通过嘴巴呼气时, 软腭会自动阻挡鼻腔气流, 进而阻止药物向肺部转运。基于此原理, Optinose制药公司开发了OptPowder呼吸驱动装置并成功应用于治疗偏头痛的上市产品琥珀酸舒马曲坦鼻用粉雾剂(Onzetra Xsail), 该装置可将约18.3%的喷射药量直接递送至嗅区, 显著提高药物粉末抵达嗅区的效率, 减少药物的全身性不良反应^[12]。因此递送装置的合理选择会对提高制剂脑内生物利用度产生巨大影响。

除递送装置以外, 选择适宜的功能性辅料也会提高脑病治疗药物的脑内生物利用度。2019年1月, FDA批准上市由Promius制药公司研发的舒马曲坦鼻用喷雾剂(Tosymra)采用具有专利知识产权的Intravail经黏膜吸收增强技术, 其主要功能性辅料为正十二烷基-β-D-麦芽糖苷, 是一种新型烷基糖苷类吸收促进剂, 主要通过瞬时可逆地打开细胞

间的紧密连接以及扰乱细胞膜流动性等机制加强药物的鼻黏膜渗透效率^[13]。Munjal 等^[14]将 Tosymra 与不含任何吸收促进剂的舒马曲坦鼻用喷雾剂 (Imitrex) 在健康志愿者中的药代动力学参数进行对比分析。结果显示, 10 mg Tosymra 组舒马曲坦的 c_{max} 为 63.85 ng/mL, 是 20 mg Imitrex 组 (21.36 ng/mL) 的 3 倍, 且 Tosymra 相比于 Imitrex 的相对生物利用度达 192.9%。此外, Tosymra 的 t_{max} 为 0.25 h, 显著快于 Imitrex (2 h)。上述结果均表明含有正十二烷基- β -D-麦芽糖昔的 Tosymra 在临床治疗偏头痛时比 Imitrex 起效更快、生物利用度更高、疗效更优。

1.1.2 口腔黏膜给药途径 人体口腔中黏膜覆盖总面积可达 100 cm², 其中颊黏膜和舌下黏膜含有丰富的毛细血管, 药物可跨越黏膜的上皮层进入体循环发挥全身治疗作用, 或跨越 BBB 治疗脑内疾病, 并有效避免肝脏首过效应和胃肠道酶降解, 提高药物生物利用度及起效速度, 改善患者的用药依从性。目前口腔黏膜给药已在癫痫、精神疾病、肌萎缩侧索硬化、失眠、帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 等脑病治疗领域中有所应用, 常以片剂、膜剂以及溶液剂等形式, 通过颊黏膜或舌下黏膜给药 (表 2)。

PD 患者的“OFF 期”是指即使规律服用多巴胺进行治疗, 患者仍出现震颤、思维模糊、运动迟缓等症状。皮下注射阿扑吗啡在 PD 患者“OFF 期”急救领域中应用最为广泛, 已在 30 多个国家上市。但皮下注射的给药方式不易被老年人所接受, 并且会导致患者出现皮肤结节和溃疡等不良反应^[15], 迫切需要新型药物制剂来为 PD 患者提供新选择。2020 年 5 月, FDA 批准盐酸阿扑吗啡舌下膜 (Kynmobi) 用于 PD 患者“OFF 期”急性间歇期的治疗, 是全球首个可按需治疗 PD 患者“OFF 期”

的舌下黏膜疗法, 可显著提高患者的用药依从性, 规格有 10、15、20、25 和 30 mg。与传统单层舌下膜剂不同的是, Kynmobi 具有双层结构: 第一层是含有盐酸阿扑吗啡的药物层, 以纤维素醚为成膜材料, 焦亚硫酸钠和乙二胺四乙酸二钠为稳定剂, 薄荷醇和三氯蔗糖为矫味剂, 并以单硬脂酸甘油酯为吸收促进剂加强药物吸收; 第二层则是不含活性成分的缓冲层, 其中含有的氢氧化钠可快速中和给药后口腔中产生的酸性环境, 减少给药过程中对于口腔黏膜的刺激性^[16]。Ⅲ期临床试验 (NCT02469090) 结果显示, 与安慰剂相比, 服用 Kynmobi 30 min 后患者的运动症状得到显著改善^[17]。

1.1.3 吸入给药途径 吸入给药具有避免肝脏首过效应, 提高生物利用度, 缩短起效时间等优势, 不仅在治疗哮喘、慢性阻塞性肺病等呼吸系统疾病中广泛应用, 也为快速控制脑病患者临床症状的药物及麻醉药物的开发带来了重要方向 (表 3)^[18]。

2012 年 12 月, 洛沙平吸入粉雾剂经 FDA 批准上市用于成人急性精神分裂症相关激越的治疗, 是全球首款抗精神病类药物的吸入制剂。洛沙平吸入粉雾剂搭配 Alexza 制药公司的专利递送设备 Staccato 吸入器。此设备内置一片含药薄膜, 与普通膜剂不同的是, 其仅含活性成分而无其他辅料。Staccato 的用药依从性相较于传统吸入装置具有明显的优势, 无须等待或准备时间, 无须手口协调或学习特殊的呼吸模式, 患者仅需将设备放在嘴唇上然后吸气即可; 设备内的传感器会自动识别患者的气流并加热含药薄膜, 在不到 1 s 的时间内蒸发大约 90% 的药物成分。然后药物蒸气在随气流流动时遇冷会形成空气动力学直径约为 2 μm 的气溶胶, 并在肺部更深处沉积经肺黏膜吸收入血, 进而跨越 BBB 进入脑内快速控制患者临床症状^[19]。采用相同吸入器的产品还有临床在研用于癫痫急救

表 2 临床脑病用药的口腔黏膜给药制剂

活性成分	商品名	上市时间	适应证	剂型	研发企业	上市地区
地西洋	Libervant	2024	癫痫	口颊膜	Aquestive	美国
依达拉奉	奉易达	2022	肌萎缩侧索硬化	舌下片	南京百鑫渝	中国
盐酸右美托咪定	Igalmi	2022	精神分裂症患者的激越	舌下膜	BioXcel	美国
盐酸阿扑吗啡	Kynmobi	2020	帕金森病患者的“OFF期”症状	舌下膜	Sunovion	美国
咪达唑仑	Buccolam	2011	癫痫	颊黏膜溶液	Neuraxpharm	欧洲
酒石酸唑吡坦	Edluar	2009	失眠	舌下片	Mylan	美国
马来酸阿塞那平	Saphris	2009	精神分裂症	舌下片	Allergan	美国

表 3 临床脑病用药的吸入制剂

活性成分	商品名	上市时间	适应证	剂型	研发企业	上市地区
左旋多巴	Inbrija	2018	帕金森病患者的“OFF期”症状	吸入粉雾剂	Acorda	美国
洛沙平	Adasuve	2012	精神分裂症患者的激越	吸入粉雾剂	Alexza	美国
七氟烷	Ultane	1995	麻醉	吸入液体制剂	AbbVie	美国
地氟烷	Suprane	1992	麻醉	吸入液体制剂	Baxter hthcare	美国
异氟烷	Forane	1979	麻醉	吸入液体制剂	Baxter hthcare	美国

的阿普唑仑吸入粉雾剂。2016 年完成的Ⅱa 期临床试验(NCT02351115)结果显示, 阿普唑仑吸入粉雾剂给药 2 min 后, 癫痫患者的临床症状得到明显的改善, 且疗效持续时间达 4~6 h^[20]。阿普唑仑吸入粉雾剂已于 2021 年开始进行Ⅲ期临床试验(NCT05077904)。

1.1.4 经皮给药途径 经皮给药是一种非侵入性的全身性给药策略, 可持续释放药物维持稳定血药浓度, 避免口服给药存在的胃肠道刺激和肝脏首过效应, 并且使用简便, 患者用药依从性也较注射给药高^[21]。目前在 AD、注意缺陷多动症、抑郁症、精神分裂症、偏头痛等脑病治疗领域均有改良品种上市(表 4)。

盐酸多奈哌齐是 AD 临床治疗中处方最多的药物, 拥有片剂、口崩片、分散片等多种剂型。盐酸多奈哌齐属于 BSC I 类药物, 且相对分子质量较小(415.95 D), 可高效跨越 BBB 发挥治疗作用。但盐酸多奈哌齐口服剂型在临床应用中存在给药频次高, 胃肠道反应严重等问题。2022 年 3 月, FDA 批准 Corium 制药公司自主研发的每周仅需给药 1 次的盐酸多奈哌齐透皮贴剂(Adlarity)上市, 可用于轻

表 4 临床脑病用药的经皮给药制剂

活性成分	商品名	上市时间	适应证	剂型	研发公司	上市地区
盐酸多奈哌齐	Adlarity	2023	阿尔茨海默病	储库型贴剂	Corium	美国
多奈哌齐	Allydone	2023	阿尔茨海默病	骨架型贴剂	Teikoku Seiyaku	日本
右旋安非他命	Xelstry	2022	注意缺陷多动症	骨架型贴剂	Noven	美国
多奈哌齐	Donerion	2021	阿尔茨海默病	骨架型贴剂	Icure	韩国
利斯的明	Rivalif	2021	阿尔茨海默病	储库型贴剂	Luye	欧洲
盐酸罗匹尼罗	Haruropi	2019	帕金森病	骨架型贴剂	Hisamitsu	日本
布南色林	Lonasen	2019	精神分裂症	骨架型贴剂	Sumitomo	日本
阿塞那平	Secuado	2019	精神分裂症	骨架型贴剂	Hisamitsu	美国
利斯的明	Exelon	2007	阿尔茨海默病	骨架型贴剂	Sandoz	美国
罗替高汀	Neupro	2006	帕金森病	骨架型贴剂	UCB	欧洲
司来吉兰	Emsam	2006	重度抑郁症	骨架型贴剂	Somerset	美国
哌甲酯	Daytrana	2006	注意缺陷多动症	骨架型贴剂	Noven	美国
东莨菪碱	Transderm Scop	1979	晕动病	储库型贴剂	Alza	美国

度至重度 AD 的全过程治疗^[22]。Adlarity 是一种储库型贴剂, 规格为每片 88.4 mg 和每片 176.7 mg, 可在 1 周内持续释放 5 mg/d 和 10 mg/d 两种剂量。Adlarity 由背衬层、隔离层、药物层、控释膜、黏合层、保护层 6 部分组成, 药物层中的盐酸多奈哌齐通过与碳酸氢钠发生反应缓慢生成多奈哌齐游离碱, 并采用聚丙烯微孔膜作为控释膜来控制药物的释放速度, 从而使多奈哌齐在患者脑内能够长时间维持在有效治疗浓度范围内, 可避免口服疗法存在的峰谷效应。因此, 患者在使用 Adlarity 后的胃肠道不良反应发生率仅有 14.5%, 远低于相同剂量口服疗法的 53.6%, 显著提升了患者的用药安全性。此外, 相比于 Teikoku Seiyaku 制药公司需每日一次给药的多奈哌齐贴剂(Allydone)以及 Icure 制药公司需每周两次给药的多奈哌齐贴剂(Donerion), Adlarity 进一步减少给药频次, 避免给记忆缺陷的患者带来不便^[23]。

司来吉兰是一种不可逆选择性单胺氧化酶-B 抑制剂 (monoamine oxidase-B inhibitor, MAO-B), 口服疗法被批准用于治疗 PD。有研究表明, 司来吉兰在大剂量下缺乏选择性, 可同时抑制脑内 MAO-A 和 MAO-B 两种同工酶, 造成血清素、去甲

肾上腺素和多巴胺水平升高而发挥抗抑郁作用^[24]。然而司来吉兰有明显的肝脏首过效应, 口服生物利用度仅 10%^[25], 因此口服剂量需比批准用于治疗 PD 的剂量(5~10 mg/d)高 3~6 倍才具有抗抑郁作用。在此剂量下, 当司来吉兰与富含酪胺的食物同服时易导致患者出现严重的高血压危象, 限制了其口服疗法在抑郁症治疗领域中的应用。而司来吉兰的脂溶性较高, 且相对分子质量较小(187.30 D), 易跨过皮肤屏障吸收, 经皮给药可以很好地解决司来吉兰生物利用度低的问题。Somerset 制药公司的司来吉兰骨架型贴剂(Emsam)的生物利用度高达 75%, 相较于口服疗法所需的高剂量, Emsam 每 24 h 释放 6 mg 司来吉兰即可发挥抗抑郁作用, 无须饮食调整^[26]。

随着新型材料、技术和设备的不断进步, 更为安全有效的促渗技术已经取得显著的成果, 旨在加强药物的皮肤透过能力。如微针、热消融等技术能够更针对性地突破皮肤角质层屏障, 从而提高药物的透皮吸收效率, 在脑内疾病治疗领域中具有广阔的应用前景。例如, 我国自主研发用于儿童术前镇静的盐酸右美托咪定微针贴剂已于 2024 年成功步入临床试验阶段。

1.2 侵入性局部给药途径

1.2.1 脑室内注射给药 脑室内注射给药(intracerebroventricular injection, ICV)是指将药物注射至已通过手术植入患者头皮下的储液囊, 并通过简单扩散将药物分布于脑实质的给药方式^[27]。全球范围内已开展多项通过 ICV 递送药物用以治疗脑病的临床试验(表 5), Ommaya 囊和 Rickham 囊是临幊上常用的脑室储液囊。

神经元腊样脂褐质沉积症 2 型是一种由三肽基肽酶 1(tripeptidyl peptidase 1, TPP1)缺乏引起

的小儿神经退行性疾病, 以脑内的神经损伤最为严重。临床症状主要有癫痫、智力减退、语言延迟等^[28]。Cerliponase alfa 是一种重组人 TPP1, 可通过补充体内缺乏的 TPP1 发挥治疗作用。然而 cerliponase alfa 是由 544 个氨基酸组成的大分子蛋白质, 平均相对分子质量为 59 kD, 难以透过 BBB, 若采用全身给药的递送方式将无法在脑内达到有效治疗浓度。2017 年 4 月, FDA 批准 BioMarin 制药公司的 Brineura 上市, 是全球首个也是唯一治疗神经元腊样脂褐质沉积症 2 型的特定产品, 通过 ICV 的给药方式以 2.5 mL/h 的输注速率将 cerliponase alfa 递送至脑室, 每两周给药一次^[29]。Brineura 应用的脑内递送装置主要由 Perfusion Space 输液泵、Codman Holter Rickham 储液囊和 Codman 脑室导管等部分组成。其 2014 年完成的 I/II 期临床试验(NCT02485899)结果显示, cerliponase alfa 的脑脊液暴露量是血中暴露量的 300~1000 倍, 表明 cerliponase alfa 通过 ICV 递送后可实现在脑内的高效富集^[30]。

1.2.2 对流增强给药技术 对流增强给药(convective-enhanced delivery, CED)技术系指采用立体定位技术将与微灌注泵相连的导管插入到目标区域, 通过压力驱动以对流-扩散的方式连续输注药物的给药方法。相比于传统的 ICV, CED 可使药物直接作用于脑实质的局部病变区域, 递送效果更为精准^[31]。由于脑内疾病患者的脑部与正常生理状态相比已发生病理学改变, 使得药物递送情况更为复杂, 但同时为针对特定脑病的药物递送策略提供了设计方向, 因此 CED 的精准递送在脑内疾病治疗领域中具有广阔的应用前景(表 6)。

PD 以中脑黑质中多巴胺能神经元的进行性缺失为主要病理特征, 其中壳核是多巴胺能神经元缺

表 5 处于临床试验阶段的脑室内注射给药

活性成分	开始时间	研发阶段	临床试验编号	适应证	研发企业
ETX101	2024	I/II 期	NCT05419492	Dravet 综合征	Encoded
NGN401	2023	I/II 期	NCT05898620	雷特综合征	Neurogene
GC1123	2022	I 期	NCT05422482	黏多糖贮积症 II 型	GC Biopharma
MB101	2021	I 期	NCT04661384	复发或难治性恶性胶质瘤	Mustang
CT010	2020	II 期	NCT04153175	难治性癫痫	Cerebral
Neurostem	2017	I/II 期	NCT03172117	阿尔茨海默病	Medipost
sNN0031	2015	I/II 期	NCT02408562	帕金森病	Newron
sNN0029	2009	I/II 期	NCT01384162	肌萎缩侧索硬化	Newron

表 6 处于临床试验阶段的对流增强给药技术

活性成分	开始时间	研发阶段	临床试验编号	适应证	研发企业
RGL193	2023	I 期	NCT06195124	帕金森病	Regenelead
AMT260	2023	I / II 期	NCT06063850	难治性颞叶癫痫	uniQure
AMT130	2021	I / II 期	NCT05243017	亨廷顿舞蹈病	uniQure
OS2966	2021	I 期	NCT04608812	复发/进展性高级别胶质瘤	OncoSynergy
MTX110	2018	I / II 期	NCT03566199	弥漫性桥脑神经胶质瘤	Midatech
NB1b1817	2018	I 期	NCT03562494	帕金森病	Neurocrine
PVSRIPO	2017	II 期	NCT02986178	复发性胶质母细胞瘤	Istari Oncology
MDNA55	2017	II 期	NCT02858895	复发性胶质母细胞瘤	Medicenna
DNX2401	2016	II 期	NCT02798406	复发性胶质母细胞瘤	DNAtrix
AB1005	2013	I 期	NCT01621581	帕金森病	AskBio
PRX321	2009	II 期	NCT00797940	复发性胶质母细胞瘤	Protox
AP12009	2008	III 期	NCT00761280	继发性胶质母细胞瘤	Isarna

乏最严重的部位^[32-33]。神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)能够促进脑内神经元的存活和形态分化, 在临床前研究显示出能够恢复多巴胺能活性和逆转运动障碍的能力, 有望为 PD 患者带来新希望^[34]。但如何将重组人 GDNF 高效富集于壳核区域则成为主要的技术开发难点。基于腺相关病毒(adeno-associated virus, AAV)具有靶向注射部位神经元的优势, AskBio 制药公司采用 AAV2 作为荷载重组人 GDNF 的载体, 并通过 CED 将其精准递送至脑内双侧壳核区域治疗晚期 PD 患者。2022 年完成的 I 期临床试验(NCT01621581)结果显示, 目标壳核区域中的药物覆盖率为 63%, 而且在长达 5 年的治疗过程中, 患者的耐受性良好^[35]。

1.2.3 鞘内注射给药 鞘内注射给药(intrathecal injection, IT)是指将药物直接注射至蛛网膜下腔中的脑脊液, 随后药物经脑脊液循环进入脑内的给药方式^[36]。抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎是由 NMDAR 抗体介导的自身免疫性脑炎, 年发病率为 1.5/100 万人, 其中对现有治疗药物无效的难治性抗 NMDAR 脑炎患者人数占发病总人数的 25%。利妥昔单抗是治疗抗 NMDAR 脑炎的常用药物, 若通过静脉注射的给药方式递送利妥昔单抗, 仅有 1% 的药物可以跨越 BBB 进入脑内, 导致其对于难治性抗 NMDAR 脑炎患者无效。而采用 IT 递送利妥昔单抗则可在治疗难治性抗 NMDAR 脑炎患者过程中发挥出优异的疗效。临床治疗结果显示, 经过 IT 递送利妥昔单抗治疗后, 难治性抗 NMDAR 脑炎患者脑脊液

中的 NMDAR 抗体滴度由 1:128 降低至 1:16, 且患者的临床症状得到显著的改善^[37]。目前已开展多项采用 IT 递送药物治疗脑病的临床试验(表 7)。

2 基于新型递药系统的脑靶向药物研发策略

药物分子可通过多种机制跨越 BBB(图 2), 其中新型递药系统(如基于受体介导转胞吞递药系统、基于细胞归巢的跨膜递药系统、基于超声可逆打开 BBB 递药系统等)通过利用脑内天然转运机制, 显著提高药物跨越 BBB 效率, 在临床前脑内疾病动物模型中展现出巨大的治疗潜力。但新型递药系统的研发难度大、研发周期长、专业壁垒高, 因此也往往难以很快实现工业化生产。随着生物工程技术、设备制造技术、药物制剂技术等进入高质量的发展阶段, 制药企业能够打破以往的研发困境, 克服药剂学层面的种种困难, 成功将新型递药系统推进至脑内疾病治疗的临床应用阶段。

2.1 基于受体介导转胞吞递药系统

受体介导的转胞吞作用(receptor-mediated transcytosis, RMT)是利用 BBB 上多种内源性受体(如转铁蛋白受体、胰岛素受体、低密度脂蛋白受体等)的配体作为靶向功能分子构建的载药系统, 当药物表面修饰的配体与 BBB 上特异性受体结合后, 引起脑微血管内皮细胞膜内陷并发生胞吞作用形成含受体-配体复合物的细胞内囊泡, 随后囊泡在细胞内相应转运机制的作用下转运至基底膜, 最后通过胞吐作用释放药物进入脑组织^[38]。RMT 作为一种有效介导生物大分子药物穿越 BBB 的途径, 已在多项研究中取得重要成果(表 8)。其中转铁蛋

表 7 处于临床试验阶段的鞘内注射给药

活性成分	开始时间	研发阶段	临床试验编号	适应证	研发企业
RJK002	2024	I 期	NCT06454682	肌萎缩侧索硬化	Rejuko
ALN-APP	2024	II 期	NCT06393712	脑淀粉样血管病	Alnylam
ION717	2024	I / II 期	NCT06153966	传染性海绵状脑病	Ionis
BIIB080	2022	II 期	NCT05399888	阿尔茨海默病	Biogen
ION464	2022	I 期	NCT04165486	多系统萎缩	Ionis
ION582	2021	I / II 期	NCT05127226	Angelman 综合征	Ionis
WVE003	2021	I / II 期	NCT05032196	亨廷顿舞蹈病	Wave Life
ION373	2021	III 期	NCT04849741	亚历山大病	Ionis
STK001	2021	II 期	NCT04740476	Dravet 综合征	Stoke
BIIB105	2020	II 期	NCT04494256	肌萎缩侧索硬化	Biogen
GTX102	2020	I / II 期	NCT04259281	Angelman 综合征	Ultragenyx
BIIB094	2019	I 期	NCT03976349	帕金森病	Biogen

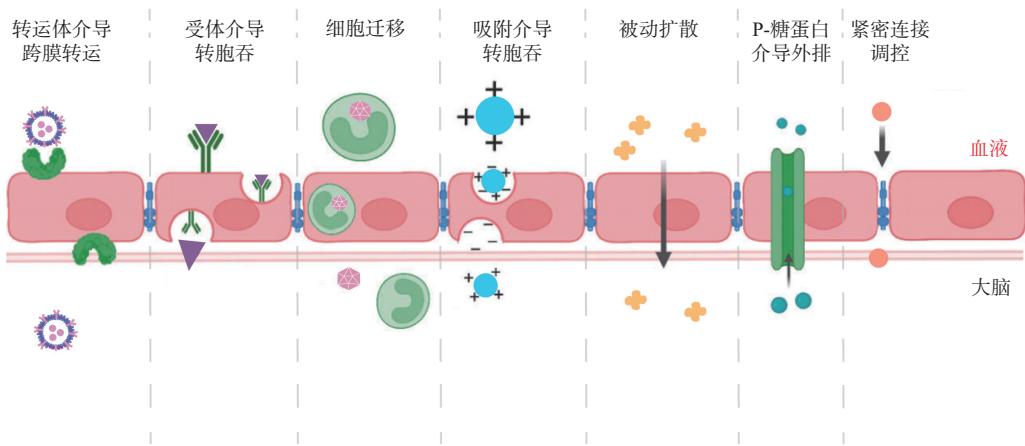


图 2 通过新型递药系统的血脑屏障跨越机制

白受体(transferrin receptor, TfR)在脑微血管内皮细胞上高度表达,是 RMT 递送领域中应用最为广泛的靶向受体^[39]。

2021 年日本药品与医疗器械管理局(Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA)批准一种重组融合蛋白 pabinafusp alfa 上市,商品名为 Izcargo。Izcargo 是基于 JCR 制药公司专有的 J-Brain Cargo 技术,由重组人艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶与 TfR 抗体结合而成。硫酸乙酰肝素是由于艾杜糖醛酸-2-硫酸酯酶缺失而在体内积累的糖胺聚糖之一,是黏多糖贮积症 II 型的重要生物标志物。JCR 制药公司于 2020 年完成 Izcargo 的 II / III 期临床试验(NCT03568175),经过 52 周的治疗,患者脑脊液中的硫酸乙酰肝素浓度较初始给药前下降约 63.7%,显示出良好的中枢神经病症治疗效果,且没有明显的用药安全性问题^[40]。

Gantenerumab 是 Roche 制药公司开发的人源化 A β 免疫球蛋白 G1 抗体,通过与 A β 的聚集形态相结合来促进大脑中 A β 代谢清除。与获批的 A β 单克隆抗体采用静脉注射给药方式不同, gantenerumab 采用皮下注射的递药方式以提高患者依从性。Roche 制药公司于 2022 年完成 gantenerumab 的两项 III 期临床试验(NCT03443973、NCT03444870),但均以失败告终。结果显示, gantenerumab 对于 A β 的清除效果优于安慰剂,但清除水平明显低于预期,且未能改善患者认知功能下降的速度,表明 gantenerumab 经皮下注射后跨越 BBB 的效率低^[41]。BrainshuttleTM是 Roche 制药公司基于 RMT 开发用于提高大分子药物跨越 BBB 效率的另一种递送技术,采用独特的 Brainshuttle 模块与治疗性抗体和 TfR 抗体结合形成双特异性抗体。在 AD 小鼠模型中,可将治疗性抗体在 A β 沉积部位的浓度提高 55

表 8 处于临床阶段的受体介导转胞吞递药系统

活性成分	靶向受体	开始时间	研发阶段	临床试验编号	适应证	研发企业
ANG1005	低密度脂蛋白受体相关蛋白1	2023	Ⅲ期	NCT03613181	乳腺癌脑转移	AngioChem
ABL301	胰岛素样生长因子1受体	2022	I 期	NCT05756920	帕金森病	ABL
DNL310	转铁蛋白受体	2022	Ⅱ/Ⅲ期	NCT05371613	黏多糖贮积症Ⅱ型	Denali
DNL593	转铁蛋白受体	2022	I / II 期	NCT05262023	额颞叶痴呆	Denali
RG6102	转铁蛋白受体	2021	I / II 期	NCT04639050	阿尔茨海默病	Roche
JR171	转铁蛋白受体	2021	I / II 期	NCT04453085	黏多糖贮积症Ⅰ型	JCR
AGT181	胰岛素受体	2016	I / II 期	NCT03071341	黏多糖贮积症Ⅰ型	ArmaGen
AGT182	胰岛素受体	2015	I 期	NCT02262338	黏多糖贮积症Ⅱ型	ArmaGen

倍^[42]。Trontinemab(RG6102)是 Roche 制药公司基于 Brainshuttle™递送技术制备的“2+1”形式双特异性单克隆抗体,将 Brainshuttle 模块与 gantenerumab 二价结合,并与 Tfr1 的单链抗体一价结合。在临床前研究中,以食蟹猴为动物模型,分别静脉注射 trontinemab(10 mg/kg)和 gantenerumab(20 mg/kg),结果显示 trontinemab 的给药剂量虽然是 gantenerumab 的一半,但脑内暴露量可达到其 4~18 倍;经过 PK/PD 模型预测,每 4 周静脉注射 trontinemab 210 mg 产生 Aβ 清除率与相同频次给药 gantenerumab 600 mg 相当,表明 trontinemab 跨越 BBB 的效率显著高于 gantenerumab^[43]。Roche 制药公司于 2023 年完成 trontinemab I / II 期临床试验(NCT04639050),结果显示 trontinemab 在患者体内脑脊液/血浆比率是 gantenerumab 的 8 倍。经过 28 周治疗后,有 75% 患者脑内 Aβ 水平低于正常检测水平,清除效果优于已上市的仑卡奈单抗(Leqembi)。

紫杉醇(paclitaxel, PTX)是常见的肿瘤化疗药物,对肿瘤抑制率大约是替莫唑胺的 1400 倍,但由于 PTX 脑内生物利用度较低,限制其在脑肿瘤治疗领域中的应用。ANG1005 是一种新型肽-药物偶联物,由 3 个 PTX 分子与 Angiopep-2 共价偶联而成,用于治疗乳腺癌脑转移。Angiopep-2 由 19 个氨基酸残基组成,可靶向低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 并通过 RMT 介导药物跨越 BBB。由于低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 不仅在脑微血管内皮细胞上表达,同时也在脑转移的肿瘤细胞中高度表达,因此 ANG1005 不仅可以跨越 BBB 入脑,还可靶向脑内肿瘤细胞。在乳腺癌脑转移小鼠模型中,静脉注射 ANG1005 的脑内暴露量为同摩尔游离 PTX 的 54 倍。Ⅱ期临床试验结果显示,经过 ANG1005 治

疗患者的中位生存期约为 8 个月,是接受现有治疗药物患者中位生存期(4 个月)的 2 倍^[44]。

2.2 基于细胞归巢的跨膜递药系统

细胞归巢是指细胞在体内趋化因子的引导下向目标区域发生的定向迁移^[45]。巨噬细胞和单核细胞等免疫细胞具有天然通过 BBB 的能力,可荷载药物在脑内炎性疾病发病期间跨越 BBB 并通过归巢效应靶向脑内炎症区域,成为治疗脑内炎性疾病重要的靶细胞。MAT2203 的研发是基于 Matinas 制药公司的脂质纳米晶平台技术,以带负电荷的天然磷脂酰丝氨酸为脂质材料并与二价钙离子相互作用形成类似雪茄螺旋卷结构的多层脂质纳米晶,脂质双分子结构可有效包裹疏水性药物两性霉素 B(amphotericin B, AmB),并减少口服给药后 AmB 在消化道环境中的降解。MAT2203 的释药机制为钙离子浓度依赖性释放,在细胞内低钙环境下脂质纳米晶的结构受到破坏从而释放 AmB,而在血液循环中则保持晶体结构的稳定。隐球菌性脑膜炎是最常见的真菌性中枢神经系统感染性疾病,每年在全球范围内造成 18 万人死亡,标准疗法为静脉注射 AmB 脱氧胆酸盐。由于缺乏脑靶向性,AmB 易在外周组织蓄积造成患者在治疗过程中出现肾损害、贫血等严重不良反应。MAT2203 作为一种带负电荷的 AmB 脂质纳米晶,可与外周的巨噬细胞通过膜融合作用进入胞内,并响应胞内低钙环境缓慢释放 AmB,随后巨噬细胞在炎症趋化因子的引导下,荷载 AmB 通过细胞归巢作用跨越 BBB 并靶向脑内炎症区域发挥治疗作用。在隐球菌性脑膜炎小鼠模型中, MAT2203 可实现 AmB 高效富集于小鼠脑部炎症区域,而未受感染小鼠脑中 AmB 的浓度极低^[46]。2022 年完成的Ⅱ期临床试验(NCT04031833)结果显示, MAT2203 的 2 周脑脊

液真菌清除率为 63.6%，与静脉注射 AmB 的清除率相当(67.6%)，且经过 MAT2203 和静脉注射 AmB 治疗患者的 18 周生存率均为 85%。但在毒性方面，MAT2203 的肾损害及贫血的发生率分别为 13% 和 4.8%，远小于静脉注射 AmB 的 43%(肾损害)和 38%(贫血)，表明相比于静脉注射 AmB，MAT2203 的脑靶向性更优^[47]。

2.3 基于超声可逆打开 BBB 递药系统

阿杜那单抗于 2021 年获 FDA 批准上市用于轻度 AD 的治疗，是全球首个获批靶向 A β 的全人源 IgG1 单克隆抗体，并且也是自 2003 年以来第一个通过全新的作用机制治疗 AD 的创新药，开启治疗 AD 的新篇章^[48]。但由于 BBB 的阻碍作用，静脉注射阿杜那单抗仅有 1.3% 的药物可以穿过 BBB 进入脑内，导致疗效不佳，已于 2024 年退市。聚焦超声系指将低强度的超声聚焦于特定区域，以短暂可逆地打开局部 BBB，而不影响其他区域 BBB 的正常生理功能，从而提高药物穿过 BBB 效率并实现靶向作用的递送技术。具有无创性、深度穿透性和空间聚焦性等优点，在 AD 治疗领域中具有巨大的应用前景。在 AD 小鼠模型中，首先对小鼠的脑部进行聚焦超声处理，结束后立即尾静脉注射阿杜那单抗。对照组则为单独尾静脉注射阿杜那单抗，而未进行聚焦超声处理。结果显示，经过聚焦超声处理的小鼠脑内阿杜那单抗的浓度是对照组的 8.1 倍，表明聚焦超声可显著增强阿杜那单抗穿过 BBB 的效率^[49]。临床前药效试验结果显示，联合疗法还可显著降低 AD 小鼠海马中 A β 水平并减少认知能力的下降。在一项 2022 年开展的概念性验证临床研究(NCT05469009)中，采用 Insightec 公司自主研发的聚焦超声设备(ExAblate-Neuro-Type 2)，具有 1000 多个超声源，可在磁共振成像的引导下将低强度的超声能量聚焦于特定部位。AD 患者每次接受输注阿杜那单抗 2 h 后，随后应用 ExAblate-Neuro-Type 2 在 AD 患者一个脑半球中 A β 沉积密度高的区域进行聚焦超声，并把对侧半球未暴露于聚焦超声的同源脑区域作为对照。同时采用磁共振成像观察 BBB 的开合情况，结果显示，经聚焦超声处理的局部区域 BBB 均被打开，并在聚焦超声结束后的 24~48 h 内闭合，表明聚焦超声可以安全、短暂、可逆地打开 AD 患者的 BBB 从而提高治疗性抗体进入脑内的药量。在患者接受 26 周治疗

后，¹⁸F-氟比他班正电子发射断层扫描结果显示，AD 患者脑内接受聚焦超声处理的脑半球的 A β 水平平均下降 32%，而对照组的 A β 水平仅下降 1%，表明联合疗法可显著减少患者脑内的 A β 水平，具有比单独使用阿杜那单抗更优的疗效^[50]。

此外，基于纳米粒子的新型递药系统也在脑病治疗领域中发挥优异的疗效。Janssen 制药公司研发的棕榈酸帕利哌酮纳米晶注射剂(Invega Hafyera)以聚山梨酯 20 作为稳定剂，并采用湿法介质研磨法制备而成，于 2021 年获 FDA 批准上市并成为全球首个每六个月注射一次的超长效注射剂，显著降低精神分裂症患者的给药频次^[51]。Invega Hafyera 经臀部肌肉注射后，棕榈酸帕利哌酮会缓慢溶解并在体内酯酶的作用下水解成帕利哌酮，经由体循环穿过 BBB，实现药物长时间持续入脑。 III 期临床试验(NCT03345342)结果显示，92.5% 患者在接受 Invega Hafyera 治疗后 12 个月内无复发，为精神分裂症患者回归社会带来希望。AAV 是一种无包膜的单链 DNA 病毒，病毒基因组长约有 4.7 kb，目前已研发出多款亚型。其中 AAV9 因具有良好的脑靶向性为脑内重大疾病的治疗带来新的突破^[52]。黏多糖贮积症 III 型是由于脑内缺乏降解硫酸乙酰肝素的 N-磺基葡萄糖胺磺基水解酶(N-sulfoglcucosamine sulfhydrolase, SGSH)，引起硫酸乙酰肝素在脑内蓄积，进而对中枢神经系统造成损伤。而 Abeona 制药公司研发的 ABO-102 以 AAV9 作为荷载 SGSH 的载体，采用静脉注射的给药方式可将 SGSH 递送入脑从而提升脑内 SGSH 水平。2021 年完成的 I/II 期临床试验(NCT02716246)结果显示经过 ABO-102 治疗患者脑脊液的硫酸乙酰肝素浓度平均减少 63%，表明 ABO-102 有望成为首个黏多糖贮积症 III 型的治疗药物。

3 总结与展望

脑内疾病的治疗领域是一个高度复杂且不断发展的医学分支，涉及神经系统各种病理状态。全球对于治疗脑部疾病和药物的研发从上世纪至今已有数十年的发展，随着对脑内疾病分子机制以及现有治疗策略局限性的深入了解，已经开发出一些具有针对性的药物及治疗方案，在药物给药途径以及递送技术等方面均有显著进步。口腔黏膜给药、吸入给药、经皮给药等有效给药途径可避免肝脏首

过效应、提高药物生物利用度; 鼻黏膜给药, 侵入性局部给药还可使脑内疾病治疗药物绕过 BBB 直接入脑, 提升治疗脑内重大疾病的疗效; 基于受体介导转胞吞递药系统、基于细胞归巢的跨膜递药系统以及基于超声可逆打开 BBB 递药系统等新型递药技术, 具备良好的生物相容性、可显著提高药物跨越 BBB 的效率, 为治疗脑内疾病的大分子药物提供了有效的开发策略。这些新型药物开发策略被证明对多种脑内疾病有效, 尤其是长期的药物干预对控制临床症状、延缓或阻止疾病进展、减少疾病复发均有重要意义, 极大地增强了医疗干预的精准性和安全性, 提高患者生活品质和疾病管理。在精准医疗的大背景下, 未来脑内疾病药物治疗策略会更加侧重于对疾病病理机制深入的理解, 并朝着更加个体化、精准化的方向发展。

References

- [1] Wu D, Chen Q, Chen XJ, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, **8**(1): 217.
- [2] Chen YX, Wei CX, Lyu YQ, et al. Biomimetic drug-delivery systems for the management of brain diseases[J]. *Biomater Sci*, 2020, **8**(4): 1073-1088.
- [3] Liu XX, Gao T, Lu TS, et al. China Brain Project: from bench to bedside[J]. *Sci Bull*, 2023, **68**(5): 444-447.
- [4] Chen YX, Qin DT, Zou JH, et al. Living leukocyte-based drug delivery systems[J]. *Adv Mater*, 2023, **35**(17): e2207787.
- [5] Huang QQ, Chen YK, Zhang WW, et al. Nanotechnology for enhanced nose-to-brain drug delivery in treating neurological diseases[J]. *J Control Release*, 2024, **366**: 519-534.
- [6] Li GL, Duan SJ, Zhu TT, et al. Efficacy and safety of intranasal agents for the acute treatment of migraine: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Headache Pain*, 2023, **24**(1): 129.
- [7] Zhang HQ, Chen Y, Yu M, et al. Nasal delivery of polymeric nanoDisc mobilizes a synergy of central and peripheral amyloid- β clearance to treat Alzheimer's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, **120**(51): e2304213120.
- [8] Zhong L, Wang JJ, Wang P, et al. Neural stem cell-derived exosomes and regeneration: cell-free therapeutic strategies for traumatic brain injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, **14**(1): 198.
- [9] Xie XY, Song QX, Dai CX, et al. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase I/II clinical trial[J]. *Gen Psychiatr*, 2023, **36**(5): e101143.
- [10] Shrewsbury SB. The pharmacokinetics of drugs delivered to the upper nasal space[J]. *Pharmaceut Med*, 2023, **37**(6): 451-461.
- [11] Shrewsbury SB, Jeleva M, Satterly KH, et al. STOP 101: a phase 1, randomized, open-label, comparative bioavailability study of INP104, dihydroergotamine mesylate (DHE) administered intranasally by a 1123 precision olfactory delivery (POD[®]) device, in healthy adult subjects[J]. *Headache*, 2019, **59**(3): 394-409.
- [12] Liu YX, Wu DW. Bi-directional nasal drug delivery systems: a scoping review of nasal particle deposition patterns and clinical application[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, **8**(6): 1484-1499.
- [13] Rabinowicz AL, Carrazana E, Maggio ET. Improvement of intranasal drug delivery with intravail[®] alkylsaccharide excipient as a mucosal absorption enhancer aiding in the treatment of conditions of the central nervous system[J]. *Drugs R D*, 2021, **21**(4): 361-369.
- [14] Munjal S, Gautam A, Offman E, et al. A randomized trial comparing the pharmacokinetics, safety, and tolerability of DFN-02, an intranasal sumatriptan spray containing a permeation enhancer, with intranasal and subcutaneous sumatriptan in healthy adults[J]. *Headache*, 2016, **56**(9): 1455-1465.
- [15] Simões RM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Inhaled levodopa for intermittent treatment of OFF episodes in patients with Parkinson's disease[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2020, **13**(2): 85-101.
- [16] Bilbault T, Taylor S, Walker R, et al. Buccal mucosal irritation studies of sublingual apomorphine film (APL-130277) in Syrian golden hamsters[J]. *Ther Deliv*, 2016, **7**(9): 611-618.
- [17] Olanow CW, Factor SA, Espay AJ, et al. Apomorphine sublingual film for off episodes in Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, **19**(2): 135-144.
- [18] Li XY, Su ZX, Wang CY, et al. Mapping the evolution of inhaled drug delivery research: trends, collaborations, and emerging frontiers[J]. *Drug Discov Today*, 2024, **29**(2): 103864.
- [19] Chan JG, Wong J, Zhou QT, et al. Advances in device and formulation technologies for pulmonary drug delivery[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2014, **15**(4): 882-897.
- [20] Perucca E, White HS, Bialer M. New GABA-targeting therapies for the treatment of seizures and epilepsy: II. treatments in clinical development[J]. *CNS Drugs*, 2023, **37**(9): 781-795.
- [21] Phatale V, Vaiphei KK, Jha S, et al. Overcoming skin barriers through advanced transdermal drug delivery approaches[J]. *J Control Release*, 2022, **351**: 361-380.
- [22] Braeckman R, Oh C. A study of once-a-week donepezil transdermal system's bioequivalence to oral donepezil in healthy volunteers: a plain language summary[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, **13**(6): 303-313.

- [23] Tariot PN, Braeckman R, Oh C. Comparison of steady-state pharmacokinetics of donepezil transdermal delivery system with oral donepezil[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, **90**(1): 161-172.
- [24] Rossano F, Caiazza C, Sobrino A, *et al*. Efficacy and safety of selegiline across different psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of oral and transdermal formulations[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2023, **72**: 60-78.
- [25] Salatin S, Asadi R, Jelvehgari M. Development and characterization of sublingual films for enhanced bioavailability of selegiline hydrochloride[J]. *Ther Deliv*, 2021, **12**(2): 159-174.
- [26] Pae CU, Lim HK, Han CS, *et al*. Selegiline transdermal system: current awareness and promise[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, **31**(6): 1153-1163.
- [27] Fahoum F, Eyal S. Intracerebroventricular administration for delivery of antiseizure therapeutics: challenges and opportunities[J]. *Epilepsia*, 2023, **64**(7): 1750-1765.
- [28] Schulz A, Specchio N, de los Reyes E, *et al*. Safety and efficacy of cerliponase Alfa in children with neuronal ceroid lipofuscinosis type 2 (CLN2 disease): an open-label extension study[J]. *Lancet Neurol*, 2024, **23**(1): 60-70.
- [29] Specchio N, Pietrafusa N, Trivisano M. Changing times for CLN2 disease: the era of enzyme replacement therapy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2020, **16**: 213-222.
- [30] Kim A, Grover A, Hammon K, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cerliponase Alfa, enzyme replacement therapy for CLN2 disease by intracerebroventricular administration[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, **14**(2): 635-644.
- [31] D'Amico RS, Aghi MK, Vogelbaum MA, *et al*. Convection-enhanced drug delivery for glioblastoma: a review[J]. *J Neurooncol*, 2021, **151**(3): 415-427.
- [32] Park TY, Jeon J, Cha Y, *et al*. Past, present, and future of cell replacement therapy for Parkinson's disease: a novel emphasis on host immune responses[J]. *Cell Res*, 2024, **34**(7): 479-492.
- [33] Johansson ME, Toni I, Kessels RPC, *et al*. Clinical severity in Parkinson's disease is determined by decline in cortical compensation[J]. *Brain*, 2024, **147**(3): 871-886.
- [34] Lin CY, Lin YC, Huang CY, *et al*. Ultrasound-responsive neurotrophic factor-loaded microbubble- liposome complex: Pre-clinical investigation for Parkinson's disease treatment[J]. *J Control Release*, 2020, **321**: 519-528.
- [35] Rocco MT, Akhter AS, Ehrlich DJ, *et al*. Long-term safety of MRI-guided administration of AAV2-GDNF and gadoteridol in the putamen of individuals with Parkinson's disease[J]. *Mol Ther*, 2023, **31**(7): 2296.
- [36] Fowler MJ, Cotter JD, Knight BE, *et al*. Intrathecal drug delivery in the era of nanomedicine[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, **165/166**: 77-95.
- [37] Reda M, Jabbour R, Haydar A, *et al*. Case report: rapid recovery after intrathecal rituximab administration in refractory anti-NMDA receptor encephalitis: report of two cases[J]. *Front Immunol*, 2024, **15**: 1369587.
- [38] Terstappen GC, Meyer AH, Bell RD, *et al*. Strategies for delivering therapeutics across the blood-brain barrier[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, **20**(5): 362-383.
- [39] Liu HJ, Xu PS. Strategies to overcome/penetrate the BBB for systemic nanoparticle delivery to the brain/brain tumor[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, **191**: 114619.
- [40] Okuyama T, Eto Y, Sakai N, *et al*. A phase 2/3 trial of pabinafusp Alfa, IDS fused with anti-human transferrin receptor antibody, targeting neurodegeneration in MPS-II[J]. *Mol Ther*, 2021, **29**(2): 671-679.
- [41] Bateman RJ, Smith J, Donohue MC, *et al*. Two phase 3 trials of gantenerumab in early Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2023, **389**(20): 1862-1876.
- [42] Niewohner J, Bohrmann B, Collin L, *et al*. Increased brain penetration and potency of a therapeutic antibody using a monovalent molecular shuttle[J]. *Neuron*, 2014, **81**(1): 49-60.
- [43] Grimm HP, Schumacher V, Schäfer M, *et al*. Delivery of the Brainshuttle™ amyloid-beta antibody fusion trontinemab to non-human primate brain and projected efficacious dose regimens in humans[J]. *MAbs*, 2023, **15**(1): 2261509.
- [44] Kumthekar P, Tang SC, Brenner AJ, *et al*. ANG1005, a brain-penetrating peptide-drug conjugate, shows activity in patients with breast cancer with leptomeningeal carcinomatosis and recurrent brain metastases[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, **26**(12): 2789-2799.
- [45] Li D, Cho MS, Gonzalez-Delgado R, *et al*. The effect of ADAMTS13 on graft-versus-host disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, **28**(13): e18457.
- [46] Lu R, Hollingsworth C, Qiu J, *et al*. Efficacy of oral encochleated amphotericin B in a mouse model of cryptococcal meningoencephalitis[J]. *mBio*, 2019, **10**(3): e00724-e00719.
- [47] Boulware DR, Atukunda M, Kagimu E, *et al*. Oral lipid nanocrystal amphotericin B for cryptococcal meningitis: a randomized clinical trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2023, **77**(12): 1659-1667.
- [48] Liu KY, Howard R. Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab[J]? *Nat Rev Neurol*, 2021, **17**(11): 715-722.
- [49] Kong C, Yang EJ, Shin J, *et al*. Enhanced delivery of a low dose of aducanumab via FUS in 5 × FAD mice, an AD model[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, **11**(1): 57.
- [50] Rezai AR, D'Haese PF, Finomore V, *et al*. Ultrasound blood-brain barrier opening and aducanumab in Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024, **390**(1): 55-62.
- [51] Jia YC, Jiang YX, He YL, *et al*. Approved nanomedicine against diseases[J]. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(3): 774.
- [52] Michaud M, Belmatoug N, Catros F, *et al*. Mucopolysaccharidoses: a review[J]. *Rev Med Interne*, 2020, **41**(3): 180-188.



[专家介绍] 丁杨, 中国药科大学药剂系教授、博导, 入选国家级高层次青年人才, 江苏省杰青、333 人才工程、青蓝工程、双创计划等。从事微粒制剂研发与产业化, 重点关注仿生药物递送系统。主持国家自然科学基金、国家重大专项/重点研发计划(子项目)、国家药典委专项等 14 项部委级以上项目, 新药开发项目 10 余项。以第一/通信作者在 *PNAS*、*Adv Mater* 等发表 60 余篇 SCI 论文(其中 20 篇 $IF > 10$), 授权 16 项发明专利, 为国家药典委和国家药审中心等编制修订技术指南和指导原则 12 项、编写专著 2 部; 协助企业完成 1 类新药临床申报, 揭榜挂帅浙江省重大技术需求。获教育部高等学校科学研究成果一等奖、江苏省科学技术二等奖、中国药学会青年药剂学奖等。兼任世界中医药学会联合会经皮给药专业委员会、中国药学会药剂专委会、南京药学会药剂与药理专委会(青年)委员/理事; *Asian J Pharm Sci* 和《中国医药工业杂志》编委等。

· 校园信息 ·

药学院洪浩/唐苏苏团队在 *Acta Pharmaceutica Sinica B* 发表抗焦虑症靶标发现研究成果

近日, 药学学科顶尖期刊 *Acta Pharmaceutica Sinica B* 在线发表了我校药学院洪浩(本刊编委)/唐苏苏团队的最新研究成果: GPR17 modulates anxiety-like behaviors via basolateral amygdala to ventral hippocampal CA1 glutamatergic projection。药学院硕士研究生聂睿哲为论文第一作者, 药学院洪浩教授和唐苏苏副教授为共同通信作者, 中国药科大学为论文唯一通信单位。

焦虑症是当前发病率最高的精神疾病。目前临床治疗药物主要是苯二氮草类和 5-羟色胺再摄取抑制剂, 但这些药物临床疗效不尽如人意, 且不良反应大, 极大地降低了患者的用药依从性。因此, 从新的角度探究焦虑症的发病机制, 发掘原创抗焦虑药物靶点是该领域亟待突破的瓶颈。

G 蛋白偶联受体 17(GPR17)是 2006 年发现的孤儿受体, 在中枢神经系统表达水平较高。但是 GPR17 在不同脑区和不同类型神经元中的分布和功能以及在精神疾病中的作用知之甚少。该研究发现, GPR17 在慢性束缚应激诱导的焦虑模型小鼠基底外侧杏仁核(BLA)谷氨酸能神经元中的表达水平显著增加。敲减 BLA 谷氨酸能神经元中 GPR17 能显著改善小鼠焦虑样行为; 过表达 BLA 谷氨酸能神经元中 GPR17 能显著增加小鼠对应激的易感性。进一步研究发现, GPR17 通过调控 BLA 脑区谷氨酸能神经元兴奋性, 影响 BLA 至腹侧海马 CA1 亚区谷氨酸能神经冲动传递, 从而调节小鼠焦虑样行为, 这一发现为确立 GPR17 作为抗焦虑药物作用靶点奠定了基础。

该研究受到国家自然科学基金的资助, 得到药学院药理平台的大力支持。

原文链接: <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.08.005>

(药学院)