



从跨血脑屏障递送到屏障功能重塑： 阿尔茨海默病的纳米递送系统干预新策略*

王栩然^{1,2,3)} 尹长锋^{1,2)} 陈欢^{1,2)**} 侯宏卫^{1,2)**} 王贻坤^{4)**}

⁽¹⁾ 北京生命科技研究院, 北京 102200; ⁽²⁾ 国家烟草质量监督检验中心, 烟草生物学效应重点实验室, 郑州 450001;

⁽³⁾ 西安理工大学机械与精密仪器工程学院, 西安 710054; ⁽⁴⁾ 中国科学院合肥物质科学研究院, 合肥 230088)

摘要 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以进行性认知功能衰退为主要特征的神经退行性疾病, 其治疗长期受限于血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 对药物递送的严格限制。近年来, 纳米药物递送系统 (nanomedicine-based drug delivery systems, NDDSs) 凭借可调控的理化性质、优异的载药能力及表面工程化优势, 为突破 BBB 并实现脑靶向治疗提供了新的解决方案。本文系统综述了近年来用于跨越 BBB 治疗 AD 的主要纳米递送策略与研究进展, 重点涵盖脂质基纳米颗粒 (nanoparticles, NPs)、聚合物 NPs、无机 NPs 以及仿生纳米系统和金属有机框架等新型平台。围绕吸附介导、受体介导、转运蛋白介导及跨细胞脂溶性转运等关键机制, 分析不同纳米系统的设计原则、脑递送效率及在 AD 动物模型中的治疗效果。同时, 结合最新研究, 讨论了从“提高跨 BBB 递送效率”向“修复 BBB 功能与调控脑内稳态”转变的新兴纳米治疗范式。此外, 总结并展望了纳米技术在跨越 BBB 治疗 AD 方面的潜力与挑战, 为 AD 及其他神经退行性疾病的治疗提供新思路。

关键词 阿尔茨海默病, 血脑屏障, 纳米递送系统, 靶向递送

中图分类号 R749.1

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0089

CSTR: 32369.14.pibb.20260089

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见于老年人的神经退行性疾病, 其特征为认知功能进行性下降以及大脑中 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经纤维缠结^[1]。目前临床药物主要作用是缓解症状, 尚无有效阻止或逆转疾病进展的手段, 药物研发失败率高达 99.6%^[2], 显示出迫切的治疗需求。

血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是分隔外周循环与脑实质的高度选择性半透屏障, 主要由脑微血管内皮细胞、基底膜、周细胞及星形胶质细胞足突共同构成^[3]。进入中枢神经系统 (central nervous system, CNS), 超过 98% 的小分子药物及几乎所有大分子药物难以有效穿透 BBB, 成为 AD 治疗的重要障碍^[4]。

近年来, 纳米药物递送系统 (nanomedicine-based drug delivery systems, NDDSs) 凭借可调控的理化性质及工程化修饰优势, 为突破 BBB 限制

提供了新的解决方案。合理设计的 NDDSs 不仅能够提高药物稳定性并减少降解, 还可通过受体介导或转运蛋白介导的转胞吞作用实现脑靶向递送^[5]。脂质体、聚合物纳米颗粒 (polymer-based nanoparticles, PNPs)、外泌体衍生囊泡及仿生纳米系统等多种平台, 已显示出协同递送多种治疗剂、干预 AD 多条病理途径的潜力^[6]。

1 BBB的功能与结构

BBB 作为 CNS 与体循环之间的高度选择性界

* 国家自然科学基金 (52503207), 中国博士后科学基金会 (2024M763656) 和北京生命科技研究院有限公司 (2024100CB0090, 2024100CB0220) 资助项目。

** 通讯联系人。

陈欢 Tel: 010-50853067, E-mail: chenahuan@bbsa.com.cn

侯宏卫 Tel: 0371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

王贻坤 Tel: 0551-65593376, E-mail: wyk@aiofm.ac.cn

收稿日期: 2026-02-21, 接受日期: 2026-07-23

面, 在维持脑内微环境稳定中发挥着关键作用, 同时也成为脑部疾病药物递送的主要障碍^[7]。如图1所示, BBB主要由脑微血管内皮细胞、紧密连接、基底膜、周细胞及星形胶质细胞足突共同构成, 形成动态而精密的屏障结构。

BBB通过严格调控物质跨膜转运, 可有效阻止病原体、毒素及外源性大分子进入脑实质, 但同时也限制了超过98%的小分子药物及几乎所有大分子治疗制剂的脑内递送^[3]。其中, 内皮细胞间

由闭合蛋白、密封蛋白及闭锁小带蛋白构成的紧密连接显著降低了细胞旁通透性; 周细胞、基底膜及星形胶质细胞则共同参与屏障稳定性与物质交换调控^[8]。因此, BBB在生理条件下是保护大脑的重要防御结构, 但在病理状态下却成为药物递送的主要瓶颈。理解其结构与功能特性, 并针对其调控机制设计递送策略, 是开发CNS疾病有效治疗方法的关键前提。

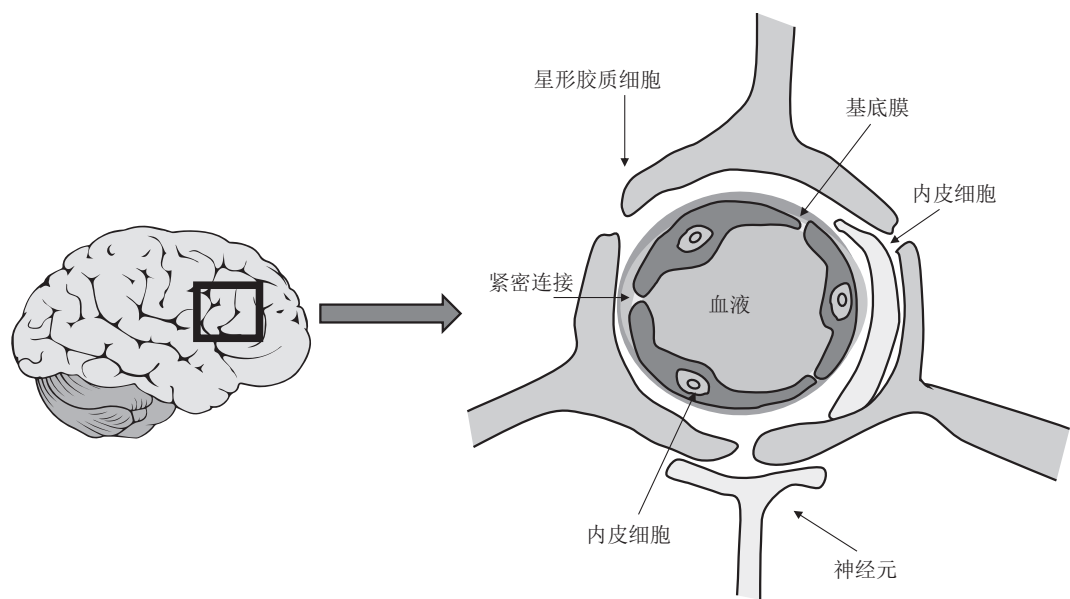


Fig. 1 Schematic diagram of the BBB structure
图1 血脑屏障结构示意图

BBB跨越是一个多层级过程, 不同研究中报道的“脑递送效率提高”并不代表药物能有效到达靶细胞。NDDSs需依次经历血管内皮摄取、跨内皮转胞吞、脑实质分布及靶细胞摄取等环节, 才能发挥治疗效应。因此, 评价跨BBB策略时, 应综合考虑各层级的递送效率及其对治疗效果的贡献, 而非仅关注内皮摄取或体外穿透。

当前脑部药物递送策略主要依托多种跨BBB机制, 包括吸附介导的转胞吞作用 (adsorptive-mediated transcytosis, AMT)、受体介导的转胞吞作用 (receptor-mediated transcytosis, RMT)、转运蛋白介导的转运 (transporter-mediated transport, TMT) 以及跨细胞亲脂性途径 (transcellular lipophilic pathway, TLP) 等 (图2)。AMT主要依赖带正电载体与脑微血管内皮表面糖萼之间的静电相互作用促进内吞, 可提高内皮细胞摄取, 但由于

缺乏特异性识别机制, 其跨内皮转运效率及脑实质分布能力受载体性质和实验条件影响较大^[9]。RMT通过转铁蛋白受体 (transferrin receptor, TfR)、低密度脂蛋白受体相关蛋白及胰岛素受体等内源性受体介导内吞和转胞吞, 被广泛应用于脑靶向递送。然而, 不同受体、配体亲和力和偶联方式及纳米载体特征均可能影响胞内转运路径, 部分载体还可能因受体饱和或溶酶体降解而降低脑实质递送效率。TMT利用葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1, GLUT1)、L型氨基酸转运蛋白1 (L-type amino acid transporter 1, LAT1) 等内源性转运系统实现跨BBB运输, 为小分子药物及部分核酸递送提供了可行途径, 但其递送效果受到底物竞争、转运容量及载体设计等因素影响^[10-13]。TLP则主要依赖药物自身脂溶性通过细胞膜被动扩散, 其脑递送效率与分子理化性质密切相关, 在纳米递

送系统中常作为辅助途径，与其他主动转运机制协同发挥作用^[14]。各类跨BBB机制的设计策略、适用对象及其优势与局限性详见表1。

在体外评估方面，Transwell静态模型和微流控动态模型是主要工具^[15]。Transwell模型操作简便、通量高，通过多孔膜将“血管腔”与“脑实质”分隔开，适合大规模筛选；而微流控模型通过持续灌注培养基施加生理相关剪切力，促进细胞形

成更致密的紧密连接，其药物渗透数据更贴近体内情况，并可实时观察纳米颗粒跨膜转运行为，更适合机制研究^[16-18]。然而，无论是Transwell模型还是微流控模型，均主要反映载体跨内皮转运能力，难以全面评估脑实质扩散、细胞特异性摄取及最终治疗效果。因此，跨BBB策略的评价仍需结合体内脑分布、细胞定位及药效学研究进行综合分析。

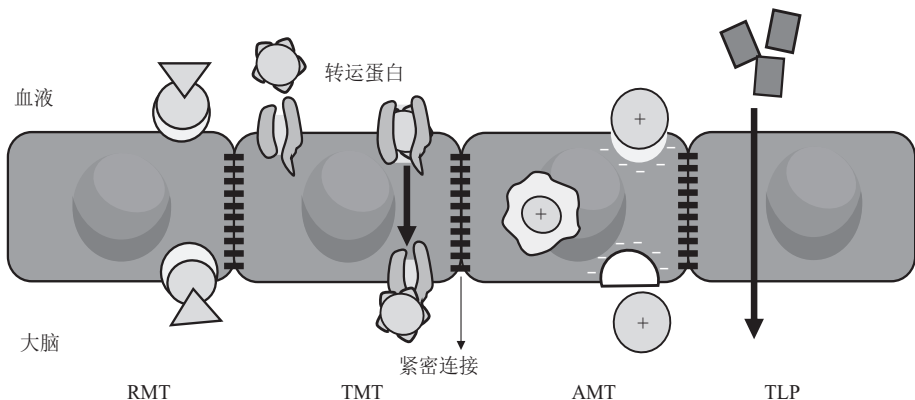


图2 Schematic representation of molecular transport pathways across the BBB

图2 跨血脑屏障分子运输通道的示意图

RMT: 受体介导转胞吞作用 (receptor-mediated transcytosis); AMT: 吸附介导转胞吞作用 (adsorptive-mediated transcytosis); TMT: 转运体介导转胞吞作用 (transporter-mediated transcytosis); TLP: 亲脂性跨细胞渗透 (transcellular lipophilic permeation)。

Table 1 Major nanocarrier strategies for crossing the blood–brain barrier

表1 BBB跨越的主要纳米递送策略

BBB跨越机制	作用原理	常用纳米设计策略	代表性载体/修饰	优势	局限性	参考文献
AMT	带正电的纳米载体与BBB内皮细胞膜表面带负电的糖萼发生静电相互作用，触发非特异性内吞	构建阳离子表面；引入阳离子聚合物或穿膜肽	壳聚糖修饰NPs、PEI修饰NPs、高TAT肽修饰载体	设计简单、通量较高	特异性低，可能增加BBB毒性与非靶组织摄取	[19]
RMT	纳米载体表面配体与BBB内皮细胞高表达受体结合，触发内吞与跨细胞转运	偶联特异性配体或抗体	Tf/TfR、Lf/LfR、ApoE/LRP1、Angiopep-2	靶向性强、效率高，是当前最成熟策略	受体饱和效应，配体密度需精确控制	[10-13]
TMT	模拟内源性营养物质，利用BBB上的转运蛋白实现跨膜转运	药物或载体拟底物化设计	GLUT1、LAT1相关修饰	生理相容性好	载药形式受限，适用范围较窄	[10-13]
TLP	亲脂性小分子沿浓度梯度被动穿越BBB脂质双层	提高载体或药物脂溶性	脂质NPs、疏水性小分子修饰	不依赖受体，机制简单	效率低、缺乏靶向性	[14]

NPs: 纳米颗粒 (nanoparticles); PEI: 聚乙烯亚胺 (polyethylenimine); TAT: TAT肽 (trans-activator of transcription peptide); Tf: 转铁蛋白 (transferrin); TfR: 转铁蛋白受体 (transferrin receptor); Lf: 乳铁蛋白 (lactoferrin); LfR: 乳铁蛋白受体 (lactoferrin receptor); ApoE: 载脂蛋白E (apolipoprotein E); LRP1: 低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1); Angiopep-2: BBB靶向肽2; GLUT1: 葡萄糖转运蛋白1 (glucose transporter 1); LAT1: L型氨基酸转运蛋白1 (L-type amino acid transporter 1)。

2 纳米药物递送系统的BBB跨越策略与应用

NDDSs 凭借其高载药量、优异稳定性、长循

环半衰期、可控释放特性及精准靶向能力，已成为突破BBB实现脑内药物递送的关键策略^[20]。其效能受粒径、Zeta 电位及表面亲水性等理化性质影响，直接决定体内分布与脑靶向能力^[21]。理想的

脑靶向纳米系统应具备良好的生物相容性与可降解性^[22-23]、适宜粒径(20~200 nm)^[24]、较高血液循环稳定性,以及高效跨BBB转运与病灶可控释药能力^[25]。

2.1 无机纳米递送系统

无机NDDSs具备比表面积高、易功能化与生物相容性良好等特点,可通过表面修饰实现高效跨BBB递送,特别适合靶向干预AD伴随的氧化应激与A β 沉积等病理特征^[26]。其中,介孔二氧化硅(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)、金纳米粒(gold nanoparticles, AuNPs)及氧化铈(cerium oxide nanoparticles, CeONPs)等可通过表面功能化偶联A β 靶向配体,实现对A β 斑块的特异性识别与结合,从而抑制其聚集并促进解聚。同时,CeONPs等可通过模拟超氧化物歧化酶活性清除病灶区域过量活性氧类(reactive oxygen species, ROS),减轻神经元氧化损伤并间接缓解A β 生成压力。上述无机纳米递送系统兼顾了强效抗氧化、调控小胶质细胞表型、清除A β 三重作用,多维度干预氧化应激与神经炎症。例如:Yang等^[27]开发的AuNPs@PEG@MIL-101复合无机纳米平台能够同时抑制A β 单体纤维化并促进既有纤维解聚,从而减轻A β 介导的神经毒性,展现出治疗AD的潜力;Anand等^[28]发现含羞草素功能化AuNPs能够穿透BBB并结合A β 疏水结构域,从而抑制A β 纤维化进程;Liu等^[29]构建的晚期糖基化终末产物受体修饰T-CeONPs则可通过RMT高效跨BBB,协同清除ROS、促进小胶质细胞M2极化并增强A β 吞噬,实现针对氧化应激与A β 沉积的多通路干预。尽管效果显著,但无机纳米载体的长期代谢、生物安全性及规模化制备仍有待进一步完善。

2.2 有机/聚合物纳米递送系统

2.2.1 脂质纳米递送系统

脂质纳米递送系统因其优良的生物相容性、可降解性及高效的脂溶性药物包封能力,在AD治疗中更偏向于药物递送多样性与病理靶点适配性的提升^[30]。其纳米尺度(10~200 nm)及可调控的脂质组成使其能够模拟天然脂质双层结构,并通过AMT、RMT和TMT等机制实现脑内递送^[31-33]。其类脂双层结构可通过调节膜流动性与表面电荷,抑制A β 的寡聚与纤维化过程,同时为Tau聚集抑制剂提供疏水微环境,直接干预AD核心病理进程。目前,脂质体、固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLNs)和纳米结构脂质载体

(nanostructured lipid carriers, NLCs)是脑靶向递送研究中应用最为广泛的三类脂质纳米体系^[34]。

a. 脂质体

脂质体为磷脂双分子层自组装形成的囊泡,具有亲水内核与疏水双尾结构,可同时包载亲水/疏水药物及显像剂,生物相容性与可降解性优异,是脑靶向递送的经典载体^[35-36]。其两亲结构与膜可修饰特性特别适配AD复杂病理,既能高效跨越BBB,又可直接抑制A β 聚集、为Tau抑制剂提供稳定递送环境。

离子化脂质体尤其适合递送mRNA、siRNA等核酸药物,用于靶向调控Tau过度磷酸化及相关激酶信号通路。Bian等^[37]研究发现,基于小檗碱的离子化脂质纳米系统(BE-ST-LNP)可通过多巴胺D3受体介导内吞增强BBB穿透能力,在AD模型中展现出良好治疗潜力。Wang等^[38]开发了一种经BBB穿透模块优化的氨基脂质载体,能够高效递送mRNA跨越BBB,并实现神经元和星形胶质细胞的广泛转染。由于Tau病理干预通常依赖siRNA、mRNA及反义寡核苷酸等核酸药物的胞内递送,该类脂质载体在Tau异常磷酸化调控方面展现出较大的应用潜力。然而,脂质体及脂质纳米颗粒仍面临体内循环时间有限、药物泄漏风险、物理稳定性不足以及规模化生产工艺复杂等挑战,其临床转化仍需进一步优化载体处方设计、长循环修饰策略及制备工艺。

b. 固体脂质纳米颗粒

SLNs凭借适宜的粒径和优异的BBB穿透性,已被广泛用于提高现有抗AD药物的中枢生物利用度^[39-40]。其固态疏水内核特别适合包载易降解、难溶性抗AD分子,可长期稳定维持脑内药物浓度,精准作用于A β 沉积与氧化应激相关病变。为提高跨BBB效率,SLNs常通过配体修饰实现RMT,主要用于递送胆碱酯酶抑制剂、神经保护剂及抗氧化分子。Moazzam等^[41]研究发现,Lf修饰的乳香酸-SLNs可长效缓释并高效穿透BBB,显著改善AD大鼠记忆功能与抗氧化水平。另一项研究证实,ApoE修饰的多奈哌齐(Donepezil, DON)-SLNs表观渗透系数为未修饰组的3.2倍,可显著提高脑内病灶富集效率,增强乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)抑制效果并改善认知功能^[42]。上述研究表明,受体靶向修饰的SLNs可实现“跨BBB-脑内富集-增效减毒”的协同治疗。然而,其载药量有限、对亲水性药物包封效率

较低,且高温制备过程可能影响药物稳定性,临床转化仍需进一步优化。

c. 纳米结构脂质载体

NLCs由固态脂质与液态脂质共同组成,通过在晶体结构中引入缺陷显著提高载药量并改善药物释放性能^[43]。其兼具较高稳定性与缓释特性,适用于包载难溶性抗AD药物,并可通过鼻-脑通路或静脉给药实现脑内高效富集。NLCs常结合受体靶向或仿生修饰增强BBB穿透能力,主要用于递送胆碱酯酶抑制剂及免疫调节分子,在AD患者中通过提高脑内药物暴露、抑制病理损伤、改善神经行为发挥治疗作用。Tekade等^[44]研究发现,DON负载的NLCs经鼻腔给药后1h脑内浓度显著高于静脉注射组,可借助鼻-脑通路高效绕过BBB,大幅提升AD药物脑内有效暴露。另一项研究证实,Tf修饰的雷帕霉素(Rapamycin, Rapa)-NLCs可显著增强细胞摄取与脑靶向蓄积,并改善AD模型动物的认知功能^[45]。

上述研究表明,NLCs可通过给药途径优化与靶向修饰实现BBB穿透与脑靶向的双重提升。然而,其处方组成复杂、脂质比例优化难度较高,长期储存稳定性与大规模生产工艺仍需进一步完善。

2.2.2 聚合物纳米颗粒

PNPs凭借生物相容性佳、降解性可控、载药能力强等优势,在AD治疗中更适用于多靶点协同干预与刺激响应释药^[46]。不同类型的PNPs可根据AD病理需求进行定向设计,并通过RMT等机制穿越BBB,精准递送至AD病灶(图3):纳米凝胶与树枝状聚合物(polyamidoamine, PAMAM)常通过刺激响应或靶向肽修饰,在神经炎症与氧化应激环节发挥作用,抑制小胶质细胞过度活化并清除过量活性氧;聚合物胶束(polymeric micelles, PMs)则因其核-壳结构优势,更适合包载疏水性A β 抑制剂与抗氧化剂,并通过线粒体靶向策略在神经元内实现精准干预。

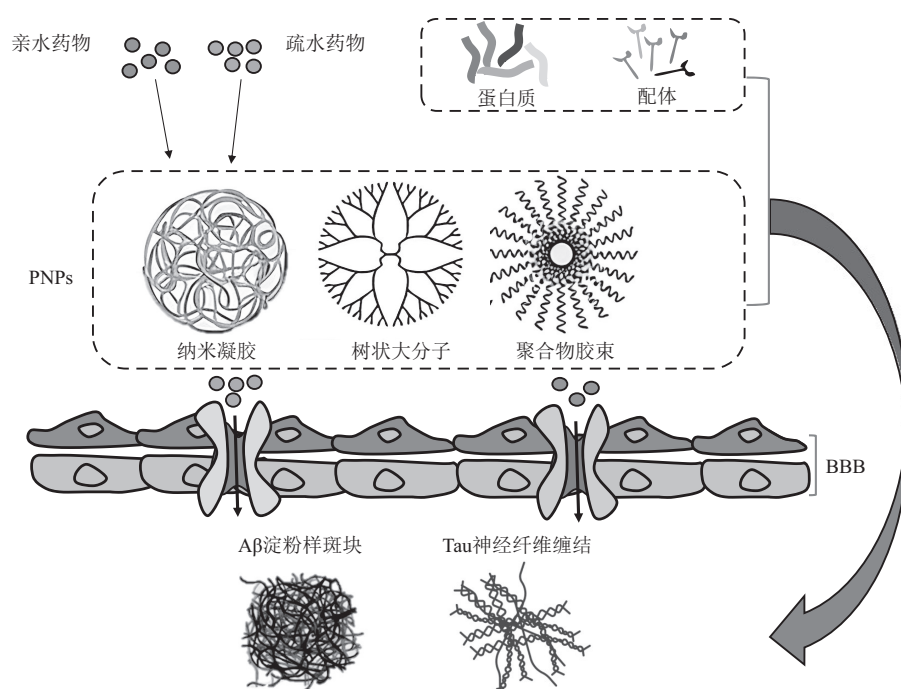


Fig. 3 Schematic illustration of polymer-based nanocarriers for targeted therapeutic delivery in neurodegenerative disorders

图3 基于聚合物的纳米载体在神经退行性疾病中实现靶向治疗传递的示意图

a. 纳米凝胶

纳米凝胶是交联聚合物网络构成的纳米水凝胶,粒径通常小于200 nm,具备高载药能力、良好生物相容性与刺激响应释药特性^[47-48]。其亲水

三维网络可高效负载蛋白、核酸及多肽类药物,保护药物免受酶解,延长脑内滞留时间,精准靶向神经炎症与小胶质细胞过度活化等AD早期病变。为高效跨越BBB,纳米凝胶多采用配体修饰以实现

RMT, 主要递送抗炎、神经调节及信号通路调控类分子, 通过抑制炎症通路、缓解小胶质细胞极化发挥AD干预作用^[49]。Ye等^[50]开发的Angiopep-2修饰壳聚糖纳米凝胶可通过LDLR介导机制高效穿越BBB, 脑内蓄积优于传统Tf/Lf靶向体系; 负载催产素(oxytocin, OT)后可抑制ERK/p38-COX-2/iNOS-NF- κ B通路, 显著减轻小胶质细胞过度活化与神经炎症, 实现AD早期干预。但纳米凝胶存在规模化制备难度高、体内降解速率调控困难、长期生物安全性仍需系统验证等局限。

b. 树枝状聚合物

PAMAM是一类高度支化、结构可控的纳米递送平台, 具有良好的单分散性、丰富的表面官能团及较高载药能力。通过调控代数(G3~G5)及表面修饰, PAMAM可高效负载小分子药物、生物大分子及基因分子, 并实现跨BBB递送(图4)^[51-52]。其精确结构与多价修饰特性可同时偶联靶向配体与多种治疗分子, 高效穿透BBB并靶向A β 斑块与氧化应激微环境, 实现多通路协同干预。

PAMAM通过配体修饰实现RMT或AMT, 主要递送小分子药物、基因片段与抗氧化多肽, 在AD中通过抑制A β 沉积、清除ROS、缓解神经炎症发挥治疗作用。研究表明, 基于TfR适配体修饰的PAMAM可显著增强跨BBB转运效率, 实现脑内高效蓄积^[53]。Ali-Jerman等^[54]研究发现, Angiopep-2功能化的第三代聚丙烯亚胺树枝状大分子可高效穿越BBB, 实现特异性脑靶向基因递送, 为AD基因治疗提供了新型平台。Liu等^[55]进一步构建了A β 靶向、ROS响应型PAMAM体系, 可在

氧化应激微环境中释放抗氧化肽, 从而缓解神经炎症、氧化损伤及A β 沉积。但高代数PAMAM存在一定细胞毒性, 合成纯化难度高、成本较高, 临床转化仍需进一步优化。

c. 聚合物胶束

PMs是两亲性嵌段共聚物在水溶液中自组装形成的核-壳结构NDDSs, 具有粒径小(通常<100 nm)、胶体稳定性好及长循环等特点^[56]。其疏水内核可稳定包载易溶性差的A β 抑制剂、抗氧化剂等, 亲水外壳可延长体内循环、减少非特异性清除, 同时经功能化修饰后可高效穿越BBB, 精准靶向神经元及线粒体等病变部位。

PMs主要通过溶剂挥发或选择性溶剂沉淀等方法制备^[57-58], 经表面修饰后可通过AMT实现跨BBB递送, 从而发挥清除ROS、抑制A β 沉积及缓解神经炎症等作用来治疗AD。Li等^[59]研究发现, 香樟醇修饰的五味子乙素PMs可显著增强BBB内皮细胞药物摄取能力, 体内给药后在AD小鼠脑内分布更广泛、循环时间更长, 有效改善神经炎症、氧化应激及神经损伤。Yang等^[60]研究证实, 神经元-线粒体双靶向纳米胶束可通过C3肽介导神经元靶向、三苯基膦(triphenylphosphonium, TPP)介导线粒体靶向, 高效穿越BBB并将白藜芦醇递送至AD小鼠脑内神经元线粒体, 通过清除ROS、平衡线粒体动力学、减少A β 沉积与神经炎症, 显著恢复小鼠认知功能。但PMs存在体内稳定性不足、药物易提前泄漏、长期降解产物安全性不明确等局限, 临床转化仍需优化制备工艺与处方设计。

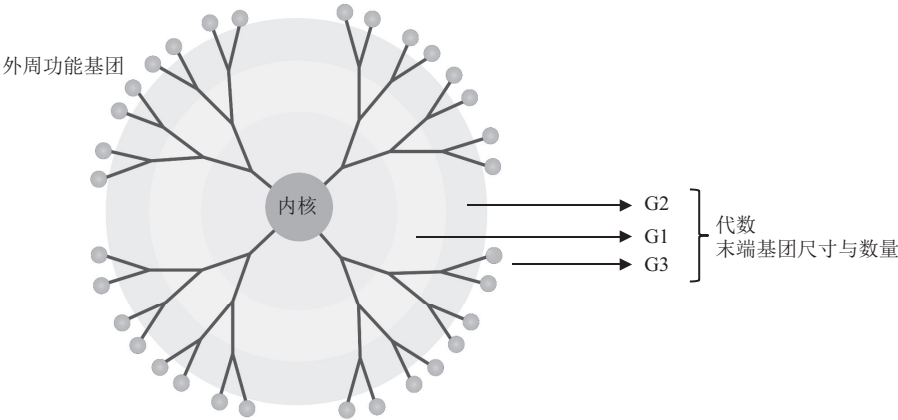


Fig. 4 Structural characteristics of dendrimers
图4 树枝状大分子的结构特征

2.3 新型纳米递送系统

脑靶向药物递送系统的研究已从前沿拓展至仿生与结构化材料领域。仿生NDDSs通过利用细胞膜或外泌体等天然生物结构,赋予纳米载体免疫逃逸、长循环及炎症趋化等特性,在AD治疗中更偏重神经炎症调控与精准脑靶向^[61];而金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)等多孔材料则凭借其高负载容量、可调控孔道及易功能化特性,为构建诊疗一体化智能平台奠定了基础^[62]。这两类系统均处于纳米医学创新的前沿,具有推动下一代脑靶向技术发展的巨大潜力^[63-65]。

2.3.1 仿生纳米颗粒递送系统

a. 细胞膜包被纳米递送系统

红细胞膜(red blood cell membrane, RBCm)、血小板膜及巨噬细胞膜包被的NPs可借助天然膜蛋白信号逃避免疫清除,并通过炎症趋化作用富集于神经炎症部位,实现抗炎药物或A β 清除肽的高效递送^[66]。其中,RBCm因生物相容性好、循环时间长而应用最为广泛,可通过物理挤压等方式与纳米颗粒融合形成核-壳结构仿生系统^[66]。此类载体具有天然BBB穿透性与低免疫原性,CD47信号减少巨噬细胞清除,可负载A β 清除肽等药物靶向AD病灶,结合配体修饰或杂化膜融合强化靶向,递送Rapa、TPPU等药物多维度干预AD病理。Han等^[67]构建狂犬病毒糖蛋白29肽(Rabies virus glycoprotein 29, RVG29)/TPP双修饰的RBCm仿生纳米系统(图5a),可介导BBB穿透及线粒体靶向,减轻AD小鼠病理并改善认知功能。Lin等^[68]开发杂化膜脂质体,跨越BBB并富集于炎症部位,共负载药物后显著改善5 $\times$ FAD小鼠的病理与认知(图5b)。尽管细胞膜仿生系统展现出良好的脑递送潜力,但其膜分离与纯化过程复杂、杂化膜均一性较差,且部分细胞膜可能存在潜在炎症风险,规模化制备与长期安全性仍需进一步验证。

b. 仿生外泌体纳米颗粒

外泌体是一种具备穿越BBB天然能力的纳米级膜结合囊泡,主要参与细胞间的信息交流,可从小胶质细胞、星形胶质细胞等多种细胞中提取靶向脑部的理想药物载体^[69]。外泌体可通过受体介导或肽修饰强化脑部靶向,递送姜黄素(curcumin, Cur)等神经保护药物,借助天然穿透与靶向效应

抑制A β 沉积、改善脑内病理微环境。Cheng等^[70]的研究表明,利用巨噬细胞膜包被脂质体构建的仿生纳米递送系统(OT-Lipo@M),能够凭借其保留的天然巨噬细胞膜蛋白实现抗吞噬免疫逃逸与炎症精准趋化。该系统不仅能作为“纳米诱饵”主动吸附并中和游离的A β 神经毒素,还能向病灶高效递送包载的神经保护药物,从而在物理抑制A β 沉积的同时,有效抑制小胶质细胞的过度活化,显著改善了脑内的神经炎症微环境。然而,外泌体仍存在分离纯化复杂、产量较低、循环稳定性不足及靶向修饰均一性差等问题,限制了其规模化制备与临床转化。此外,外泌体及细胞膜包被等仿生系统保留部分天然膜蛋白与细胞间通讯特征,成为递送神经保护药物的理想载体,能够在抑制A β 沉积的同时改善脑内炎症微环境。

2.3.2 金属有机框架

MOFs是由金属离子/簇与有机配体自组装形成的多孔材料,凭借高比表面积、孔径可调及良好生物相容性,在AD诊疗中展现独特优势,也是构建高灵敏度传感器与靶向递送系统的理想材料^[71]。MOFs具有超高比表面积与有序孔道结构,可实现多药协同递送;其多孔骨架可同时负载A β 聚集抑制剂与抗炎小分子,同步干预A β 沉积与神经炎症两大核心病理;部分MOFs还可响应AD病灶微环境的ROS或pH变化,实现药物精准可控释放。通过表面功能化修饰,MOFs还可利用RMT增强BBB穿透与脑内富集能力^[72]。

Su等^[73]构建了RBCm包覆并修饰TfR适配体的Zn-CAMOFs,共递送CD22 shRNA质粒与A β 适配体,可有效延长循环时间并增强BBB穿透能力。Wang等^[74]制备RVG肽修饰的卟啉基MOFs纳米探针(PCN-222@ICG),依托近红外触发的光热与光氧化效应协同促进BBB穿透(图6),并在离体AD脑片中显著降低A β 斑块负荷,为AD靶向治疗提供新型干预思路。现阶段MOFs用于AD脑部治疗仍存在明显局限,包括体内降解稳定性不足、脑部长久滞留潜在生物毒性及规模化靶向修饰工艺不成熟等问题,限制了其体内转化应用。

综上,为比较不同传统纳米载体在跨BBB递送中的特性及局限,对其理化性质与作用机制进行总结(表2)。

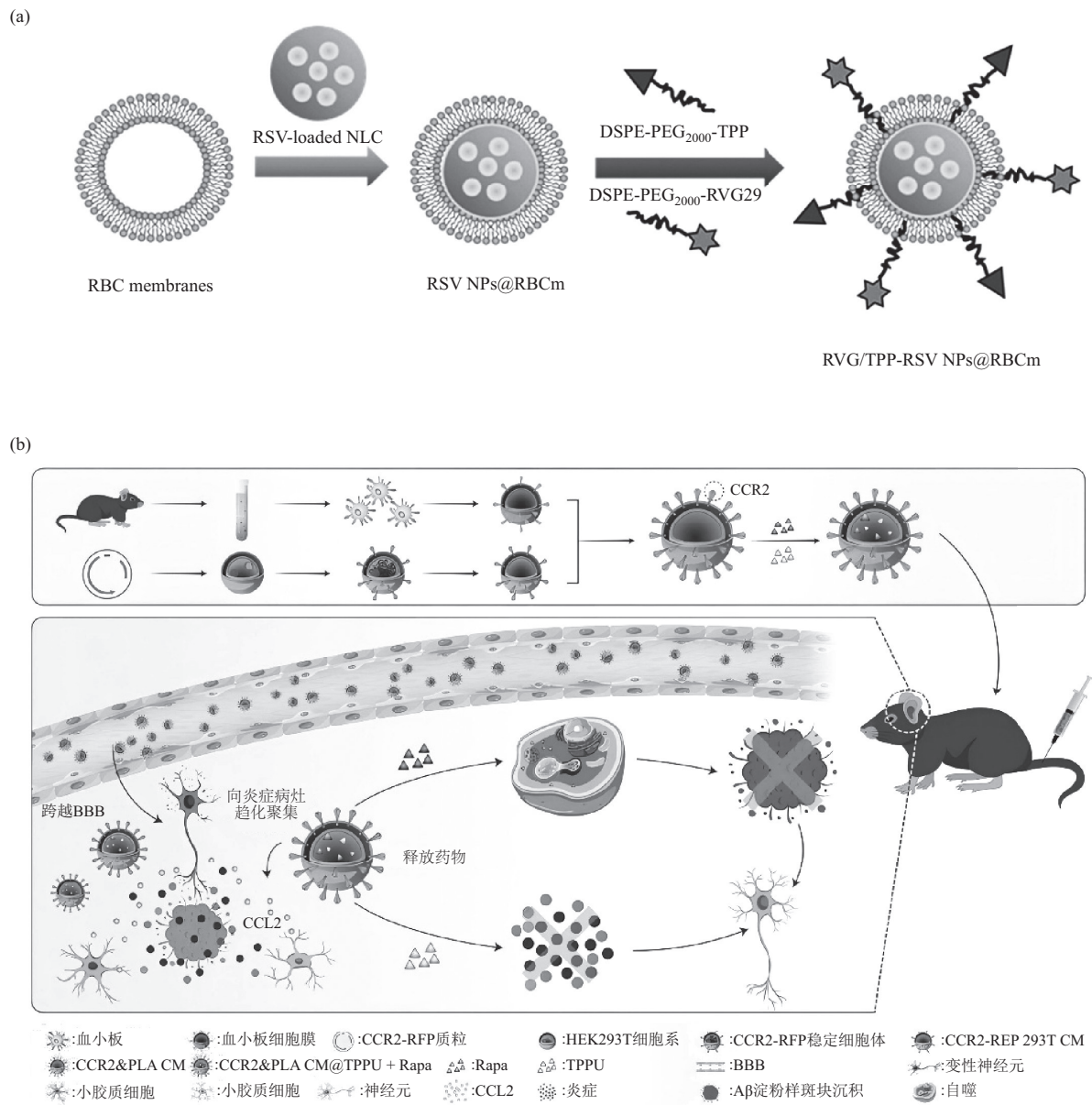


Fig. 5 Construction and *in vivo* therapeutic mechanism of RVG/TPP-modified biomimetic RSV nanoparticles coated with red blood cell membrane

图5 RVG/TPP 修饰红细胞膜负载白藜芦醇仿生纳米粒的构建及体内作用机制

(a) RVG/TPP修饰的红细胞膜包被载白藜芦醇纳米结构脂质载体 (RVG/TPP-RSV NPs@RBCm) 的制备流程示意图^[67]; (b) CCR2工程化血小板膜伪装纳米粒系统的制备及作用机制示意图^[68]。RSV: 白藜芦醇 (resveratrol); NLC: 纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carrier); RBCm: 红细胞膜 (red blood cell membrane); PEG: 聚乙二醇 (polyethylene glycol); RVG29: 狂犬病毒糖蛋白29肽 (rabies virus glycoprotein 29 peptide); TPP: 三苯基膦阳离子 (triphenylphosphonium cation); CCR2: C-C基序趋化因子受体2 (c-c motif chemokine receptor 2); CCL2: C-C基序趋化因子配体2 (c-c motif chemokine ligand 2); HEK293T: 人胚胎肾293T细胞 (human embryonic kidney 293t cell); RFP: 红色荧光蛋白 (red fluorescent protein); Rapa: 雷帕霉素 (rapamycin); TPPU: 可溶性环氧化物水解酶抑制剂 (1-trifluoromethoxyphenyl-3-(1-propionylpiperidin-4-yl) urea)。

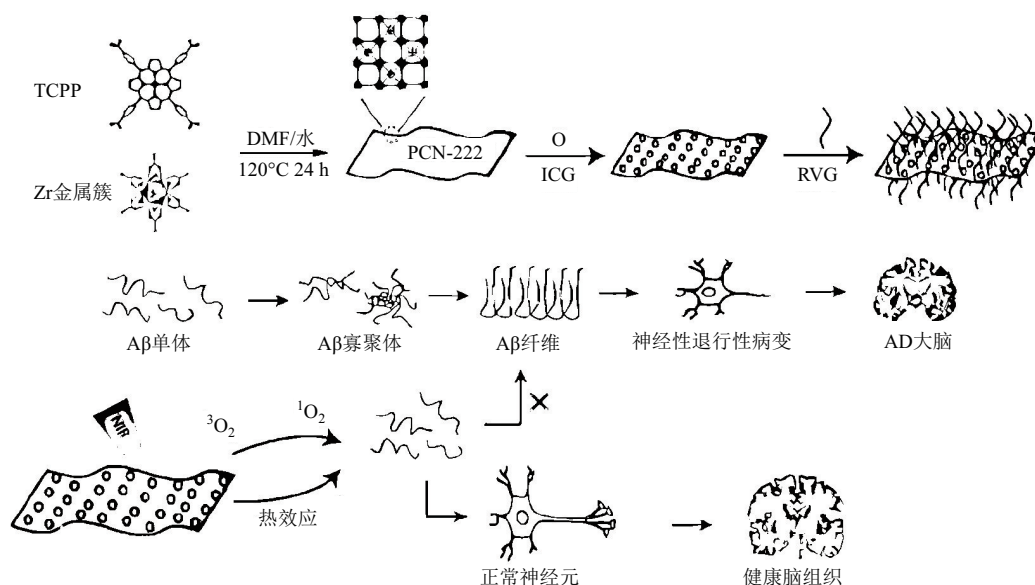


Fig. 6 Schematic illustration of the synthesis of PCN-222@ICG nanoprobes conjugated with RVG peptide and their therapeutic mechanism against A β -induced neurodegeneration^[74]

图6 偶联RVG多肽的PCN-222@ICG纳米探针的合成示意图及其对A β 诱导的神经变性的治疗机制^[74]

TCPP: 四(4-羧基苯基)卟啉 (tetrakis (4-carboxyphenyl) porphyrin); Zr: 锆 (zirconium); DMF: N,N-二甲基甲酰胺 (n, n-dimethylformamide); PCN-222: 卟啉基金属有机框架222 (porphyrinic zirconium metal-organic framework 222); ICG: 吲哚菁绿 (indocyanine green); RVG29: 狂犬病毒糖蛋白29肽 (rabies virus glycoprotein 29 peptide); A β : β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein); AD: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease); $^3\text{O}_2$: 三重态氧 (triplet oxygen); $^1\text{O}_2$: 单线态氧 (singlet oxygen)。

Table 2 Types and applications of nanocarrier systems for brain-targeted delivery

表2 脑靶向纳米递送系统的类型与应用

纳米递送系统类型	关键设计策略	主要BBB跨越机制	递送/治疗对象	代表性应用与效果	参考文献
脂质体	PEG化延长循环; 离子化脂质纳米颗粒	RMT/多通路协同	mRNA、小分子药物、多肽类药物	提高BBB通透性与脑组织药物富集效率, 实现有效脑靶向递送	[36-38]
SLNs	受体靶向抗体/配体修饰 (TfR、ApoE)	RMT	RSV、DON	BBB转运系数提高3~4倍, 增强AChE抑制与神经保护	[39-41]
NLCs	仿生LDL结构; Lf、Tf修饰	RMT/脂蛋白介导内吞	Cur、Rapa	增强脑组织靶向蓄积, 改善AD模型动物认知功能	[44-45]
无机纳米颗粒	表面修饰调控粒径与电荷; 抗氧化功能构建	AMT/被动扩散	抗氧化药物、A β 抑制剂	减少氧化应激反应, 抑制A β 沉积	[26-29]
聚合物纳米凝胶	靶向肽修饰; 刺激响应释放	RMT/AMT	OT、核酸药物	高脑内蓄积, 抑制神经炎症, 实现早期AD干预	[50]
PMs	BBB穿透肽+神经元靶向肽; ROS响应	AMT	Rapa、Cur	病灶特异性释放, 显著改善空间记忆	[57-60]
PAMAM	多官能团配体修饰; A β 响应	RMT/AMT/EPR	抗氧化肽、小分子药物	多靶点协同治疗, 缓解炎症、氧化应激与A β 沉积	[53-55]
细胞膜包被纳米颗粒	RBCm、巨噬细胞膜仿生	RMT/炎症趋化/旁路递送	白藜芦醇、OT	长循环、免疫逃逸, 精准递送至炎症或线粒体靶点	[66-68]

续表2

纳米递送系统类型	关键设计策略	主要BBB跨越 机制	递送/治疗对象	代表性应用与效果	参考 文献
MOFs	配体修饰+仿生包被; 光 热/光氧化	RMT/光辅助 BBB穿透	shRNA、A β 适配体	提高载药能力, 实现脑组织有效递送	[73-74]

RMT: 受体介导转胞吞作用 (receptor-mediated transcytosis); SLNs: 固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles); TfR: 转铁蛋白受体 (transferrin receptor); ApoE: 载脂蛋白E (apolipoprotein E); NLCs: 纳米结构脂质载体 (nanostructured lipid carriers); LDL: 低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein); Lf: 乳铁蛋白 (lactoferrin); Tf: 转铁蛋白 (transferrin); AMT: 吸附介导转胞吞作用 (adsorptive-mediated transcytosis); A β : β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein); PMs: 聚合物胶束 (polymeric micelles); ROS: 活性氧类 (reactive oxygen species); PAMAM: 聚酰胺-胺树枝状大分子 (polyamidoamine); EPR: 高通透性和滞留效应 (enhanced permeability and retention effect); RBCm: 红细胞膜 (red blood cell membrane); MOFs: 金属有机框架 (metal-organic frameworks); shRNA: 短发夹核糖核酸 (short hairpin ribonucleic acid); mRNA: 信使核糖核酸 (messenger ribonucleic acid); RSV: 白藜芦醇 (resveratrol); DON: 脱氧野尻霉素 (1-deoxynojirimycin); AChE: 乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase); Cur: 姜黄素 (curcumin); Rapa: 雷帕霉素 (rapamycin); OT: 催产素 (oxytocin); BBB: 血脑屏障 (blood-brain barrier)。

2.4 不同纳米递送系统在AD治疗中的机制导向比较与转化评价

不同NDDSs在跨越BBB效率及脑内靶向递送方面存在显著差异, 其优势更多取决于作用机制及治疗靶点, 而非单纯材料类型。针对AD的不同病理环节, 各类纳米平台表现出不同特点: 无机纳米材料 (如AuNPs、CeONPs和MOFs) 主要通过抑制A β 聚集、清除ROS及缓解氧化应激发挥作用; 脂质体和PNPs则凭借良好的载药能力和可修饰性, 可递送小分子药物、蛋白质及核酸, 实现A β 、Tau等病理靶点的干预; 外泌体和细胞膜包被等仿生系统因保留天然膜蛋白和细胞识别特性, 兼具脑靶向性和免疫逃逸能力, 在神经炎症调控和精准递送方面具有优势; 而BBB调控型递送策略则通过促进A β 外排或改善屏障功能, 从病理源头减轻神经退行性损伤。

从BBB跨越能力来看, RMT修饰的脂质体、PNPs及仿生载体通常表现出较高的脑内富集效率和体内稳定性。然而, BBB跨越并不等同于有效脑内递送, 许多体系虽然在Transwell等体外模型中表现出较高转运效率, 但在体内仍可能受到蛋白冠形成、单核吞噬系统清除及非特异性组织分布等因素影响, 导致脑实质递送效率下降。因此, 评价NDDSs时, 应综合考虑脑实质分布、靶细胞摄取、病理干预效果及临床转化潜力, 而非仅关注BBB穿透能力。

2.5 基于BBB功能调控与修复的新型治疗范式

目前多数NDDSs在AD中的研究主要聚焦于通过AMT或RMT作用提高药物跨越BBB的效率。然而, BBB功能障碍本身是推动AD进展的重要因素, 主要表现为转运蛋白功能失调、内皮稳态破坏

及A β 清除受限。因此, 研究策略正逐渐由“跨BBB递药”转向“BBB功能调控与修复”从而促进A β 外排。

在这一范式下, NDDSs不再仅作为药物载体, 而是被设计为BBB功能调节单元, 通过精准干预内皮细胞的转运机制, 重建脑内A β 的外排通路。最具代表性的策略是多价配体介导的LRP1通路重编程: 与传统受体介导转胞吞往往导致载体被降解不同, 新型BBB调控型NDDSs可利用中等亲和力的多价相互作用, 将LRP1的胞吞轨迹由降解性途径重定向至PACSIN2介导的非降解性转胞吞通路, 从而在保证载体完整性的同时实现A β 的高效跨BBB外排。IBEC研究所^[75]提出的“超分子药物”策略无须负载外源药物, 即可通过模拟内源性配体行为重启BBB介导的A β 清除通路, 快速降低脑内A β 水平并改善认知功能; Chen等^[76]构建的LRP1靶向聚合囊泡 (A-POs) 可在APP/PS1小鼠中于2 h内使脑内A β 下降约45%, 并同步提升外周A β 水平, 显示出通过恢复BBB转运功能实现系统性A β 清除的可行性。

与前述各类系统主要聚焦于A β 沉积抑制、Tau干预、抗氧化或抗炎等脑内局部病理调控不同, BBB调控型策略的优势在于: 它以BBB本身为核心靶点, 通过恢复内源性清除能力, 实现A β 由“脑内堆积”向“外周排出”的方向性逆转。这一机制不仅在时间尺度上更快, 而且在作用范围上更具系统性, 避免了单纯提高药物入脑率所带来的剂量依赖性与潜在神经毒性风险。然而, 该策略仍处于早期研究阶段, 其长期调控BBB功能的安全性、转运通路重编程对脑内稳态的潜在影响, 以及在不同AD病程阶段的适用性仍缺乏系统评估。

为进一步揭示纳米体系理化参数设计与BBB通透性及功能调控之间的关系，并系统比较传统递药型NDDSs与新兴BBB调控策略在跨BBB机制及治疗作用上的差异，相关特征总结于表3。

Table 3 Comparison between BBB-crossing strategies and BBB-regulating strategies of conventional nano-delivery systems
表3 传统纳米递送系统的BBB跨越策略与BBB调控策略的比较

纳米体系类型	粒径/nm	表面电性/ 修饰	载药类型	跨BBB机制	脑内靶向细胞	改善AD的 作用靶点	BBB通透性影响 (设计逻辑)	转化难点	参考 文献
脂质体	80~150	PEG化/配体 修饰	小分子、蛋白质、 核酸	AMT/RMT (TfR、 LRP1)	神经元、星形 胶质	A β 、Tau	中等粒径+PEG 延长循环；配体 提高RMT，但效 率有限	稳定性差、 易被清除	[35-36]
PNPs	100~200	可调电荷	小分子、siRNA	RMT+内吞 降解	小胶质细胞	炎症、A β 生成	粒径偏大→BBB 通透性受限；正 电增强摄取但增 加毒性	降解产物、 释放不可控	[46-48]
PAMAM	5~20	高正电密度	基因、siRNA	AMT/细胞 穿透	小胶质细胞	神经炎症	超小粒径利于穿 透，但高电荷易 破坏BBB	毒性、合成 复杂	[51-52]
SLNs	50~200	疏水核+ 表面修饰	疏水药物	膜融合/AMT	神经元	A β 沉积	中等粒径+脂质 相容性增强膜 穿透	载药量有 限、泄漏	[39-40]
外泌体	30~150	天然膜蛋白	miRNA、蛋白	膜融合/受体 识别	广谱（神经元/ 胶质）	多靶点	类天然结构→高 BBB通透性；低 免疫原性	规模化与标 准化困难	[69]
BBB调控型 NDDSs (无载药)	20~100	功能配体 (LRP1等)	无	转运重编程	BBB内皮细胞	A β 清除 通路	最优粒径区间 (20~80 nm)+多 价配体→激活转 胞吞	机制复杂、 评价体系 不足	[75]
LRP1靶向 聚合囊泡 (A ₄₀ -POs)	50~80	多价中等亲 和力配体	功能配体	PACSN2介 导非降解转 胞吞	BBB内皮细胞	A β 外排	中等亲和力避免 降解路径→最大 化跨BBB外排 效率	临床转化与 可控性	[76]

RMT: 受体介导转胞吞作用 (receptor-mediated transcytosis); AMT: 吸附介导转胞吞作用 (adsorptive-mediated transcytosis); TfR: 转铁蛋白受体 (transferrin receptor); LRP1: 低密度脂蛋白受体相关蛋白1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1); A β : β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein); Tau: Tau蛋白 (Tau protein); BBB: 血脑屏障 (blood-brain barrier); PNPs: 聚合物纳米颗粒 (polymeric nanoparticles); siRNA: 小干扰核糖核酸 (small interfering ribonucleic acid); PAMAM: 聚酰胺-胺树枝状大分子 (polyamidoamine); SLNs: 固体脂质纳米粒 (solid lipid nanoparticles); miRNA: 微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid); NDDSs: 纳米药物递送系统 (nano-drug delivery systems); PACSN2: 蛋白激酶C和钙调蛋白结合蛋白2 (protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 2); A₄₀-POS: A β ₄₀衍生聚合囊泡 (A β ₄₀-derived polymeric vesicles)

3 总结与展望

AD 目前仍缺乏有效的治愈手段，现有治疗以症状缓解为主。纳米药物递送系统的发展为AD诊疗提供了新的可能。不同载体各具优势：脂质体具有较好的转化基础，仿生体系与结构化材料具备功能拓展潜力，而无机纳米颗粒在成像与抗氧化等方面表现突出。然而，各类体系在安全性、功能复杂度与临床可转化性之间仍存在权衡。

当前挑战主要体现在跨BBB效率与靶向精度难以兼顾。受体介导策略受限于受体饱和及免疫原性，吸附介导策略则易引发非特异性摄取；同时，功能性材料的长期生物安全性与规模化制备问题仍待解决。此外，AD病理多因复杂，而现有研究多集中于单一靶点，缺乏系统性协同干预设计。

刺激响应型纳米材料为此提供了新的设计思路。微环境响应型等离子体智能纳米平台可针对病灶pH、酶、谷胱甘肽 (glutathione, GSH) /ROS

等内源性刺激实现原位组装/解组装, 精准调控成像信号增强与药物可控释放, 联合外源性刺激可构建多响应诊疗系统, 显著提升靶向性与治疗效果^[77]。此外, 脑膜淋巴系统作为脑内代谢废物外排的重要通路, 近年来被认为是潜在的替代递送途径^[78]。该系统可介导脑脊液与间质液中A β 等大分子的引流, 为绕过BBB的药物递送提供新策略。基于此, 纳米载体可通过鼻腔或淋巴靶向给药实现脑膜淋巴系统富集, 或通过递送血管内皮生长因子C等因子促进淋巴管功能修复, 从而协同增强A β 清除与认知改善^[79]。

未来AD纳米治疗应从单纯“提高跨BBB递送效率”转向“脑内稳态的系统调控”。在设计层面需重点关注: 优化粒径与界面性质以提升跨屏障能力; 通过多配体协同实现BBB穿越与脑内靶向的分级递送; 引入微环境响应机制实现按需激活与精准释药; 优先调控非降解性转运通路以提高有效跨BBB效率。同时, 应整合脑膜淋巴系统等替代递送路径, 促进脑内代谢产物外排与治疗协同。更为关键的是, 未来研究需以临床转化为导向, 兼顾材料安全性、规模化制备及质量可控性, 从而推动智能纳米系统向实际应用迈进。

参 考 文 献

- [1] Hong X, Huang L, Lei F, *et al.* The role and pathogenesis of tau protein in Alzheimer's disease. *Biomolecules*, 2025, **15**(6): 824
- [2] Cummings J L, Morstorf T, Zhong K. Alzheimer's disease drug-development pipeline: few candidates, frequent failures. *Alzheimers Res Ther*, 2014, **6**(4): 37
- [3] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, **7**(1): a020412
- [4] Pardridge W M. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development. *NeuroRX*, 2005, **2**(1): 3-14
- [5] Asimakidou E, Tan J K S, Zeng J, *et al.* Blood-brain barrier-targeting nanoparticles: biomaterial properties and biomedical applications in translational neuroscience. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2024, **17**(5): 612
- [6] Chen L, Guan Y, Wang S, *et al.* Engineered nanoplatforams for brain-targeted co-delivery of phytochemicals in Alzheimer's disease: Rational design, blood-brain barrier penetration, and multi-target therapeutic synergy. *Neurotherapeutics*, 2025, **22**(6): e00722
- [7] Banks W A. From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*, 2016, **15**(4): 275-292
- [8] Kantawala B, Shariff S, Ramadan N, *et al.* Revolutionizing neurotherapeutics: blood-brain barrier-on-a-chip technologies for precise drug delivery. *Ann Med Surg (Lond)*, 2024, **86**(5): 2794-2804
- [9] Bridges C A, Fu L, Yeow J, *et al.* The interplay between endothelial glycocalyx maturity and both the toxicity and intracellular uptake of charged nanoparticles. *Acta Biomater*, 2025, **196**: 293-306
- [10] Arora S, Sharma D, Singh J. GLUT-1: an effective target to deliver brain-derived neurotrophic factor gene across the blood brain barrier. *ACS Chem Neurosci*, 2020, **11**(11): 1620-1633
- [11] 施雯, 黄宇坤, 高小玲. 核酸药物的脑部递送研究进展. *药学学报*, 2025, **60**(8): 2486-2509
Shi W, Huang Y K, Gao X L. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 2025, **60**(8): 2486-2509
- [12] Lao K, Zhang R, Luan J, *et al.* Therapeutic strategies targeting amyloid- β receptors and transporters in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis*, 2021, **79**(4): 1429-1442
- [13] 叶镇宁, 吴正红, 张华清. 纳米递送系统介导的血脑屏障跨越策略和脑靶向药物递送研究进展. *中国药科大学学报*, 2024, **55**(5): 590-602
Ye Z N, Wu Z H, Zhang H Q. *J China Pharm Univ*, 2024, **55**(5): 590-602
- [14] Antimisariis S G, Marazioti A, Kannavou M, *et al.* Overcoming barriers by local drug delivery with liposomes. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **174**: 53-86
- [15] Mármol I, Abizanda-Campo S, Ayuso J M, *et al.* Towards novel biomimetic *in vitro* models of the blood-brain barrier for drug permeability evaluation. *Bioengineering (Basel)*, 2023, **10**(5): 572
- [16] Sarmento B, Leite Pereira C, Das Neves J. Concepts and Models for Drug Permeability Studies: Cell and Tissue Based *in vitro* Culture Models. 2nd ed. Cambridge: Woodhead Publishing (Elsevier), 2024
- [17] Marshall E M, Koopmans M, Rockx B. Usutu virus and West Nile virus use a transcellular route of neuroinvasion across an *in vitro* model of the human blood-brain barrier. *npj Viruses*, 2024, **2**(1): 32
- [18] 蔡颖, 陈阳, 周雯婷, 等. 基于微流控芯片的体外血脑屏障模型构建与应用研究进展. *药学学报*, 2019, **54**(2): 269-280
Cai Y, Chen Y, Zhou W T, *et al.* *Acta Pharm Sin*, 2019, **54**(2): 269-280
- [19] Roamcharern N, Yubolphan R. Overcoming the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: translational perspectives on advanced drug delivery platforms. *Front Neurosci*, 2026, **20**: 1810486
- [20] Faiyaz M, Ganayee M A, Akhtar S, *et al.* Nanomaterials in Alzheimer's disease treatment: a comprehensive review. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2021, **26**(10): 851-865
- [21] Xie J, Shen Z, Anraku Y, *et al.* Nanomaterial-based blood-brain-barrier (BBB) crossing strategies. *Biomaterials*, 2019, **224**: 119491
- [22] Kochman U, Sitka H, Kuźniar J, *et al.* Targeted nanoparticles for drug delivery across the blood-brain barrier in early and late stages of Alzheimer's disease: a review. *Mol Neurobiol*, 2025, **63**(1): 75
- [23] Ezzaki C, Chaari A, Al-Othman A. Recent advances on chitosan-based nanoparticles for brain drug delivery. *Polymers*, 2025, **17**(22): 3055
- [24] Song Y H, De R, Lee K T. Emerging strategies to fabricate

- polymeric nanocarriers for enhanced drug delivery across blood-brain barrier: an overview. *Adv Colloid Interface Sci*, 2023, **320**: 103008
- [25] Wadhwa K, Chauhan P, Kumar S, *et al.* Targeting brain tumors with innovative nanocarriers: bridging the gap through the blood-brain barrier. *Oncol Res*, 2024, **32**(5): 877-897
- [26] Yang H. Nanoparticle-mediated brain-specific drug delivery, imaging, and diagnosis. *Pharm Res*, 2010, **27**(9): 1759-1771
- [27] Yang L, Chen Y, Jia Z, *et al.* Electrostatic assembly of gold nanoparticle and metal-organic framework nanoparticles attenuates amyloid β aggregate-mediated neurotoxicity. *J Mater Chem B*, 2023, **11**(20): 4453-4463
- [28] Anand B G, Wu Q, Karthivashan G, *et al.* Mimosine functionalized gold nanoparticles (Mimo-AuNPs) suppress β -amyloid aggregation and neuronal toxicity. *Bioact Mater*, 2021, **6**(12): 4491-4505
- [29] Liu H J, Wang M, Wang Y, *et al.* Ceria nanocluster-based therapy for Alzheimer's disease through the modulation of activated microglia and attenuation of amyloid- β deposition. *Cell Biomater*, 2025, **1**(10): 100158
- [30] Ramalho M J, Andrade S, Loureiro J A, *et al.* Nanotechnology to improve the Alzheimer's disease therapy with natural compounds. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, **10**(2): 380-402
- [31] Gilmore S F, Blanchette C D, Scharadin T M, *et al.* Lipid cross-linking of nanolipoprotein particles substantially enhances serum stability and cellular uptake. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(32): 20549-20557
- [32] Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery. *Acta Pharm Sin B*, 2016, **6**(4): 268-286
- [33] Fonseca-Gomes J, Loureiro J A, Tanqueiro S R, *et al.* *In vivo* bio-distribution and toxicity evaluation of polymeric and lipid-based nanoparticles: a potential approach for chronic diseases treatment. *Int J Nanomed*, 2020, **15**: 8609-8621
- [34] Trompetero A, Gordillo A, Del Pilar M C, *et al.* Alzheimer's disease and Parkinson's disease: a review of current treatment adopting a nanotechnology approach. *Curr Pharm Des*, 2018, **24**(1): 22-45
- [35] Ayub A, Wettig S. An overview of nanotechnologies for drug delivery to the brain. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(2): 224
- [36] Alavi M, Karimi N, Safaei M. Application of various types of liposomes in drug delivery systems. *Adv Pharm Bull*, 2017, **7**(1): 3-9
- [37] Bian X, Guo Q, Yau L F, *et al.* Berberine-inspired ionizable lipid for self-structure stabilization and brain targeting delivery of nucleic acid therapeutics. *Nat Commun*, 2025, **16**: 2368
- [38] Wang C, Xue Y, Markovic T, *et al.* Blood-brain-barrier-crossing lipid nanoparticles for mRNA delivery to the central nervous system. *Nat Mater*, 2025, **24**(10): 1653-1663
- [39] Satapathy M K, Yen T L, Jan J S, *et al.* Solid lipid nanoparticles (SLNs): an advanced drug delivery system targeting brain through BBB. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(8): 1183
- [40] Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz M E. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. *Front Mol Biosci*, 2020, **7**: 587997
- [41] Moazzam F, Hatamian-Zarmi A, Sabaghian M, *et al.* Frankincense-loaded lactoferrin-conjugated solid lipid nanoparticles for targeted brain delivery and neuroprotection in a scopolamine-induced Alzheimer's model. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2026, **260**: 115370
- [42] Topal G R, Mészáros M, Porkoláb G, *et al.* ApoE-targeting increases the transfer of solid lipid nanoparticles with donepezil cargo across a culture model of the blood-brain barrier. *Pharmaceutics*, 2020, **13**(1): 38
- [43] Geszke-Moritz M, Moritz M. Solid lipid nanoparticles as attractive drug vehicles: composition, properties and therapeutic strategies. *Mater Sci Eng C*, 2016, **68**: 982-994
- [44] Tekade A, Susar R, Kulkarni G, *et al.* Nanostructured lipid carriers of donepezil hydrochloride for the treatment of Alzheimer's disease. *Curr Alzheimers Res*, 2025, **21**(10): 710-722
- [45] Khonsari F, Heydari M, Sharifzadeh M, *et al.* Transferrin decorated-nanostructured lipid carriers (NLCs) are a promising delivery system for rapamycin in Alzheimer's disease: an *in vivo* study. *Biomater Adv*, 2022, **137**: 212827
- [46] Khan M M, Zaidi S S, Siyal F J, *et al.* Statistical optimization of co-loaded rifampicin and pentamidine polymeric nanoparticles for the treatment of cutaneous leishmaniasis. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, **79**: 104005
- [47] Xing R, Mustapha O, Ali T, *et al.* Development, characterization, and evaluation of SLN-loaded thermoresponsive hydrogel system of topotecan as biological macromolecule for colorectal delivery. *Biomed Res Int*, 2021, **2021**: 9968602
- [48] Xiao Y, Liu F, Yang J, *et al.* Over-activation of TLR5 signaling by high-dose flagellin induces liver injury in mice. *Cell Mol Immunol*, 2015, **12**(6): 729-742
- [49] Zhang Y, Zou Z, Liu S, *et al.* Nanogels as novel nanocarrier systems for efficient delivery of CNS therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, **10**: 954470
- [50] Ye C, Cheng M, Ma L, *et al.* Oxytocin nanogels inhibit innate inflammatory response for early intervention in Alzheimer's disease. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(19): 21822-21835
- [51] Singh A, Chaudhary S, Rani S, *et al.* Dendrimer-drug conjugates in drug delivery and targeting. *Pharm Nanotechnol*, 2016, **3**(4): 239-260
- [52] Arbez-Gindre C, Steele B R, Micha-Screttas M. Dendrimers in Alzheimer's disease: recent approaches in multi-targeting strategies. *Pharmaceutics*, 2023, **15**(3): 898
- [53] Bharadwaj P, Roullin V G, Chain J L. Crossing the blood-brain barrier: advances in dendrimer-based nanocarriers for central nervous system delivery. *Nanoscale*, 2025, **17**(40): 23202-23227
- [54] Ali-Jerman H, Somani S, Al-Quraishi Z, *et al.* Intravenous delivery of angiopep-functionalized polypropylenimine dendriplex enhances gene expression in the brain. *Int J Nanomedicine*, 2025, **20**: 11569-11591
- [55] Liu P, Zhang T, Chen Q, *et al.* Biomimetic dendrimer-peptide

- conjugates for early multi-target therapy of Alzheimer's disease by inflammatory microenvironment modulation. *Adv Mater*, 2021, **33**(26): 2100746
- [56] Miyata K, Christie R J, Kataoka K. Polymeric micelles for nano-scale drug delivery. *React Funct Polym*, 2011, **71**(3): 227-234
- [57] Xu W, Ling P, Zhang T. Polymeric micelles, a promising drug delivery system to enhance bioavailability of poorly water-soluble drugs. *J Drug Deliv*, 2013, **2013**: 340315
- [58] Deshmukh A S, Chauhan P N, Noolvi M N, *et al.* Polymeric micelles: basic research to clinical practice. *Int J Pharm*, 2017, **532**(1): 249-268
- [59] Li F R, Yu Y, Du Y M, *et al.* Borneol-modified schisandrin B micelles cross the blood-brain barrier to treat Alzheimer's disease in aged mice. *ACS Chem Neurosci*, 2024, **15**(3): 593-607
- [60] Yang P, Sheng D, Guo Q, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted micelles relieving oxidative stress for delayed progression of Alzheimer's disease. *Biomaterials*, 2020, **238**: 119844
- [61] Lin X, Sun Z, Huang S, *et al.* Engineered microglia-exosomes coated highly twisting AIE photothermal agents to efficiently cross blood-brain-barrier for mild photothermal-immune checkpoint blockade therapy in glioblastoma. *Adv Funct Mater*, 2024, **34**(42): 2407527
- [62] Wang H S, Wang Y H, Ding Y. Development of biological metal-organic frameworks designed for biomedical applications: from bio-sensing/bio-imaging to disease treatment. *Nanoscale Adv*, 2020, **2**(9): 3788-3797
- [63] Gao C, Wang Y, Sun J, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted delivery of curcumin by biomimetic engineered nanosystems in Alzheimer's disease mice. *Acta Biomater*, 2020, **108**: 285-299
- [64] Liu J, Chi M, Li L, *et al.* Erythrocyte membrane coated with nitrogen-doped quantum dots and polydopamine composite nanosystem combined with photothermal treatment of Alzheimer's disease. *J Colloid Interface Sci*, 2024, **663**: 856-868
- [65] Gu J, Yan C, Yin S, *et al.* Erythrocyte membrane-coated nanocarriers modified by TGN for Alzheimer's disease. *J Control Release*, 2024, **366**: 448-459
- [66] Yuan S, Hu D, Gao D, *et al.* Recent advances of engineering cell membranes for nanomedicine delivery across the blood-brain barrier. *J Nanobiotechnology*, 2025, **23**(1): 493
- [67] Han Y, Chu X, Cui L, *et al.* Neuronal mitochondria-targeted therapy for Alzheimer's disease by systemic delivery of resveratrol using dual-modified novel biomimetic nanosystems. *Drug Deliv*, 2020, **27**(1): 502-518
- [68] Lin R R, Jin L L, Xue Y Y, *et al.* Hybrid membrane-coated nanoparticles for precise targeting and synergistic therapy in Alzheimer's disease. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, **11**(24): e2306675
- [69] Rai S, Ray S K, Kanwar J R, *et al.* Exosome-based therapeutics: advancing drug delivery for neurodegenerative diseases. *Mol Cell Neurosci*, 2025, **133**: 104004
- [70] Cheng M, Ye C, Tian C, *et al.* Engineered macrophage-biomimetic versatile nanoantidotes for inflammation-targeted therapy against Alzheimer's disease by neurotoxin neutralization and immune recognition suppression. *Bioact Mater*, 2023, **26**: 337-352
- [71] Thokal G, Garg M, Bathinapatl A, *et al.* Metal-organic frameworks as interfacial platforms for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Langmuir*, 2026, **42**(1): 32-56
- [72] Han Z, Yuan M, Nguyen N, *et al.* Brain-specific targeted delivery of therapeutic agents using metal-organic framework-based nanomedicine. *Coord Chem Rev*, 2024, **514**: 215926
- [73] Su Y, Huang Y, Kou Q, *et al.* Study on the role of an erythrocyte membrane-coated nanotheranostic system in targeted immune regulation of Alzheimer's disease. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, **10**(18): e2301361
- [74] Wang J, Gu Y, Liu X, *et al.* Near-infrared photothermally enhanced photo-oxygenation for inhibition of amyloid- β aggregation based on RVG-conjugated porphyrinic metal-organic framework and indocyanine green nanoplatfrom. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(18): 10885
- [75] Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC). Scientists reverse Alzheimer's innice with groundbreaking nanotech. *ScienceDaily*, 2025. <https://www.sciencedaily.com/releases/2025/10/251029100154.htm>
- [76] Chen J, Xiang P, Duro-Castano A, *et al.* Rapid amyloid- β clearance and cognitive recovery through multivalent modulation of blood-brain barrier transport. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, **10**: 331
- [77] Zhang T, Luo Z. Stimulus-responsive nanomaterials for ocular antimicrobial therapy. *Nanoscale*, 2025, **17**(22): 13653-13667
- [78] Yang X, Meng R, Liu X, *et al.* Meningeal lymphatic system-driven nanodelivery unlocks ursolic acid's pleiotropic benefits to optimize multiple sclerosis treatment. *ACS Nano*, 2026, **20**(6): 4782-4798
- [79] Zhang Q, Niu Y, Li Y, *et al.* Meningeal lymphatic drainage: novel insights into central nervous system disease. *Sig Transduct Target Ther*, 2025, **10**(1): 142

From Blood–brain Barrier Penetration to Barrier Functional Remodeling: New Intervention Strategies *via* Nanodelivery Systems for Alzheimer's Disease*

WANG Xu-Ran^{1,2,3)}, YIN Chang-Feng^{1,2)}, CHEN Huan^{1,2)**}, HOU Hong-Wei^{1,2)**}, WANG Yi-Kun^{4)**}

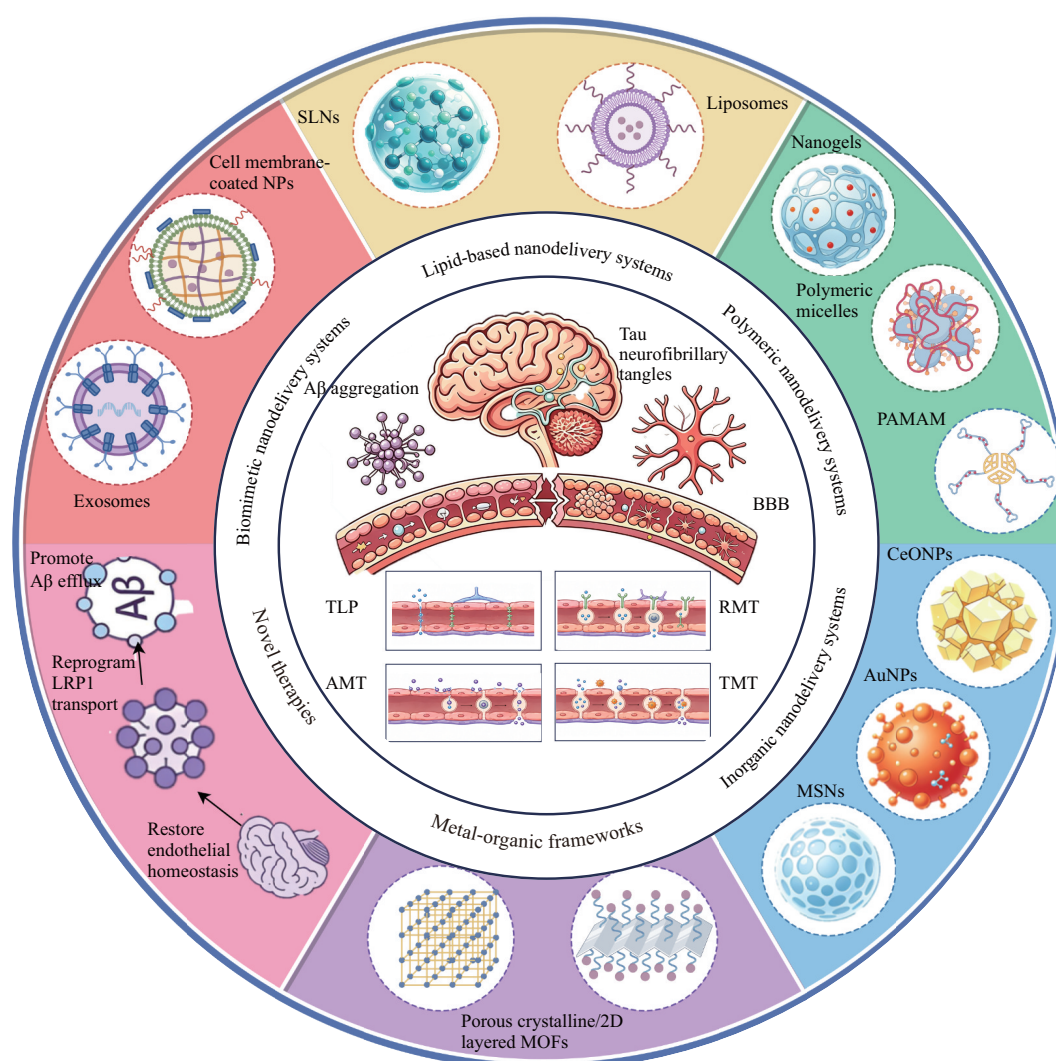
⁽¹⁾Beijing Life Science Academy, Beijing 102200, China;

⁽²⁾Key Laboratory of Tobacco Biological Effects, China National Tobacco Quality Supervision & Test Center, Zhengzhou 450001, China;

⁽³⁾School of Mechanical and Precision Instrument Engineering, Xi'an University of Technology, Xi'an 710054, China;

⁽⁴⁾Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230088, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (52503207), China Postdoctoral Science Foundation (2024M763656), and Beijing Institute of Life Science Co., Ltd. (2024100CB0090, 2024100CB0220).

** Corresponding author.

CHEN Huan. Tel: 86-10-50853067, E-mail: chenhuan@blsa.com.cn

HOU Hong-Wei. Tel: 86-371-67672727, E-mail: qsfctc@163.com

WANG Yi-Kun. Tel: 86-551-65593376, E-mail: wyk@aiofm.ac.cn

Received: February 21, 2026 Accepted: July 23, 2026

Abstract Alzheimer's disease (AD) is pathologically characterized by cerebral amyloid β -protein ($A\beta$) aggregation, neurofibrillary tangles and progressive cognitive deterioration. There is an urgent clinical demand for targeted therapeutic agents against AD, whereas the blood-brain barrier (BBB) acts as a critical physical barrier that blocks over 98% small-molecule drugs and nearly all biomacromolecules from entering brain parenchyma. Nanomedicine-based drug delivery systems (NDDSs) with tunable physicochemical properties can cross the BBB via multiple transcytosis pathways including adsorptive-mediated, receptor-mediated and transporter-mediated routes, opening a promising avenue for targeted AD treatment. A core academic viewpoint proposed herein is that robust *in vitro* endothelial penetration of nanocarriers cannot guarantee effective accumulation in brain target cells. Comprehensive evaluation of BBB-crossing delivery efficiency should not merely rely on *in vitro* permeability tests, but cover the full multi-step transcytosis cascade, cellular tropism in brain tissues and *in vivo* therapeutic outcomes. This review systematically sorts out diverse nanoplatforms applicable to BBB penetration for AD intervention. Inorganic nanomaterials such as gold and ceria nanoparticles possess large specific surface areas and intrinsic antioxidant capacity, which eliminate reactive oxygen species and hinder $A\beta$ fibrillization. Liposomal formulations and solid lipid nanoparticles exhibit superior biocompatibility with biomimetic phospholipid bilayer architectures, capable of co-loading hydrophilic nucleic acids for Tau regulation and lipophilic $A\beta$ inhibitors; relying on receptor-mediated transcytosis, they achieve sustained drug retention in the brain. Polymeric nanocarriers including nanogels and polyamidoamine dendrimers enable multi-target combinatorial therapy, and can be engineered to release cargo in response to inflammatory microenvironments, thereby suppressing excessive microglial activation and protecting neuronal mitochondria. Beyond conventional nanocarriers, this work elaborates two cutting-edge BBB-crossing delivery platforms: biomimetic nanosystems and metal-organic frameworks (MOFs). Biomimetic nanoparticles camouflaged with erythrocyte, platelet or macrophage membranes, as well as natural exosomes, evade immune clearance, prolong systemic circulation and inherently home to inflammatory lesions. Serving as "nano-decoys", they neutralize $A\beta$ neurotoxins and remodel cerebral inflammatory microenvironments simultaneously. MOFs feature high porosity and customizable pore channels for co-delivery of multiple therapeutics, and can be integrated with near-infrared photothermal and photooxidation modalities to facilitate focal brain lesion therapy. This review highlights a transformative paradigm shift in the field of BBB-targeted AD therapy: research focus has shifted from simply maximizing cerebral drug penetration toward active modulation and functional restoration of the BBB. Impaired BBB transporters intrinsically impede endogenous $A\beta$ clearance. Accordingly, BBB-regulating nanocarriers are designed to remodel the low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (LRP1) trafficking cascade, redirecting endocytic vesicles from lysosomal degradation to non-degradable transcytosis and restoring the intrinsic $A\beta$ efflux capacity of the BBB. Distinct from conventional strategies that only exert local lesion inhibition, this systemic clearance strategy eliminates cerebral $A\beta$ deposits by accelerating peripheral excretion.

Key words Alzheimer's disease, blood-brain barrier, nano-drug delivery system, targeted delivery

DOI: 10.3724/j.pibb.2026.0089

CSTR: 32369.14.pibb.20260089