



# 脑靶向递药系统

主编 蒋新国

# 脑靶向递药系统

主 编 蒋新国

副主编 张志荣 蒋 晨

编 委 (以姓氏拼音为序)

冯林音 (中国科学院上海药物所)

冯晓源 (复旦大学)

高小玲 (上海交通大学)

龚 涛 (四川大学)

黄容琴 (复旦大学)

蒋 晨 (复旦大学)

蒋新国 (复旦大学)

陆 伟 (The University of Rhode Island, U. S. A. )

陆伟跃 (复旦大学)

庞志清 (复旦大学)

王建新 (复旦大学)

张奇志 (复旦大学)

张志荣 (四川大学)

国家重大科学研究计划(2007CB935800)资助

人 民 卫 生 出 版 社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

脑靶向递药系统/蒋新国主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2011. 5

ISBN 978 - 7 - 117 - 14151 - 2

I. ①脑… II. ①蒋… III. ①脑肿瘤 - 药物治疗法:  
投药法 IV. ①R739. 41

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 029511 号

|                                                       |                       |
|-------------------------------------------------------|-----------------------|
| 门户网: <a href="http://www.pmph.com">www.pmph.com</a>   | 出版物查询、网上书店            |
| 卫人网: <a href="http://www.ipmph.com">www.ipmph.com</a> | 护士、医师、药师、中医师、卫生资格考试培训 |

版权所有, 侵权必究!

## 脑靶向递药系统

主 编: 蒋新国

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010 - 59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

购书热线: 010 - 67605754 010 - 65264830

010 - 59787586 010 - 59787592

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787 × 1092 1/16 印张: 26 插页: 22

字 数: 632 千字

版 次: 2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978 - 7 - 117 - 14151 - 2/R · 14152

定 价: 79.00 元

打击盗版举报电话: 010 - 59787491 E-mail: [WQ@pmph.com](mailto:WQ@pmph.com)

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

# 内容简介

---

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化,脑部疾病日益成为危害人类生命和健康的重大疾病。脑靶向递药系统的发展为药物的脑内递送和脑部疾病的治疗提供了可能,正成为全球神经系统疾病药物研发的热点之一。本书对脑靶向递药策略进行了系统的综述,对脑靶向递药研究实例进行翔实的介绍,基础理论结合实际应用。

本书分为 10 章。第一章介绍脑靶向递药研究的发展史、最新研究进展和发展趋势;第二章介绍脑组织的生理解剖和生化特征,重点介绍血脑屏障的相关知识;第三章对脑靶向递药系统的构建方法和靶向功能分子的筛选进行介绍,重点围绕脂质体、纳米粒等的制备及表征展开论述;第四章介绍脑靶向递药系统研究的评价方法,通过体外细胞模型、动物药动学和药效学模型评价递药系统的脑靶向效果;第五章至第七章分别围绕脑靶向递药的 3 种主要机制——受体介导、吸附介导和转运体介导展开论述,系统阐述目前克服血脑屏障、实现脑靶向递药的策略;第八章介绍经鼻腔途径实现脑靶向递药的解剖学基础、入脑机制和最新研究进展;第九章介绍其他脑内递药技术,如化学递释系统和前体药物、BBB 扰乱技术等;第十章介绍脑靶向递药技术在脑部疾病诊断方面的研究和应用。

本书希望能为从事脑靶向的研究人员提供相关的理论基础、设计思路、研究方法和技术,也为从事其他靶向领域的研究者提供借鉴和参考。

## 主编简介

---



1982年毕业于上海第一医学院药学专业,获理学学士学位。目前为复旦大学药学院药剂学研究员,博士研究生导师;兼任中国药学会药剂学专业委员会副主任委员,上海市药学会药剂学专业委员会主任委员;《中国临床药学杂志》副主编,《药学学报》、《中国药学杂志》等9本药学杂志的编委。

主要从事新型药物制剂的研制及其体内外评价,侧重于脑靶向递药系统的研究。作为首席科学家负责国家重大科学研究计划:导向性纳米载药系统及其在脑部疾病治疗与诊断中的应用基础研究;负责和参加国家自然科学基金课题8项,省部级科研课题6项;与制药企业合作进行新型药物制剂的研制及其体内外评价70余项。申请发明专利17项,其中授权专利9项;完成多项新药研究,并获得新药证书2项。近年来共发表科研论文150余篇,其中SCI论文50余篇;主编药剂学教材1本,参编教材2本。所完成的科研项目:“针对脑部重大疾病的新型靶向递药系统研究”获得教育部自然科学一等奖和上海市自然科学二等奖;此外,还获得卫生部和上海市科技进步三等奖4项,上海市优秀发明奖3项。培养研究生40余名,其中获得全国优秀博士学位论文1篇,全国优秀博士学位论文提名论文1篇,上海市优秀博士和硕士学位论文各1篇。

# 前 言

随着人类社会的老龄化和全球生态环境的恶化,脑部疾病的发病率正呈逐年上升的趋势,日益成为危害人类生命和健康的重大疾病。例如脑肿瘤,其死亡率高,5 年生存率不到 10%;神经退行性疾病也是一类重大的脑部疾病,据世界卫生组织预测,到 2040 年可能成为人类死亡的第二大病因;此外,随着工作节奏的加快和工作压力的增加,神经衰弱和抑郁等疾病的发病人数也在大幅度增加。另一方面,脑部疾病的治疗难度大。由于血脑屏障的存在,目前临床应用的药物中,大约有 98% 的化学药以及几乎 100% 的蛋白多肽和基因药物均难以透过血脑屏障,严重影响了脑部疾病的治疗效果。靶向给药能够增加病灶部位的药物浓度,提高药物的治疗效果,降低全身性的毒副作用,其中,脑靶向递药系统的发展为药物的脑内递送提供了可能,正成为全球神经系统疾病药物研发的热点之一。目前有关脑靶向的研究报道逐年上升,近 5 年来,平均每年有近 1000 篇文献在 PUBMED 发表;但迄今国内尚没有一本系统、完整的关于脑靶向递药系统研究的专著。

本书分为 10 章。第一章为概论,介绍脑靶向递药研究的发展史、最新研究进展和发展趋势;第二章介绍脑组织的生理解剖和生化特征,重点介绍血脑屏障的相关知识,为进一步介绍克服血脑屏障策略提供理论基础;第三章对脑靶向递药系统的构建方法,特别是靶向功能分子的筛选进行介绍,并围绕目前已有的递药系统如脂质体、纳米粒等的制备及表征展开论述;第四章介绍脑靶向递药系统研究的评价方法,通过体外细胞模型、动物药动学和药效学模型评价所构建递药系统的脑靶向效果;第五章至第七章分别围绕脑靶向递药的 3 种主要机制——受体介导、吸附介导和转运体介导展开论述,系统阐述目前克服血脑屏障、实现脑靶向递药的策略;并介绍目前国内外采用上述脑靶向策略治疗脑部疾病的相关研究进展;第八章介绍经鼻腔途径实现脑靶向递药的解剖学基础、入脑机制和最新研究进展;第九章介绍其他脑内递药技术,如化学递释系统和前体药物、BBB 扰乱技术等;第十章介绍脑靶向递药技术在脑部疾病诊断方面的研究和应用。全书既有脑靶向研究的系统综述,又有脑靶向递药的代表性研究实例;既有基础的理论阐述,又有具体的研究方法及编写者的研究心得,理论结合实际。希望本书的问世能够为从事脑靶向的研究人员提供相关的理论基础、设计思路、研究方法和技术,也为从事其他靶向领域的研究者提供借鉴和参考;同时也希望对我国脑靶向递药系统研究和脑部疾病治疗药物的发展有所裨益。

衷心感谢国家重大科学研究计划——导向性纳米载药系统及其在脑部疾病治疗与诊断中的应用基础研究(2007CB935800)和国家自然科学基金对本书的大力支持。本书的编写

也得到人民卫生出版社和各有关院校、研究所的大力支持及帮助,特别是张春月编辑对本书的编写思路 and 具体编写工作提出了有益的建议。本书的内容凝聚了编写者的研究心得,引用了相关研究者的研究成果,也包含了众多研究生的辛勤工作和聪明智慧,如复旦大学的刘敏副教授,李树平、俞媛、沈洁博士后,李翀、占昌友、潘弘、陈卫、孟庆刚、吴红兵、胡凯莉、李婧炜、刘洋博士,柯伟伦、韩雪、刘婧、曹师磊、谢月玲、徐丰、高科攀、史振祺、王峰硕士;四川大学的梁臻博士;中国科学院上海药物所的胡罗娟博士。此外,复旦大学的范丽硕士等也为本书做了很多编务工作,在此一并致谢。

虽然我们已经尽了很大的努力,但限于个人的学术水平和学科的迅速发展,难免有疏漏、不妥和错误的地方,敬请广大专家和读者批评指正。

蒋新国

2011 年 3 月于上海

# 目 录

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| 第一章 概论 .....                     | 1  |
| 一、受体介导的脑靶向递药系统 .....             | 2  |
| (一) 转铁蛋白受体介导的脑靶向 .....           | 2  |
| (二) 低密度脂蛋白受体介导的脑靶向 .....         | 2  |
| (三) 胰岛素受体和胰岛素样生长因子受体介导的脑靶向 ..... | 3  |
| (四) N-乙酰胆碱受体介导的脑靶向 .....         | 3  |
| (五) 白喉毒素受体介导的脑靶向 .....           | 4  |
| (六) 清道夫受体(BI)介导的脑靶向 .....        | 4  |
| (七) 唾液酸糖蛋白受体介导的脑靶向 .....         | 4  |
| 二、吸附介导的脑靶向递药系统 .....             | 4  |
| 三、转运体介导的脑靶向递药系统 .....            | 5  |
| (一) 氨基酸转运体系统 .....               | 5  |
| (二) 己糖转运体系统 .....                | 5  |
| (三) 单羧酸转运体系统 .....               | 6  |
| 四、经鼻腔途径的脑内递药 .....               | 6  |
| (一) 鼻腔给药脑内递药的研究进展 .....          | 6  |
| (二) 鼻腔给药脑内递药的主要途径 .....          | 7  |
| 五、其他脑内递药技术 .....                 | 7  |
| (一) 化学传递系统和前体药物 .....            | 7  |
| (二) BBB 扰乱技术 .....               | 8  |
| (三) 介入性脑内递药技术 .....              | 9  |
| 六、脑靶向递药研究存在的问题及展望 .....          | 9  |
| 第二章 药物入脑的生理学基础及机制 .....          | 14 |
| 第一节 血脑屏障 .....                   | 14 |
| 一、血脑屏障的解剖结构和功能 .....             | 14 |
| (一) 脑屏障的类型 .....                 | 14 |
| (二) 血脑屏障的组织学特征 .....             | 17 |
| 二、血脑屏障的分子生物学特征 .....             | 18 |
| (一) 脑毛细血管内皮细胞间紧密连接的分子生物学 .....   | 18 |



|                              |    |
|------------------------------|----|
| (二) 血脑屏障中的受体和转运体 .....       | 19 |
| 三、血脑屏障的基因组学特征 .....          | 20 |
| 四、血脑屏障的蛋白质组学特征 .....         | 21 |
| 第二节 药物经血脑屏障转运的机制 .....       | 22 |
| 一、跨细胞膜转运 .....               | 22 |
| 二、细胞旁路通道转运 .....             | 24 |
| 第三节 药物经鼻入脑机制 .....           | 25 |
| 一、鼻腔的解剖学特征 .....             | 25 |
| 二、药物经鼻黏膜入脑的机制及主要通路 .....     | 27 |
| 第三章 脑靶向递药系统的构建及表征 .....      | 34 |
| 第一节 概述 .....                 | 34 |
| 一、化学策略 .....                 | 35 |
| 二、生物学策略 .....                | 35 |
| 三、脑靶向递药系统的构建 .....           | 35 |
| 第二节 靶向功能分子的筛选 .....          | 36 |
| 一、靶向功能分子的选择 .....            | 36 |
| (一) 基于转铁蛋白受体的脑靶向功能分子 .....   | 36 |
| (二) 基于低密度脂蛋白受体的脑靶向功能分子 ..... | 36 |
| (三) 基于胰岛素受体的脑靶向功能分子 .....    | 37 |
| (四) 基于其他受体的脑靶向功能分子 .....     | 37 |
| 二、靶向功能分子的筛选 .....            | 38 |
| (一) 噬菌体展示技术 .....            | 38 |
| (二) 镜像噬菌体展示技术 .....          | 43 |
| (三) 核酸适体筛选技术 .....           | 45 |
| (四) 计算机辅助设计 .....            | 48 |
| 第三节 载药系统的构建 .....            | 52 |
| 一、脂质体 .....                  | 52 |
| (一) 脂质体的膜材料 .....            | 52 |
| (二) 脂质体的特点 .....             | 52 |
| (三) 脂质体的制备 .....             | 53 |
| (四) 脂质体作为药物载体的应用 .....       | 54 |
| 二、纳米粒 .....                  | 55 |
| (一) 纳米粒的制备材料 .....           | 56 |
| (二) 纳米粒的制备方法 .....           | 56 |
| 三、聚合物胶束 .....                | 58 |
| (一) 胶束的基本性能 .....            | 58 |
| (二) 胶束的制备 .....              | 59 |
| (三) 胶束作为药物载体的应用 .....        | 59 |

|                               |    |
|-------------------------------|----|
| 四、泡囊 .....                    | 60 |
| (一) 聚合物泡囊的组成、形态和结构 .....      | 60 |
| (二) 聚合物泡囊的形成及影响因素 .....       | 61 |
| (三) 聚合物泡囊的制备方法 .....          | 61 |
| 五、其他载药系统 .....                | 62 |
| (一) 纳米胶 .....                 | 62 |
| (二) 纳米复合物 .....               | 63 |
| 第四节 脑靶向递药系统的构建 .....          | 63 |
| 一、共价键连接的构建方法 .....            | 63 |
| (一) 借助巯基与马来酰亚胺加成反应的连接方式 ..... | 64 |
| (二) 借助羧基与氨基缩合反应的连接方式 .....    | 66 |
| (三) 借助巯基与巯基亲和取代反应的连接方式 .....  | 67 |
| (四) 借助氨基与马来酰亚胺加成反应的连接方式 ..... | 67 |
| 二、非共价键连接的构建方法 .....           | 68 |
| (一) 基本原理 .....                | 68 |
| (二) 连接方法 .....                | 68 |
| 第五节 脑靶向递药系统的表征 .....          | 70 |
| 一、载药系统的理化性质表征 .....           | 70 |
| (一) 粒径及其分布 .....              | 70 |
| (二) 药物含量 .....                | 70 |
| (三) 包封率和载药量 .....             | 71 |
| (四) 药物释放速率 .....              | 72 |
| 二、载药系统的表面性质表征 .....           | 72 |
| (一) 荷电性质 .....                | 72 |
| (二) 聚乙二醇密度 .....              | 72 |
| (三) 靶向功能分子修饰密度与活性 .....       | 73 |
| 第四章 脑靶向递药的评价方法 .....          | 82 |
| 第一节 概述 .....                  | 82 |
| (一) 动物疾病模型具有的特点 .....         | 83 |
| (二) 人类疾病动物模型的分类 .....         | 83 |
| (三) 设计和制备动物疾病模型的注意事项 .....    | 85 |
| 第二节 脑靶向递药的体外评价模型 .....        | 85 |
| 一、脑毛细血管内皮细胞单层培养模型 .....       | 86 |
| 二、脑毛细血管内皮细胞和星形胶质细胞共培养模型 ..... | 88 |
| 三、体外细胞培养模型评价药物的 BBB 通透性 ..... | 88 |
| 第三节 脑靶向递药的药效学评价模型 .....       | 88 |
| 一、脑肿瘤动物模型 .....               | 89 |
| (一) 诱导产生脑肿瘤模型 .....           | 90 |

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| (二) 肿瘤细胞移植模型 .....                    | 90  |
| (三) 脑胶质瘤裸鼠移植模型 .....                  | 93  |
| (四) 转基因或基因敲除的脑肿瘤动物模型 .....            | 93  |
| 二、帕金森病动物模型 .....                      | 94  |
| (一) MPTP 诱导的 PD 模型 .....              | 96  |
| (二) 6-OHDA 诱导的 PD 模型 .....            | 98  |
| (三) 鱼藤酮诱导的 PD 动物模型 .....              | 99  |
| 三、老年性痴呆动物模型 .....                     | 100 |
| (一) 自然衰老 AD 动物模型 .....                | 101 |
| (二) 中枢胆碱能缺失的 AD 动物模型 .....            | 101 |
| (三) 注射 $\beta$ -淀粉样蛋白致痴呆动物模型 .....    | 102 |
| (四) 转基因 AD 动物模型 .....                 | 103 |
| 四、脑血管疾病动物模型 .....                     | 105 |
| (一) 脑缺血动物模型的分类 .....                  | 107 |
| (二) 脑出血动物模型 .....                     | 112 |
| 第四节 脑靶向递药的药动学评价技术 .....               | 114 |
| 一、脑组织样本的采集和处理 .....                   | 114 |
| (一) 脑组织匀浆技术 .....                     | 115 |
| (二) 微透析技术 .....                       | 115 |
| (三) 脑脊液推挽灌流法 .....                    | 116 |
| (四) 脑组织切片 .....                       | 116 |
| 二、脑靶向递药动力学的评价方法 .....                 | 116 |
| (一) 原位脑灌注法 .....                      | 117 |
| (二) 脑外排指数法 .....                      | 118 |
| (三) 脑摄取指数法 .....                      | 120 |
| (四) 脑血比评价法 .....                      | 121 |
| (五) 影像技术考察药物脑内的动态分布 .....             | 121 |
| 第五章 受体介导的脑靶向递药 .....                  | 129 |
| 第一节 概述 .....                          | 129 |
| (一) 转铁蛋白受体 .....                      | 129 |
| (二) 低密度脂蛋白受体相关蛋白 .....                | 131 |
| (三) 胰岛素受体 .....                       | 132 |
| 第二节 转铁蛋白受体介导 .....                    | 133 |
| 一、OX26 修饰聚合物泡囊治疗老年性痴呆 .....           | 134 |
| (一) OX26-聚合物泡囊的制备与表征 .....            | 134 |
| (二) 聚合物泡囊在大鼠血中和脑中的药动学 .....           | 135 |
| (三) 载 NC-1900 的 OX26-PO 治疗老年性痴呆 ..... | 137 |
| (四) OX26-PO 的急性毒性评价 .....             | 138 |

|                                             |     |
|---------------------------------------------|-----|
| 二、转铁蛋白修饰聚合物泡囊治疗脑肿瘤 .....                    | 139 |
| (一) Tf-PO-DOX 的制备与表征 .....                  | 140 |
| (二) 细胞摄取和细胞活力抑制作用 .....                     | 140 |
| (三) Tf-PO-DOX 在荷 C6 胶质瘤模型大鼠中的药动学和组织分布 ..... | 140 |
| (四) Tf-PO-DOX 对荷胶质瘤模型大鼠的药效学 .....           | 141 |
| 第三节 低密度脂蛋白受体相关蛋白介导 .....                    | 142 |
| 一、乳铁蛋白修饰 PAMAM 治疗帕金森病 .....                 | 142 |
| (一) 乳铁蛋白的基本性质和作为脑靶向功能分子的优势 .....            | 142 |
| (二) 乳铁蛋白修饰载基因纳米粒的脑靶向性评价 .....               | 142 |
| (三) 乳铁蛋白修饰载基因纳米粒的脑靶向机制探讨 .....              | 144 |
| (四) 乳铁蛋白修饰载基因纳米粒治疗帕金森病 .....                | 148 |
| 二、乳铁蛋白修饰载 Urocortin 纳米粒治疗帕金森病 .....         | 156 |
| (一) Lf-NP-UCN 的构建和表征 .....                  | 156 |
| (二) Lf-NP 脑内递药特性及毒性的体外评价 .....              | 156 |
| (三) Lf-NP 脑内递药特性和毒性的体内评价 .....              | 159 |
| (四) 载 Urocortin Lf-NP 对帕金森病模型大鼠的治疗作用 .....  | 161 |
| 三、乳铁蛋白修饰载 S14G-Humanin 聚合物泡囊治疗老年性痴呆 .....   | 163 |
| (一) 乳铁蛋白修饰聚合物泡囊的制备与表征 .....                 | 163 |
| (二) 乳铁蛋白修饰聚合物泡囊的体外细胞摄取试验 .....              | 164 |
| (三) 乳铁蛋白修饰聚合物泡囊的体内药动学研究 .....               | 165 |
| (四) 载 S14G-HN 肽乳铁蛋白-聚合物泡囊的药效学研究 .....       | 166 |
| 四、angiopep-2 修饰 PAMAM 的基因递释 .....           | 169 |
| (一) 载体和纳米粒的制备及表征 .....                      | 170 |
| (二) PAMAM-PEG-Ang 的体外细胞摄取行为 .....           | 171 |
| (三) PAMAM-PEG-Ang/DNA 的体内分布 .....           | 173 |
| (四) PAMAM-PEG-Ang/DNA 体内表达 .....            | 175 |
| 五、聚山梨酯 80 修饰载甲氨蝶呤纳米粒的脑内递药研究 .....           | 175 |
| (一) 甲氨蝶呤-聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒的制备和表征 .....           | 176 |
| (二) T80-NP-MTX 的脑内递药研究 .....                | 179 |
| 第四节 胰岛素受体介导 .....                           | 180 |
| 一、脑组织中的胰岛素受体 .....                          | 180 |
| 二、胰岛素受体介导的脑靶向递药 .....                       | 181 |
| (一) 多肽蛋白类药物的脑靶向递药 .....                     | 181 |
| (二) 基因类药物的脑靶向递药 .....                       | 182 |
| (三) 其他药物的脑靶向递药 .....                        | 182 |
| 第五节 其他相关受体介导 .....                          | 183 |
| 第六章 吸附介导的脑靶向递药 .....                        | 196 |
| 第一节 概述 .....                                | 196 |

|                                                            |     |
|------------------------------------------------------------|-----|
| 第二节 阳离子蛋白的吸附介导 .....                                       | 197 |
| 一、载 TRAIL 基因阳离子清蛋白修饰纳米粒治疗脑肿瘤 .....                         | 197 |
| (一) 阳离子清蛋白修饰纳米粒的构建和表征 .....                                | 197 |
| (二) CBSA-NP 介导 hTRAIL 基因靶向治疗脑胶质瘤 .....                     | 201 |
| 二、载 siRNA 阳离子清蛋白修饰纳米粒治疗脑肿瘤 .....                           | 206 |
| (一) 阳离子清蛋白修饰 PEG-PLGA 纳米粒的构建与表征 .....                      | 206 |
| (二) CBSA-NP 的脑靶向性评价 .....                                  | 207 |
| (三) 载 siRNA CBSA-NP 的抗肿瘤药效学研究 .....                        | 209 |
| 三、载 NC-1900 阳离子清蛋白修饰纳米粒治疗老年性痴呆 .....                       | 220 |
| (一) 载 NC-1900 的阳离子清蛋白修饰纳米粒的制备和表征 .....                     | 220 |
| (二) CBSA-NP-NC-1900 的体内药效学研究 .....                         | 220 |
| 第三节 碱性多肽的吸附介导 .....                                        | 222 |
| (一) 麦胚凝集素修饰长循环脂质体的制备与表征 .....                              | 223 |
| (二) 麦胚凝集素修饰长循环脂质体的细胞毒性 .....                               | 223 |
| (三) 麦胚凝集素修饰长循环脂质体的体外跨 BBB 作用 .....                         | 224 |
| (四) 麦胚凝集素修饰长循环脂质体对无血管肿瘤球的抑制作用 .....                        | 224 |
| (五) 麦胚凝集素修饰长循环脂质体对荷脑肿瘤鼠的药效学 .....                          | 224 |
| 第四节 穿膜肽的吸附介导 .....                                         | 225 |
| (一) TAT 修饰载利托那韦纳米粒的制备与表征 .....                             | 226 |
| (二) TAT-NP 的体外跨 BBB 作用及细胞摄取 .....                          | 226 |
| (三) 载利托那韦 TAT-NP 的组织分布与脑摄取 .....                           | 226 |
| (四) TAT-NP 的脑内分布 .....                                     | 227 |
| (五) TAT-NP 对 BBB 的影响 .....                                 | 227 |
| 第七章 转运体介导的脑靶向递药 .....                                      | 232 |
| 第一节 概述 .....                                               | 232 |
| 一、单羧酸转运系统 .....                                            | 232 |
| 二、己糖转运系统 .....                                             | 233 |
| 三、氨基酸转运系统 .....                                            | 234 |
| 四、阳离子药物转运系统 .....                                          | 235 |
| 五、核苷转运系统 .....                                             | 238 |
| 六、多肽转运系统 .....                                             | 239 |
| 第二节 单羧酸转运体介导的脑靶向递药 .....                                   | 240 |
| 一、N <sub>1</sub> -羧酰-氟尿嘧啶脑靶向前体药物研究 .....                   | 240 |
| (一) N <sub>1</sub> -羧酰-氟尿嘧啶系列前体药物的合成及结构鉴定 .....            | 241 |
| (二) N <sub>1</sub> -羧酰-氟尿嘧啶系列前体药物的体外降解动力学及分配系数 .....       | 243 |
| (三) N <sub>1</sub> -羧酰-氟尿嘧啶系列前体药物体外对星形胶质瘤细胞增殖活性的抑制作用 ..... | 248 |
| 二、N-羧酰-他克林系列衍生物的脑靶向性研究 .....                               | 249 |

|                                         |            |
|-----------------------------------------|------------|
| (一) 盐酸他克林系列前体药物的合成 .....                | 249        |
| (二) N-羧酰-他克林系列前体药物的体外降解动力学和分配系数研究 ..... | 251        |
| (三) N-单丁酰-他克林在小鼠体内的组织分布研究 .....         | 251        |
| <b>第三节 己糖转运体介导的脑靶向递药 .....</b>          | <b>252</b> |
| 一、己糖转运体系统 .....                         | 253        |
| (一) 己糖转运体系统的分类 .....                    | 253        |
| (二) GLUT1 的分子结构、活性结合域及转运模型 .....        | 253        |
| 二、血脑屏障上的己糖转运体 .....                     | 255        |
| 三、己糖转运体介导的脑靶向递药研究现状 .....               | 256        |
| 四、以己糖转运体为基础的脑靶向药物设计 .....               | 257        |
| (一) 布洛芬葡萄糖前体药物的合成 .....                 | 257        |
| (二) 布洛芬前体药物理化性质研究 .....                 | 261        |
| (三) 布洛芬葡萄糖衍生物的体内分布及药动力学研究 .....         | 263        |
| <b>第四节 胆碱转运体介导的脑靶向递药 .....</b>          | <b>266</b> |
| 一、胆碱的生理功能 .....                         | 267        |
| 二、胆碱转运系统 .....                          | 267        |
| (一) 低亲和胆碱转运系统 .....                     | 267        |
| (二) 高亲和胆碱转运系统 .....                     | 268        |
| (三) 血脑屏障上的胆碱转运系统 .....                  | 269        |
| (四) 胆碱转运系统的竞争性抑制现象 .....                | 270        |
| 三、胆碱转运体的结构特征及分子模型 .....                 | 270        |
| (一) 胆碱转运体的活性结合域 .....                   | 270        |
| (二) 胆碱转运体的构象 .....                      | 271        |
| (三) 胆碱转运体的计算机分子模型 .....                 | 271        |
| 四、胆碱转运体介导的脑靶向递药 .....                   | 272        |
| 五、展望 .....                              | 274        |
| <b>第五节 氨基酸转运体介导的脑靶向递药 .....</b>         | <b>274</b> |
| 一、氨基酸转运系统家族 .....                       | 274        |
| 二、血脑屏障上的氨基酸转运系统 .....                   | 277        |
| 三、氨基酸转运过程中的竞争性抑制作用 .....                | 279        |
| 四、氨基酸转运体介导的脑靶向递药 .....                  | 280        |
| 五、展望 .....                              | 281        |
| <b>第六节 核苷转运体介导的脑靶向递药 .....</b>          | <b>281</b> |
| 一、核苷转运体系统 .....                         | 283        |
| (一) 浓度型核苷转运体 .....                      | 283        |
| (二) 平衡型核苷转运体 .....                      | 284        |
| 二、血脑屏障及脑脊液屏障上的核苷转运 .....                | 285        |
| 三、核苷在血脑屏障及脑脊液屏障上的外排及代谢 .....            | 286        |
| 四、展望 .....                              | 287        |

|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| 第八章 经鼻腔途径的脑内递药 .....          | 296 |
| 第一节 概述 .....                  | 296 |
| 一、药物由鼻腔转运入脑的研究现状 .....        | 296 |
| (一) 小分子药物经鼻转运入脑 .....         | 297 |
| (二) 多肽蛋白药物经鼻转运入脑 .....        | 297 |
| 二、影响药物经鼻黏膜吸收入脑的主要因素 .....     | 301 |
| (一) 药物理化性质的影响 .....           | 301 |
| (二) 剂型因素的影响 .....             | 302 |
| (三) 给药方式和装置的影响 .....          | 302 |
| (四) P-糖蛋白的影响 .....            | 303 |
| (五) 种属差异的影响 .....             | 303 |
| 三、鼻腔给药的常用剂型及其脑内递药特性 .....     | 304 |
| (一) 溶液剂 .....                 | 304 |
| (二) 即型凝胶 .....                | 304 |
| (三) 微乳 .....                  | 305 |
| (四) 纳米粒 .....                 | 306 |
| (五) 其他 .....                  | 306 |
| 四、增强鼻腔给药脑靶向性的方法 .....         | 306 |
| (一) 制成前体药物 .....              | 306 |
| (二) 加入吸收促进剂或酶抑制剂 .....        | 307 |
| (三) 改变处方和剂型 .....             | 307 |
| (四) 利用嗅黏膜的生理特点提高药物经鼻入脑量 ..... | 307 |
| (五) 其他 .....                  | 307 |
| 五、经鼻黏膜向脑内递药常用的实验方法 .....      | 308 |
| (一) 小脑延髓池穿刺术 .....            | 308 |
| (二) 脑部微透析法 .....              | 308 |
| (三) 脑组织匀浆法 .....              | 309 |
| (四) 放射性核素标记法 .....            | 309 |
| (五) 药效评价 .....                | 309 |
| 六、经鼻入脑研究的局限性与展望 .....         | 309 |
| 第二节 经鼻腔途径的脑内被动递药 .....        | 310 |
| 一、尼莫地平鼻腔给药治疗血管性痴呆 .....       | 310 |
| (一) 尼莫地平溶液剂的制备 .....          | 310 |
| (二) 尼莫地平亲水凝胶的制备 .....         | 310 |
| (三) 尼莫地平微乳的研制 .....           | 311 |
| (四) 尼莫地平纳米粒的制备及质量评价 .....     | 313 |
| (五) 剂型对 NM 经鼻入脑的影响 .....      | 313 |
| (六) 尼莫地平对犬脑血流动力学的影响 .....     | 316 |

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| 二、美普他酚鼻腔给药的脑内递药特性研究 .....                      | 317 |
| (一) MEP 鼻腔喷雾剂的处方筛选 .....                       | 317 |
| (二) MEP 鼻腔喷雾剂的药动学研究 .....                      | 319 |
| 第三节 经鼻腔途径的脑内主动递药研究 .....                       | 320 |
| 一、麦胚凝集素修饰纳米粒治疗老年性痴呆 .....                      | 320 |
| (一) WGA 修饰载 VIP 纳米粒(WGA-NP-VIP) 的制备与表征 .....   | 320 |
| (二) WGA-NP-VIP 经鼻入脑的药动学研究 .....                | 321 |
| (三) WGA-NP-VIP 经鼻入脑的药效学研究 .....                | 321 |
| (四) WGA-NP 经鼻入脑的转运机制研究 .....                   | 323 |
| 二、蛙凝素修饰载 S14G-Humanin 脂质液晶纳米粒的经鼻入脑递药特性研究 ..... | 326 |
| (一) 蛙凝素修饰脂质液晶纳米粒的制备及表征 .....                   | 326 |
| (二) 蛙凝素修饰脂质液晶纳米粒大鼠鼻腔给药的脑内递药特性研究 .....          | 328 |
| (三) 蛙凝素修饰载 S14G-HN 肽脂质液晶纳米粒的药效学研究 .....        | 328 |
| (四) 蛙凝素修饰脂质液晶纳米粒鼻腔给药生理适应性的初步研究 .....           | 332 |
| 第九章 其他脑内递药技术 .....                             | 339 |
| 第一节 化学传递系统和前体药物的脑内递药 .....                     | 339 |
| 一、影响药物入脑量的因素 .....                             | 339 |
| (一) 影响药物 <i>PS</i> 的主要因素 .....                 | 339 |
| (二) 脂溶性药物的体内动力学 .....                          | 341 |
| 二、化学传递系统与前体药物 .....                            | 342 |
| (一) 酯化药物 .....                                 | 342 |
| (二) 化学传递系统 .....                               | 342 |
| 第二节 BBB 扰乱技术 .....                             | 345 |
| (一) 高渗溶液扰乱 BBB .....                           | 346 |
| (二) 血管活性物质扰乱 BBB .....                         | 346 |
| (三) 细胞因子扰乱 BBB .....                           | 346 |
| (四) 溶剂扰乱 BBB .....                             | 346 |
| (五) 胶束扰乱 BBB .....                             | 346 |
| (六) 超声扰乱 BBB .....                             | 347 |
| (七) 中药扰乱 BBB .....                             | 347 |
| 第三节 调控 P-糖蛋白的外排作用 .....                        | 347 |
| 一、P-糖蛋白的结构、功能与作用特点 .....                       | 347 |
| 二、调控 P-糖蛋白的外排作用促进脑内递药 .....                    | 348 |
| (一) P-糖蛋白抑制剂 .....                             | 348 |
| (二) 抑制 P-糖蛋白的表达 .....                          | 349 |
| 第四节 介入性脑内给药技术 .....                            | 349 |
| (一) 脑内植入 .....                                 | 349 |
| (二) 脑室插管(注射) .....                             | 349 |



|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| (三) 鞘内注射 .....                       | 350 |
| (四) 对流增强扩散 .....                     | 350 |
| 第十章 脑部疾病的靶向诊断 .....                  | 353 |
| 第一节 概述 .....                         | 353 |
| 第二节 脑部疾病靶向诊断研究的进展及应用 .....           | 356 |
| 一、核医学分子影像及放射性药物探针 .....              | 356 |
| (一) 概述 .....                         | 356 |
| (二) SPECT 及 PET 脑靶向探针研究现状和应用实例 ..... | 357 |
| (三) 前景及展望 .....                      | 366 |
| 二、磁共振成像及其探针 .....                    | 367 |
| (一) 概述 .....                         | 367 |
| (二) MRI 脑靶向造影剂的研究现状和应用实例 .....       | 368 |
| (三) 前景及展望 .....                      | 376 |
| 三、光学成像及其探针 .....                     | 376 |
| (一) 概述 .....                         | 376 |
| (二) 光学影像技术 .....                     | 377 |
| (三) 光学成像探针的研究现状和应用实例 .....           | 378 |
| (四) 前景及展望 .....                      | 382 |
| 四、CT 扫描及其造影剂 .....                   | 384 |
| 五、小结 .....                           | 385 |
| 中英文对照 .....                          | 393 |