

中药活性成分神经系统靶向递送的机制、策略与应用进展

游佩进¹, 刘文杰², 闵忠云³, 胡大伟², 杨朝竣¹, 吕志远^{1*}

1. 新疆华春生物药业股份有限公司 药业研发中心, 新疆 乌鲁木齐 830031

2. 新疆维吾尔药业有限责任公司, 新疆 乌鲁木齐 830031

3. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: 阿尔茨海默病、帕金森病、脑缺血、脑胶质瘤等中枢神经系统 (CNS) 疾病发病率呈逐年上升趋势。此类疾病病理机制复杂, 病灶位于 CNS 深处, 且受到血脑屏障 (BBB) 的严格限制, 传统药物脑部递送效率低、治疗效果有限。中药活性成分以其多靶点、多途径的神经保护潜力备受关注, 但生物利用度低、BBB 穿透能力弱的问题, 严重制约了其临床推广与应用。基于中医药归经理论与现代 BBB 转运机制, 系统梳理纳米载体递送、受体介导主动靶向、微环境响应释药、鼻腔-脑通路及仿生递送等策略, 并总结各类策略在多种 CNS 疾病模型中的应用进展。同时分析中药脑靶向递送制剂临床转化面临的载体安全性、疾病异质性及多成分协同递送等瓶颈。未来, 结合智能诊疗平台、多机制协同递送体系及人工智能辅助设计技术, 有望推动中药脑靶向制剂的临床转化进程, 为研发高效 CNS 靶向中药制剂提供可行路径。

关键词: 中药活性成分; 神经系统; 靶向递送; 血脑屏障; 纳米载体; 脂质体; 受体介导靶向; 刺激响应释药; 鼻腔-脑递送; 中枢神经系统疾病

中图分类号: R283.6; R943

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2026)08-2927-13

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.08.026

Mechanisms, strategies and application progress of targeted delivery of active ingredients from traditional Chinese medicine to nervous system

YOU Peijin¹, LIU Wenjie², MIN Zhongyun³, HU Dawei², YANG Zhaojun¹, LÜ Zhiyuan¹

1. Pharmaceutical R&D Center, Xinjiang Huachun Biological Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830031, China

2. Xinjiang Uygur Pharmaceutical Co., Ltd., Urumqi 830031, China

3. Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China

Abstract: Incidence of central nervous system (CNS) disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, cerebral ischemia, and glioblastoma is rising annually. These diseases are characterized by complex pathogenic mechanisms, deep lesion locations within the CNS, and strict limitations imposed by the blood-brain barrier (BBB), resulting in low drug delivery efficiency and limited therapeutic efficacy with conventional medications. Active components from traditional Chinese medicine (TCM) have attracted significant attention due to their multi-target, multi-pathway neuroprotective potential. However, their clinical application remains hindered by low bioavailability and poor BBB penetration. Based on TCM meridian theory and modern understanding of BBB transport mechanisms, this review systematically summarizes various strategies for brain targeting, including nanocarrier-based delivery, receptor-mediated active targeting, microenvironment-responsive drug release, nasal-to-brain pathways, and biomimetic delivery systems, and evaluates their progress in diverse CNS disease models. It also analyzes key challenges in clinical translation, such as carrier safety, disease heterogeneity, and the coordinated delivery of multiple active ingredients. In the future, integrating intelligent diagnostic platforms, multi-mechanism synergistic delivery systems, and artificial intelligence-assisted design technologies holds promise for accelerating the clinical development of TCM brain-targeted formulations, providing a viable pathway toward the creation of highly effective CNS-targeted TCM therapeutics.

Key words: active ingredients of traditional Chinese medicine; nervous system; targeted delivery; blood-brain barrier; nanocarriers; liposomes; receptor-mediated targeting; stimulus-responsive drug release; nasal-cerebral delivery; central nervous system diseases

收稿日期: 2026-03-12

基金项目: 2025 年乌鲁木齐市“红山英才”计划项目

作者简介: 游佩进 (1983—), 男, 硕士, 研究方向为中药新药研发。E-mail: 275463908@qq.com

*通信作者: 吕志远 (1996—), 男, 硕士, 主要从事中草药提取物药理活性研究。E-mail: L17698951427@163.com

中枢神经系统 (CNS) 疾病, 包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、脑缺血和再灌注损伤、脑胶质瘤等, 具有高致残率、高死亡率的特点, 已成为全球公共卫生的重大挑战^[1]。血脑屏障 (BBB) 作为保护脑内环境稳态的关键生理结构, 主要由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞终足、周细胞及基底膜共同构成, 通过紧密连接、外排泵系统等机制严格限制外源性物质进入脑实质^[2]。据统计, 超过 98% 的小分子药物和几乎所有大分子药物难以有效透过 BBB, 导致许多在体外有良好活性的成分在体内难以达到有效治疗浓度^[3], 极大制约了 CNS 疾病的药物治疗效果。

中药成分种类丰富, 包括黄酮类、生物碱类、皂苷类、萜类、多糖类等, 具有多靶点、多通路的作用特点, 在抗炎、抗氧化、抗凋亡、调节免疫微环境、促进神经修复等方面显示出显著潜力^[4]。研究表明黄芩苷、葛根素、槲皮素、柚皮素等分别在改善重复性脑缺血、抗神经炎症、改善记忆缺陷、减轻 AD 症状等多种神经系统疾病模型中表现出良好的神经保护作用^[5]。但这些成分普遍存在水溶性或脂溶性不佳、体内代谢快、理化稳定性差、BBB 穿透能力弱等问题, 严重限制了其临床疗效的发挥^[6]。因此, 构建可高效透过 BBB 的脑靶向递送系统, 已成为当前研究的重点与难点。

为克服上述障碍, 研究者将纳米技术、生物材料学、分子靶向策略与中药研究相结合, 开发出一系列脑靶向递送系统。通过构建脂质体、纳米凝胶、金属有机框架 (MOFs) 等纳米载体, 结合靶向配体修饰、病理微环境响应及新型递送途径开发, 显著提升了中药成分的脑内递送效率、靶向性和治疗效果^[7]。本文系统梳理了中药成分脑靶向递送的理论基础、递送策略与研究进展, 不仅促进了传统中药理论与现代递送技术的有机融合, 也为突破 CNS 疾病的治疗困境提供了创新思路与实践参考, 对推动中医药现代化进程、提高神经精神疾病临床治疗水平具有重要意义。

1 中药活性成分脑靶向递送的理论依据

中药活性成分脑靶向递送的理论基础既建立在现代生物学对 BBB 结构与功能的系统认知, 又融合了中医药传统理论中对药物归经、药性趋向的整体观念。中医药理论强调“归经”, 即药物对人体特定经络或脏腑具有选择性作用, 这一传统理念也为中药活性成分的脑部靶向设计奠定了理论

根基。

BBB 作为 CNS 的关键保护界面, 其结构与功能的完整性直接影响药物入脑效率。中药活性成分的脑内递送面临多重挑战: 多数活性成分极性大、脂溶性差如多糖、苷等难以被动扩散穿透 BBB; 部分脂溶性成分水溶性差, 制约制剂开发; 黄芩苷、小檗碱等是 P-糖蛋白 (P-gp) 底物, 易被外排难以在脑内滞留; 葛根素等成分半衰期短, 体内代谢快; 药物入脑后常均匀分布, 难以在病灶富集^[6,8-13], 此外, 中药多成分间的协同递送机制尚不十分明确^[14-15]。

针对上述挑战, 目前已发展出多种脑靶向递送策略: ①采用纳米载体包载药物, 提升成分稳定性, 延长体内循环时间^[16]; ②对载体进行主动靶向修饰, 在其表面偶联转铁蛋白、乳铁蛋白、Angiopep-2 等配体, 借助受体介导胞吞作用跨越 BBB^[17-18]; ③利用病变微环境 [pH、活性氧 (ROS)、酶] 差异实现药物在病灶的定点释放^[19]; ④构建仿生递送系统, 实现低免疫原性与天然趋向性; ⑤依托鼻腔-脑通路, 绕过 BBB 使药物直接入脑^[20]; ⑥运用物理辅助技术可逆开放 BBB; ⑦连用冰片等开放剂促进共载药物穿过 BBB 入脑^[21]。这些策略为中药活性成分的脑靶向递送提供了多元且互补的技术路径, 具体作用模式见图 1。

2 靶向递送策略及机制

2.1 纳米载体系统

2.1.1 脂质体 脂质体是研究最深入、应用最广泛的纳米载体类型^[22], 常被用于改善中药成分 BBB 透过率低和体内稳定性差的问题。该载体由磷脂双分子层为基本结构, 具有良好的生物相容性, 可同时负载水溶性与脂溶性药物^[23]。用于脑部靶向递送的脂质体设计呈现以下共性趋势: ①制备工艺完善, 多采用薄膜分散法或乙醇注入法制备, 粒径通常控制在 70~100 nm^[24]; ②主动靶向修饰, 通过在脂质体表面偶联转铁蛋白、乳铁蛋白^[25]、精氨酸甘氨酸天冬氨酸肽 (RGD 肽) 或 Angiopep-2^[26] 等靶向配体, 显著增强其 BBB 穿透及在病灶部位富集能力; ③联合载药与协同治疗模式, 共载 2 种及以上中药成分或搭载中药与化学药物, 可发挥协同治疗作用, 具体见表 1。

2.1.2 聚合物纳米粒与胶束 聚合物纳米粒和胶束可显著改善中药成分溶解度低和稳定性差的问题。聚丙交酯-乙交酯 (PLGA)、壳聚糖、明胶纳米粒等聚合物纳米粒和由两亲性嵌段共聚物胶束,

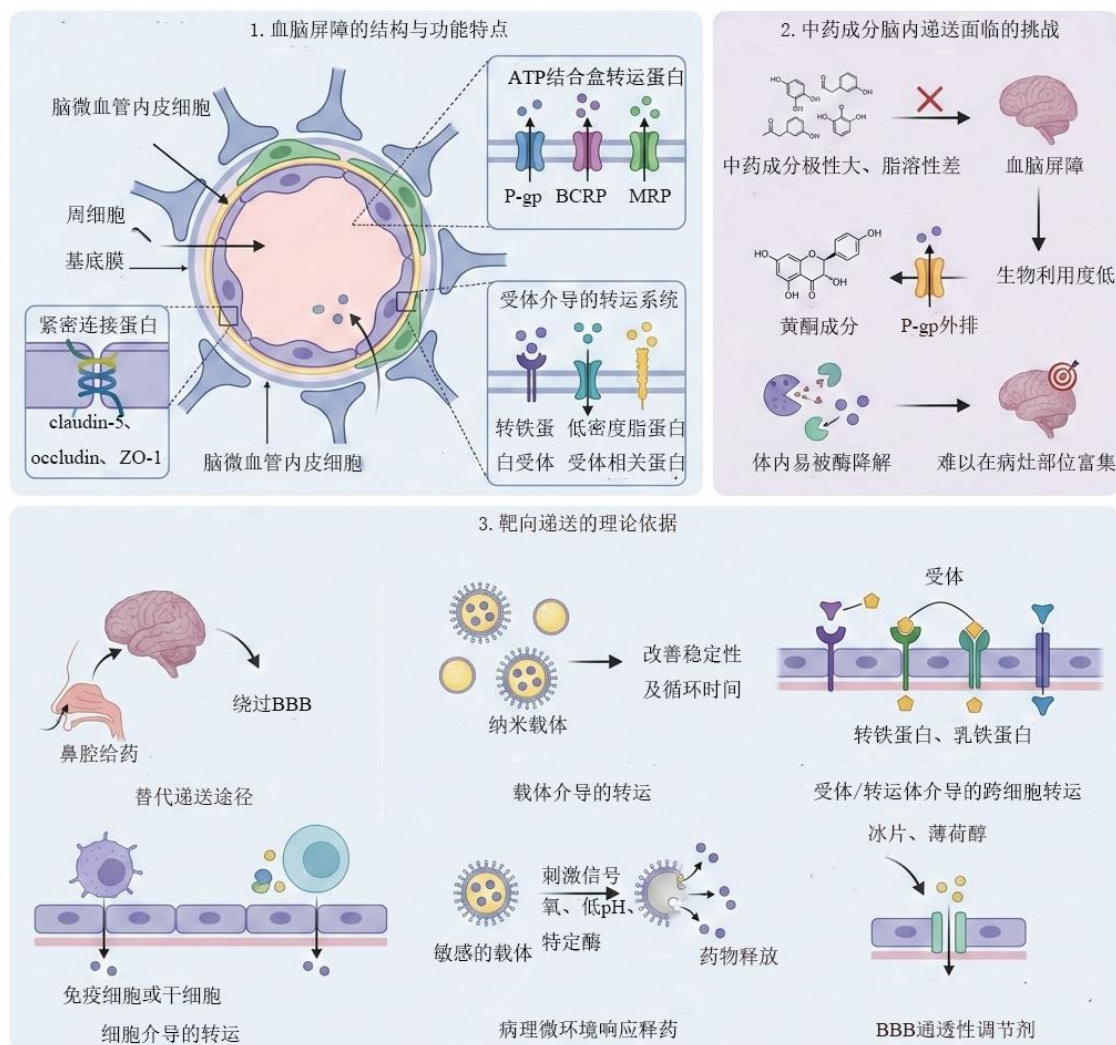


图 1 中药活性成分脑靶向递送理论依据

Fig. 1 Theoretical basis for targeted delivery of active ingredients of traditional Chinese medicine to brain

表 1 脂质体在 CNS 疾病治疗中的应用

Table 1 Application of liposomes in treatment of CNS diseases

脂质体类型	给药途径	疾病类型	有效成分
转铁蛋白修饰的蛇床子素 PEG 化脂质体 ^[27]	iv	AD	蛇床子素
羟基- α -山椒醇脂质体 ^[13]	鼻腔给药	AD	羟基- α -山椒醇
黄芩苷脂质体 ^[28]	鼻腔给药	AD	黄芩苷
黄芩苷脂质体 ^[28]	鼻腔给药	脑缺血/再灌注损伤	黄芩苷
RGD 与乳铁蛋白双修饰脂质体 ^[29]	iv	脑胶质瘤	多西紫杉醇
RGD 修饰的长春瑞滨+粉防己碱脂质体 ^[30]	iv	脑胶质瘤	长春瑞滨、粉防己碱
人参皂苷 Rg ₃ 修饰的脂质体 ^[31]	iv	脑胶质瘤	人参皂苷 Rg ₃
乳铁蛋白修饰的二氢杨梅素长循环脂质体 ^[32]	iv	脑出血	二氢杨梅素
ApoE 修饰的白藜芦醇和红景天苷脂质体 ^[11]	iv	AD	白藜芦醇、红景天苷
Angiopep-2 修饰的共载脂质体 ^[26]	iv	AD	丹参酮 II _A 、淫羊藿苷
三七皂苷替代胆固醇构建的共载脂质体 ^[33]	iv	脑缺血/再灌注损伤	三七皂苷
薄荷醇修饰的槲皮素脂质体 ^[34]	鼻腔给药	AD	薄荷醇、槲皮素

可实现药物的缓释、靶向递送^[35], 此类载体多采用自组装制备。Wang 等^[36]构建了一种 ROS 响应性冰片基两亲性聚合物胶束, 其工艺为合成含有冰片疏水段与聚乙二醇(PEG)亲水段的两亲性共聚物, 再将其与 BAPTAAM 溶于有机溶剂中, 经薄膜水化或透析去除有机相, 在水中自组装形成核-壳结构的胶束, 粒径为 20~100 nm。壳聚糖作为一种天然阳离子多糖, 常用于脑靶向递送。Yu 等^[37]采用离子交联法、乳化-溶剂挥发法、自组合法制备聚糖纳米粒。将壳聚糖醋酸溶液与药物混合后, 滴加三聚磷酸钠(TPP)溶液并搅拌, 通过静电作用形成纳米粒; 乳化法则先将壳聚糖溶液与油相混合乳化, 再经交联固化, 最终获得粒径可控的纳米递送载体。

2.1.3 MOFs 与纳米凝胶 MOFs 的高载药量和可功能化特性, 可有效改善中药成分载药量低和突释问题。MOFs 是由金属离子簇与有机配体配位组装形成的多孔晶体材料, 具有高比表面积、可调孔径、易于功能化等特点^[38]。纳米凝胶则是交联的亲水性聚合物网络, 具有良好的溶胀性和生物相容性^[39]。

Li 等^[40]制备一种 ROS 响应性硒代胱胺-藻酸盐纳米凝胶(ASeNG-ICA), 实验首先合成含二硒键的交联剂, 与藻酸盐通过酰胺反应形成纳米凝胶网络, 淫羊藿苷通过物理包埋实现负载。该纳米凝胶粒径 150 nm, 在正常环境中药物释放缓慢; 过氧化氢可破坏二硒键导致凝胶降解, 诱导药物快速释放。ASeNG-ICA 经鼻腔给药后, 药物可沿嗅神经通路入脑。另有研究将厚朴酚负载于 UiO-66 载体, 制备得到 Mag-UiO-66 (Zr) 纳米复合材料^[41]。将姜黄素负载于 MOFs 中, 实现药物在脑组织中的高效蓄积^[41]。这些 MOFs-纳米凝胶复合载体通过在其表面偶联 RVG29 肽、RGD 肽等靶向配体, 或利用内源性受体介导的胞吞作用, 可增强其对神经细胞的特异性识别与摄取, 从而实现精准的药物递送, 进一步提升治疗效能。

2.1.4 仿生与细胞膜修饰纳米载体 仿生递送策略可改善中药成分的免疫原性清除和体内半衰期短的问题。该策略常采用红细胞膜、巨噬细胞膜、干细胞膜或外泌体等天然生物界面包裹制备纳米核, 赋予载体与源细胞相似的长循环、免疫逃逸及主动靶向等特性^[42]。Gu 等^[43]制备了 TGN 肽修饰的红细胞膜包被姜黄素 PLGA 纳米粒(TGN-

RBCM-Cur-NPs), 其机制是通过超声乳化法制备载药核心, 并经挤压法实现膜包覆, 最终获得粒径 100 nm、表面具有红细胞特征蛋白谱与负电性的仿生纳米粒。得益于 TGN 肽对 BBB 的高亲和性, 该纳米粒在体外 BBB 模型中的跨膜转运效率显著提高。Zhao 等^[44]利用 RVG29 肽修饰的间充质干细胞外泌体共载小檗碱与白鲜碱, 成功实现小胶质细胞靶向性。

2.2 受体介导的主动靶向策略

受体介导的主动靶向策略主要通过对药物递送载体进行表面特异性配体修饰, 依托 BBB 或脑部病变细胞表面高表达的对应该受体, 实现精准、高效的靶向递送。其中, 转铁蛋白受体在 BBB 内皮细胞表面呈高表达状态, 经该受体配体修饰的脂质体、纳米粒等递送载体, 可通过受体介导的胞吞途径高效穿透 BBB^[27]。Wang 等^[26]研究制备的 Angiopep-2 修饰脂质体共载丹参酮 II_A 与淫羊藿苷, 即凭借该靶向机制展现出优异的 BBB 穿透能力。与此同时, 针对脑部病变区域高表达受体的靶向策略, 在脑肿瘤等脑部疾病治疗中亦具备突出应用潜力。例如, RGD 肽可与胶质瘤新生血管及肿瘤细胞表面高表达的整合素 $\alpha v \beta 3$ 发生特异性结合; Qi 等^[29]构建的 RGD-乳铁蛋白双修饰脂质体用于多西紫杉醇递送, 可依次实现对 BBB 与胶质瘤细胞的双重靶向递送。除上述经典靶向受体外, 乳铁蛋白受体、胰岛素受体、叶酸受体等多种特异性受体, 也已被广泛应用于脑靶向药物递送系统的设计与性能优化中^[45], 为脑部靶向给药提供了丰富的靶点选择。

2.3 环境响应型释药系统

环境响应型释药系统能够识别病变微环境的特异性变化, 如 pH 降低、ROS 升高或特定酶过表达, 并据此触发药物释放, 从而提升治疗的精准性并减少脱靶毒性^[46-47], 该策略有效改善了中药活性成分病灶局部浓度偏低、体内泛分布的短板。

Zhang 等^[48]制备了一种 pH 响应型电荷反转纳米载体(CA-iRGD-CS), 该载体在血液中性环境下表面带负电, 可延长其体内循环时间, 当到达酸性病灶后, 载体中的酰胺键发生水解, 表面电荷转为正电, 进而增强与细胞膜的相互作用并促进胞吞。进入细胞后, 载体还可在溶酶体酸性环境中实现有效逃逸, 提升细胞质内的药物递送效率。此外, 通过设计与病变部位过表达酶特异性响应的可降解

连接键或载体骨架，亦可实现酶触发式的定点释药，进一步增强了递送系统的智能响应性能与病灶靶向效果^[49-51]。

2.4 鼻腔-脑递送途径

鼻腔给药是一种绕过 BBB 直接递药入脑的非侵入性、便捷的脑部给药途径。药物主要经嗅神经通路和三叉神经通路转运入脑^[20]。为克服鼻黏膜屏障、增加药物滞留，现有研究常将纳米载体与温敏或黏膜黏附性凝胶结合，以此提升脑递送效率。Chen 等^[52]开发了一种温度和 pH 双敏感型鼻用原位凝胶负载知母皂苷 B II-ISG。其机制是该凝胶以泊洛沙姆和壳聚糖等温敏与 pH 敏感聚合物为基质，通过冷法或搅拌法制备，在室温

下为低黏度液体，便于鼻腔喷雾给药。药物进入鼻腔后，受体温触发发生溶胶-凝胶相变，同时鼻腔黏膜 pH 环境促使壳聚糖离子化，进一步形成稳定的半固体凝胶网络，从而显著延长药物在鼻黏膜的滞留时间并促进药物沿嗅神经通路吸收入脑。Xiang 等^[28]制备了黄芩苷脂质体（BA-LP），该脂质体采用薄膜分散法或逆向蒸发法制备，以磷脂和胆固醇为主要膜材，通过调节脂质比例、表面电荷及粒径参数，将脂质体粒径优化至 100~200 nm，增强脂质体对鼻腔黏膜吸附与渗透能力，为鼻腔高效递药入脑提供了良好基础。

脑部靶向递送策略的核心机制、优势、局限及适用范围总结见表 2。

表 2 不同脑靶向递送策略比较
Table 2 Comparison of different brain-targeted drug delivery strategies

策略类别	核心机制	优势	局限/挑战	适用范围
纳米载体系统	将药物封装于脂质体、聚合物纳米粒等载体中，保护药物、延长循环时间	改善药物溶解性和稳定性；可实现缓释；易于表面功能化	载体材料可能具有免疫原性或毒性；制备工艺复杂；靶向性相对不足	溶解性差、不稳定的中药活性成分
受体介导主动靶向	载体表面修饰配体与 BBB 或病灶细胞表面受体结合，介导胞吞转运	显著提高 BBB 穿透效率和病灶靶向性；可特异性识别病变细胞	受体表达可能存在异质性；配体可能诱导免疫反应；成本较高	需要高特异性递送至脑内特定细胞的场景
环境响应型释药	利用病变微环境触发载体结构变化，定点释放药物	实现病灶部位精准释药，减少全身不良反应；提高局部药物浓度	响应灵敏度与特异性需精细调控；体内环境复杂，可能存在非特异性释放	具有明确微环境特征的疾病模型
鼻腔-脑通路递送	经鼻腔给药，药物通过嗅神经或三叉神经通路绕过 BBB 直接入脑	非侵入性，患者依从性好；避免肝脏首关效应；起效快	鼻黏膜纤毛清除机制影响递送效率；给药体积有限；可能引起鼻黏膜刺激	需要快速、反复给药或 BBB 完整性严重受损的慢性疾病

2.5 物理辅助与联合策略

除化学与生物递送策略外，低强度聚焦超声等物理干预方法，已被证实能够可逆、可控地开放 BBB，大幅提升脑部药物递送效率。Li 等^[53]对小鼠头部施加功率密度为 0.6~1.0 W·cm⁻² 的低强度超声，干预 1~5 min 后，可显著提升 BBB 对伊文思蓝的通透能力，且屏障生理功能可在 12 h 内快速修复，未引发明显的行为学毒性损伤。在此基础上，将超声技术与微泡、载药纳米粒联合应用，可实现药物在脑内靶区的精准递送与可控释放。此外，多种递送策略的协同整合可产生显著的增效效果，如将主动靶向与刺激响应机制结合、纳米载体递送与鼻腔给药通路联用，或在同一载体系统共负载中药活性成分与化学药物，均可有效突破单一递送策略的局限性^[54]。

综合分析，为突破 BBB 对中药成分脑内递送的限制，研究者们开发了多元化的靶向策略。通过脂质体、聚合物纳米粒及 MOFs 等纳米载体系统，实现对药物的包载与脑内递送；利用受体介导的主动靶向，通过在载体表面修饰转铁蛋白、Angiopep-2 或 RGD 等配体，使其与 BBB 或病灶细胞表面高表达的受体结合，显著提升跨越 BBB 的效率与病灶靶向性；构建对病理微环境（如低 pH、高 ROS）响应的刺激响应型释药系统，实现药物在病灶部位的精准可控释放；借助鼻腔-脑通路，以非侵入性的方式实现药物的脑内直接递送；以及联合超声、微针等物理辅助手段与多策略协同整合，进一步提升递送的精准性与治疗效果。这些多样化的递送策略并非相互独立，而是相互补充、协同增效，其机制总结如图 2 所示。

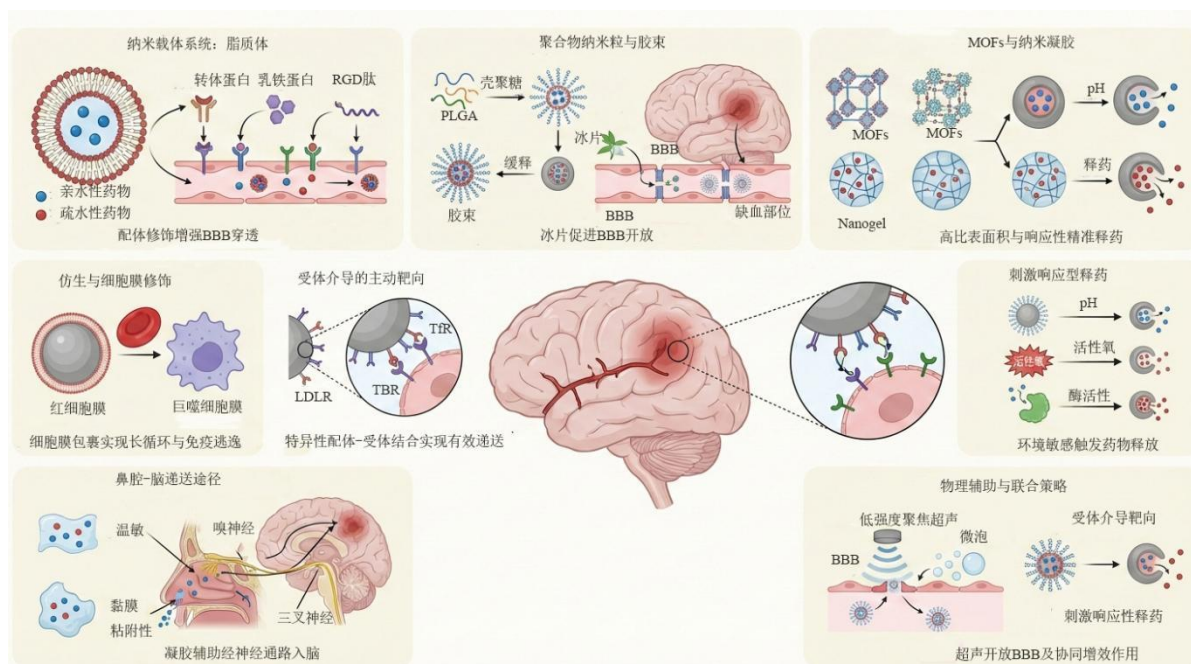


图 2 脑部靶向递送策略及机制

Fig. 2 Strategies and mechanisms for brain-targeted drug delivery

3 中药成分神经系统靶向应用

3.1 AD

AD 的主要病理特征包括细胞外 β -淀粉样蛋白 ($A\beta$) 斑块沉积、细胞内神经纤维缠结、突触丢失及慢性神经炎症^[55-56]。中药成分可通过多靶点协同干预上述病理进程,而脑靶向递送系统的应用可进一步提升其疗效与特异性。

除了直接递送天然活性成分外,基于中药活性骨架进行结构修饰,设计兼具乙酰胆碱酯酶/丁酰胆碱酯酶抑制、单胺氧化酶抑制、抗 $A\beta$ 聚集、抗氧化及金属离子螯合等多功能于一体的新型分子化合物,已成为抗 AD 药物研发的重要策略^[56]。Lan 等^[57]合成了一系列阿魏酸衍生物,其中化合物 TM-10 在抑制丁酰胆碱酯酶与单胺氧化酶、抗 $A\beta$ 聚集、抗氧化及神经保护等方面表现出均衡的多靶点活性,可有效修复斑马鱼及 AD 小鼠的学习记忆障碍。其他研究团队基于紫檀芪^[58]、噻吨酮^[59]、橙酮^[60]等中药活性骨架衍生的化合物也展现出良好的多靶点抗 AD 潜力。

在递送系统方面,多种功能化纳米载体的开发与应用,为提升中药活性成分的脑靶向递送与治疗效果提供了重要技术支撑。Kong 等^[27]制备的转铁蛋白修饰蛇床子素脂质体,可有效作用于 APP/PS1 AD 模型小鼠,显著减轻脑内相关病理损伤;Gu 等^[43]构建的 TGN 肽修饰红细胞膜包覆姜黄素纳米粒及

Han 等^[61]制备的 RVG/TPP 双修饰红细胞膜负载白藜芦醇系统,均能实现神经元线粒体的精准靶向,通过减轻氧化损伤改善 AD 症状。Zhao 等^[44]利用 RVG29 肽修饰的外泌体共递送小檗碱与白鲜碱,可促进小胶质细胞对 $A\beta$ 的吞噬清除。Qian 等^[62]构建的线粒体靶向且 ROS 响应的胶束 CsA-TK-SS31 用于递送环孢素 A,能在 AD 小鼠脑内高 ROS 区域智能释药,通过改善线粒体功能障碍与神经炎症延缓疾病进展。上述研究,结合上述报道的的知母皂苷 B II-ISG 系统^[52]以及 Ruan 等^[54]报道的可溶解微针-纳米载体复合鼻脑递送体系,为中药成分靶向治疗 AD 提供了多样化的创新思路。

综合现有研究成果,AD 的靶向治疗研究可以归纳出 4 种核心策略。①通过受体介导途径实现跨 BBB 的主动转运,提升脑部药物富集量;②通过线粒体的靶向实现精准干预;③利用病理微环境响应实现智能释药;④借助仿生载体实现免疫逃逸和天然趋向性,见图 3。

3.2 PD

PD 的主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的进行性丢失以及 α -突触核蛋白的异常聚集,其治疗策略着重于神经保护、减轻氧化应激与抑制神经炎症^[63-64]。

Li 等^[40]构建的 ROS 响应型纳米凝胶经鼻递送淫羊藿苷,通过抗氧化与抗炎双重机制对 PD 模型

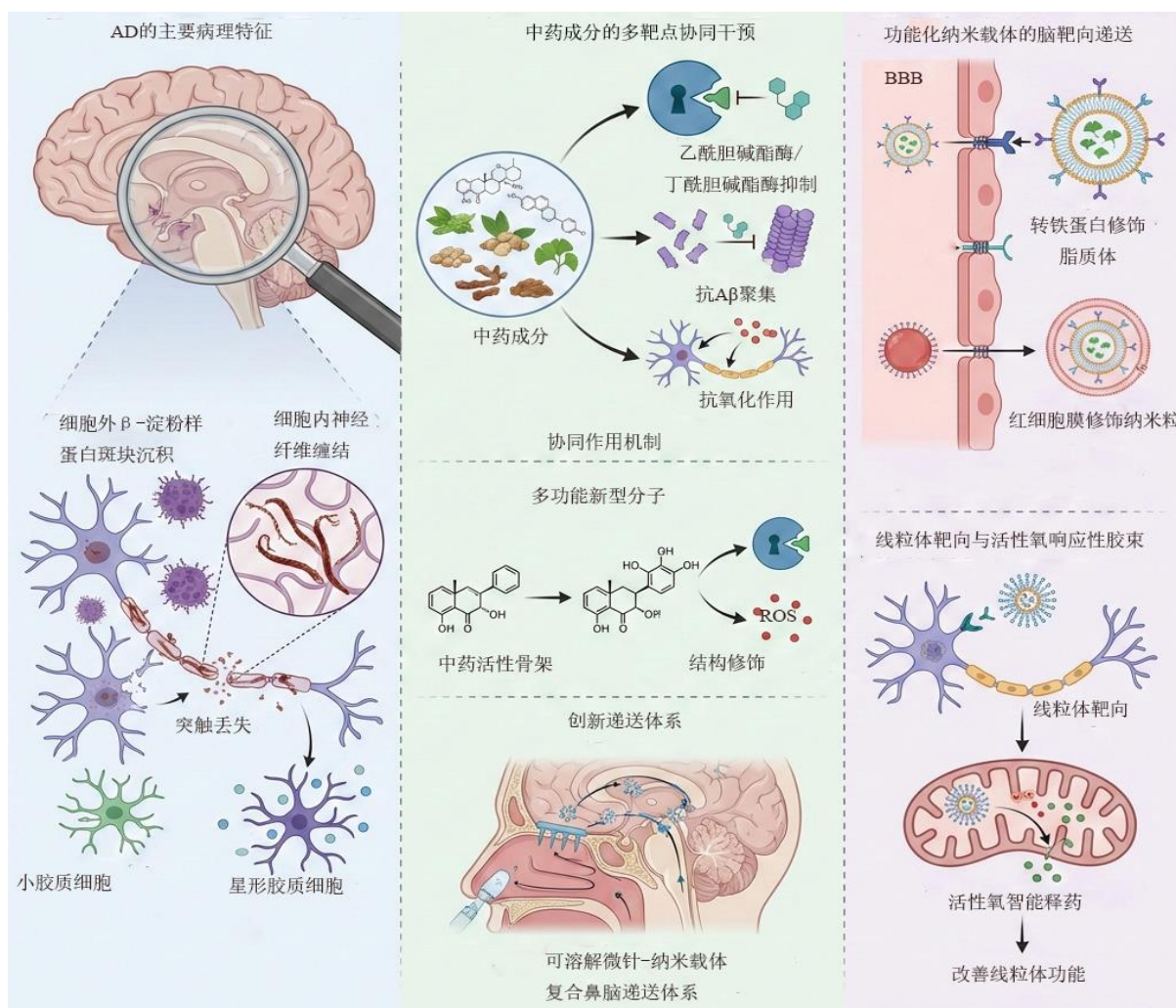


图3 中药成分神经系统靶向治疗AD的机制

Fig. 3 Mechanism of traditional Chinese medicine components in targeting nervous system for AD treatment

小鼠发挥神经保护作用;Feng 等^[65]利用靶向微泡结合聚焦超声技术递送雷公藤甲素,成功诱导自噬溶酶体途径清除 α -突触核蛋白并有效改善小鼠运动功能;Hu 等^[66]设计的 TGN/SHp 双肽修饰胶束,共载线粒体靶向的褪黑素衍生物,该载体可逐步跨越 BBB 并靶向神经元线粒体,显著减轻 PD 模型中的氧化损伤。与此同时,基于结构导向的合理化药物设计也为 PD 的多靶点治疗提供了新方向。Ning 等^[67]通过 X 射线晶体结构研究,筛选得到一种具有高口服生物利用度的 IDO/TDO 双重抑制剂,该化合物在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中通过抑制神经炎症显著提升动物运动协调能力。Song 等^[68]合成了一系列可逆性单胺氧化酶 B 抑制剂类 6-苄氧基苯酚衍生物,其中化合物 8f 与 14a 在体内外均表现出良好的神经保护作用,并有效改善模型动物的

行为表现。上述研究证实,将脑部靶向递送技术与基于中药活性成分骨架的多靶点药物设计相结合,能够构建靶向性更强、疗效更优的 PD 治疗方案。

综上所述,与 AD 研究相比,PD 的靶向递送研究更侧重于对抗特定病理过程。通过超声联合微泡开放 BBB 递送雷公藤甲素,侧重于直接清除病理蛋白,效果直接但可能伴随一定的侵袭性;而基于纳米载体的线粒体靶向递送,则侧重于保护神经元核心功能,作用更为温和且持久。淫羊藿苷经鼻递送 ROS 响应型凝胶则为非侵入性长期干预提供了可能。针对 PD 这种慢性进展性疾病,临床可能需要根据病程阶段,组合使用不同的递送策略,即疾病早期优先选用抗氧化、线粒体保护为主的中药制剂,晚期则可考虑联合病理蛋白清除类疗法开展综合干预。

3.3 脑缺血

脑缺血后会引发能量衰竭、兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应及细胞凋亡等一系列级联损伤,因此及时恢复血流并给予神经保护剂成为治疗的关键^[69]。近年来,多种脑靶向递送策略被应用于提升中药活性成分对缺血性脑损伤的治疗效果^[70]。

Chen 等^[71]制备了神经元靶向 RVG29 肽修饰并具有 ROS 响应特性的脂质体载体用于递送葛根素。在小鼠大脑中动脉栓塞/再灌注(MCAO/R)模型中,该制剂不仅能减少梗死体积,还可通过促进内皮细胞增殖、血管新生以及驱动小胶质细胞向抗炎 M2 表型转化,进而改善神经血管单元功能。Zhang 等^[72]开发了 PGP 肽修饰的树枝状大分子纳米粒负载过氧化氢酶,PGP 肽可结合活化的中性粒细胞,借助其炎症趋向性将药物精准递送至缺血脑区,显著降低梗死面积。此外,Zhang 等^[73]经鼻给予线粒体靶向且 ROS 响应的纳米粒,并配合温敏凝胶包裹,在大鼠 MCAO 模型中实现了对缺血区线粒体的精准保护与功能修复。除直接递送药物外,调控机体内源性保护机制也成为脑缺血领域的重要研究方向,Zhong 等^[74]研究发现七氟醚后处理可通过上调 *miR-203* 表达、抑制 MyD88 减轻神经炎症,为中药成分通过调节非编码 RNA 途径发挥脑保护作用提供了新思路。

综上所述,脑缺血治疗的关键在于及时性和精准性。其一,利用缺血后病理特征设计主动寻靶递送系统,如 Zhang^[72]等利用 PGP 肽修饰载体靶向活化中性粒细胞,实现搭便车式的递送,可使药物高效富集于炎症核心区;其二,利用缺血区微环境特征,如高 ROS、酸性 pH 的原位触发策略,如 Chen^[71]等设计的 ROS 响应脂质体,可实现药物的定点可控释放,减少全身不良反应。将这 2 种策略融合,构建一个既能被炎症信号识别,又能在抵达缺血区后响应高 ROS 环境释放药物的智能载体,将是实现脑缺血精准干预的理想模式。

3.4 脑胶质瘤

脑胶质瘤,尤其是胶质母细胞瘤,因其高度侵袭性及不良预后而成为临床治疗中的重大挑战^[75]。如何将化疗药物或中药活性成分精准递送至肿瘤部位,并同时克服 BBB 与肿瘤屏障,是当前研究的核心难点^[76]。为此,多种靶向递送系统被设计并展现出潜在的应用价值。Qi 等^[29]开发的 RGD 与乳铁蛋白双修饰脂质体共载多西紫杉醇,可同时靶向肿

瘤血管内皮整合素 $\alpha v \beta 3$ 及肿瘤细胞乳铁蛋白受体,在原位胶质瘤模型中表现出显著的抗肿瘤效应。Zhu 等^[31]创新性地以人参皂苷 Rg_3 替代胆固醇构建脂质体负载紫杉醇,该载体不仅自身具备抗肿瘤活性,还能靶向胶质瘤细胞并调节肿瘤免疫微环境,有效延长荷瘤小鼠生存期。在仿生纳米载体研究中,Shi 等^[77]将 GMT8 与 Gint4.T 适配体修饰的四面体框架核酸负载紫杉醇,该系统兼具高效跨 BBB 能力与胶质瘤细胞靶向性,可有效诱导肿瘤细胞凋亡。为克服多药耐药问题,Li 等^[31]构建了 RGD 修饰脂质体共载长春瑞滨与粉防己碱,其中粉防己碱可逆转肿瘤耐药,两者协同显著抑制耐药胶质瘤的生长。此外,Chen 等^[78]设计了一种可局部注射的纳米递送体-水凝胶超结构,该体系可在术后瘤腔周围原位生成胶质瘤干细胞特异性 CAR-巨噬细胞/小胶质细胞,在患者来源的胶质瘤小鼠模型中有效阻断肿瘤复发。

综上,脑胶质瘤的治疗面临三重生理与病理屏障:BBB、血-肿瘤屏障(BTB)以及肿瘤内部的致密间质和免疫抑制微环境。现有研究已发展出多级靶向策略:第一级依托 RGD 肽等分子实现 BBB/BBT 穿透;第二级借助乳铁蛋白、适配体实现肿瘤细胞靶向性;第三级通过人参皂苷 Rg_3 等活性成分,深入调节肿瘤微环境。中药活性成分在此展现出独特价值:既可作为治疗药物(如粉防己碱)逆转肿瘤多药耐药,也可作为功能基元(如人参皂苷 Rg_3)整合至递送载体中,实现载体辅助治疗的创新理念。未来,构建能依次突破三重屏障的纳米载体,并加载能够协同杀伤肿瘤细胞、逆转免疫抑制和调节肿瘤干细胞的多元中药组分,将是攻克胶质瘤的研究方向。

3.5 其他神经系统疾病

Chen 等^[79]研究证实,川芎嗪可通过激活 SIRT1 蛋白稳定性,抑制 NF- κ B 通路,减轻小胶质细胞介导的神经炎症,从而缓解硝酸甘油诱导的小鼠偏头痛。Liu 等^[80]则通过 GWAS-eQTL-PheWAS 整合分析,筛选出 NR1D1、THRA、NCOR2 等偏头痛潜在靶点,为中药活性成分的精准递送提供了方向。Duan 等^[81]通过孟德尔随机化分析将 TBK1 确定为肌萎缩侧索硬化症(ALS)的潜在药物重定位靶点,并验证了 Fostamatinib 和 Amlexanox 作为 TBK1 抑制剂在 ALS 细胞模型中的神经保护作用。外泌体在抑郁症诊断和治疗中具备良好应用前景^[82]。Bi 等^[83]

利用 RVG-Lamp2b 修饰的间充质干细胞外泌体递送神经营养因子 3, 有效促进了面神经损伤的修复。Mao 等^[84]总结了不同来源外泌体在脊髓损伤治疗中的应用。总体而言, 工程化外泌体在递送药物、神经营养因子及进行表面功能修饰方面展现出广阔的应用潜力。

4 结语与展望

中药成分作为治疗神经系统疾病的宝贵资源, 其多靶点、多途径的作用特点与神经系统疾病的复杂病理网络高度契合, 但 BBB 的天然阻隔严重制约了其疗效的发挥。本文系统梳理纳米载体、受体介导主动靶向、环境响应释放、仿生递送及鼻腔-脑通路等多元化靶向递送策略的理论基础与设计原理。研究表明, 通过合理设计与策略整合, 可显著提升中药活性成分的 BBB 穿透能力与脑内病灶富集浓度, 在 AD、PD、脑缺血、脑胶质瘤等多种疾病模型中展现出抗神经炎症、抗氧化应激、调节异常蛋白聚集等疗效。当前该领域仍存在载体安全性评价体系不完善、规模化生产工艺不成熟、疾病模型异质性突出、多成分协同递送机制不明确等诸多临床转化瓶颈。未来, 通过深化跨学科融合、引入人工智能辅助设计与先进制造技术, 并着力推动高质量的临床转化研究, 中药活性成分脑靶向递送系统有望突破现有瓶颈, 为攻克神经系统重大疾病提供兼具传统智慧与现代科技特色的创新解决方案。

尽管中药成分靶向递送系统的研究已取得显著进展, 但其从实验室向临床转化仍面临 3 大核心瓶颈: ①纳米载体自身的临床转化障碍, 多数纳米载体的体内长期药动学特征不清, 潜在的免疫原性与神经毒性风险; 同时, 外泌体、仿生膜等复杂系统存在制备工艺复杂、批间差异大、质量控制标准缺失等问题^[85-86]; ②疾病复杂性与个体差异带来的设计挑战, 不同系统疾病、同一疾病不同病程阶段的 BBB 状态与微环境差异显著, 亟需开发能动态适应病理变化的智能递送系统, 并构建个性化治疗策略^[87]; ③中药多成分协同递送的理论与技术存在空白, 如何设计可共载多种成分并维持其协同效应的递送系统, 仍是亟待攻克的关键科学难题。此外, 临床前动物模型与人体病理状态存在差异, 进一步降低了临床疗效预测的准确性^[15,87]。

基于现有研究短板与行业发展需求, 未来中药脑靶向递送研究应聚焦于以下方向。首先, 构建“诊疗一体化”智能平台, 整合近红外成像、靶向配体与

治疗药物, 实现病灶可视化跟踪与疗效实时评估^[88]。其次, 融合多机制协同策略, 将中药成分与免疫治疗、基因编辑等手段相结合, 以实现多机制协同增效^[89]。最后, 积极引入前沿技术驱动研发, 包括利用微流控技术实现纳米制剂的可控规模化生产, 借助 3D 生物打印构建更贴近病理状态的类组织模型用于筛选, 以及应用人工智能与机器学习模型加速递送系统的理性设计与优化^[90-91]。上述研究方向的落地推进, 离不开药学、材料科学、生物医学、数据科学等多学科的深度交叉融合与系统化技术支撑, 也是未来突破中药脑靶向递送临床转化瓶颈的核心关键。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Guo Z H, Khattak S, Rauf M A, et al. Role of nanomedicine-based therapeutics in the treatment of CNS disorders [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1283.
- [2] Chen Y X, Wei C X, Lyu Y Q, et al. Biomimetic drug-delivery systems for the management of brain diseases [J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(4): 1073-1088.
- [3] Li J, Long Q Y, Ding H, et al. Progress in the treatment of central nervous system diseases based on nanosized traditional Chinese medicine [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(16): 2308677.
- [4] Chen L X, Zhen Y L, Wang X C, et al. Neurovascular glial unit: A target of phytotherapy for cognitive impairments [J]. *Phytomedicine*, 2023, 119: 155009.
- [5] Chen Y, Peng F, Xing Z W, et al. Beneficial effects of natural flavonoids on neuroinflammation [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1006434.
- [6] Song F, Mei Z G, Zhang W L. Advances in polysaccharides from traditional Chinese medicine for the treatment of central nervous system disorders: A comprehensive review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 337: 149416.
- [7] Lu W J, Yao J, Zhu X, et al. Nanomedicines: Redefining traditional medicine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 134: 111103.
- [8] 杨旭, 邹灵辉, 丁文雅, 等. 跨血脑屏障脂质体与纳米胶束靶向载药系统的研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(22): 5965-5977.
Yang X, Zou L H, Ding W Y, et al. Research progress on liposome and nanomicelle targeted drug delivery system across blood-brain barrier [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(22): 5965-5977.
- [9] Chen Y, Tian H L, Zhang X D, et al. Copper-coordination

- driven brain-targeting nanoassembly for efficient glioblastoma multiforme immunotherapy by cuproptosis-mediated tumor immune microenvironment reprogramming [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 801.
- [10] Liebner S, Dijkhuizen R M, Reiss Y, et al. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 311-336.
- [11] Chen M H, Liu X Z, Qu X W, et al. ApoE-modified liposomes encapsulating resveratrol and salidroside alleviate manifestations of Alzheimer's disease in APP/PS-1 mice [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2023, 49(9): 559-571.
- [12] Liu T, Su K, Cai W Y, et al. Therapeutic potential of puerarin against cerebral diseases: From bench to bedside [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 953: 175695.
- [13] Li R L, Lu F, Sun X, et al. Development and in vivo evaluation of hydroxy- α -sanshool intranasal liposomes as a potential remedial treatment for Alzheimer's disease [J]. *Int J Nanomed*, 2022, 17: 185-201.
- [14] Liu W, Liu L B, Li H, et al. Targeted pathophysiological treatment of ischemic stroke using nanoparticle-based drug delivery system [J]. *J Nanobiotechnol*, 2024, 22(1): 499.
- [15] Wu D, Zeng H, Tan J C, et al. Repurposing artemisinin-based drugs from antimalarial to pan-therapeutic: Pharmacological promise and therapeutic challenges [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2025, 19: 9199-9226.
- [16] Cao H, Li X J, Wang F, et al. Phytochemical-mediated glioma targeted treatment: Drug resistance and novel delivery systems [J]. *Curr Med Chem*, 2020, 27(4): 599-629.
- [17] Ma Z Y, Liu X L, Xie X Y, et al. Vinpocetine-mediated multidimensional active targeted delivery across the blood-brain barrier [J]. *J Control Release*, 2025, 382: 113768.
- [18] Zhang M R, Chen H Q, Zhang W L, et al. Biomimetic remodeling of microglial riboflavin metabolism ameliorates cognitive impairment by modulating neuroinflammation [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(12): 2300180.
- [19] Ismail M, Wang Y B, Li Y D, et al. Stimuli-responsive polymeric nanocarriers accelerate on-demand drug release to combat glioblastoma [J]. *Biomacromolecules*, 2024, 25(10): 6250-6282.
- [20] Chen N, Wen J, Wang Z L, et al. Multiple regulation and targeting effects of borneol in the neurovascular unit in neurodegenerative diseases [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2022, 130(1): 5-19.
- [21] Li D C, Zhong X K, Zeng Z P, et al. Application of targeted drug delivery system in Chinese medicine [J]. *J Control Release*, 2009, 138(2): 103-112.
- [22] 高娟, 李伟宏, 李秀芬, 等. pH 敏感/叶酸修饰白藜芦醇脂质体的制备、表征及对子宫内膜癌荷瘤小鼠肿瘤的抑制作用 [J]. *中草药*, 2025, 56(20): 7368-7383.
- Gao J, Li W H, Li X F, et al. Preparation, characterization of pH-sensitive/folic acid-modified resveratrol liposomes and its inhibitory effects on tumor of endometrial cancer-bearing mice [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(20): 7368-7383.
- [23] Nsairat H, Khater D, Sayed U, et al. Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications [J]. *Heliyon*, 2022, 8(5): e09394.
- [24] 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 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(3): 593-607.
- [25] Desai A, Shah P, Jain S. Navigating into the paradigm of lactoferrin surface modified nanocarriers in the management of central nervous system disorders [J]. *Polym Bull*, 2025, 82(13): 7565-7592.
- [26] Wang J, Kong L, Guo R B, et al. Multifunctional icariin and tanshinone II_A co-delivery liposomes with potential application for Alzheimer's disease [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 1648-1662.
- [27] Kong L, Li X T, Ni Y N, et al. Transferrin-modified osthole PEGylated liposomes travel the blood-brain barrier and mitigate Alzheimer's disease-related pathology in APP/PS-1 mice [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 2841-2858.
- [28] Xiang Y, Long Y, Yang Q Y, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of Baicalin liposome on cerebral ischemia reperfusion injury rats via intranasal administration [J]. *Brain Res*, 2020, 1726: 146503.
- [29] Qi N, Zhang S Q, Zhou X T, et al. Combined integrin $\alpha\beta$ 3 and lactoferrin receptor targeted docetaxel liposomes enhance the brain targeting effect and anti-glioma effect [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 446.
- [30] Li X T, Tang W, Xie H J, et al. The efficacy of RGD modified liposomes loaded with vinorelbine plus tetrandrine in treating resistant brain glioma [J]. *J Liposome Res*, 2019, 29(1): 21-34.
- [31] Zhu Y, Liang J M, Gao C F, et al. Multifunctional ginsenoside Rg₃-based liposomes for glioma targeting therapy [J]. *J Control Release*, 2021, 330: 641-657.
- [32] Gu Y J, Luo H Y, Zhu J, et al. *In vitro* and *in vivo* assessment of diosmetin-loaded lactoferrin-modified liposomes for brain delivery in intracerebral hemorrhage therapy [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2025, 15(10): 3664-3678.
- [33] Cui H, Liu Y C, Yu Y, et al. *Panax notoginseng* saponins and acetylsalicylic acid co-delivered liposomes for

- targeted treatment of ischemic stroke [J]. *Int J Pharm*, 2024, 667: 124782.
- [34] Liu W Y, Yu Y, Zang J, et al. Menthol-modified quercetin liposomes with brain-targeting function for the treatment of senescent Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(11): 2283-2295.
- [35] Bonacucina G, Cespi M, Mencarelli G, et al. Thermosensitive self-assembling block copolymers as drug delivery systems [J]. *Polymers*, 2011, 3(2): 779-811.
- [36] Wang Y N, Ma X T, Wang X Y, et al. Traditional Chinese medicine borneol-based polymeric micelles intracerebral drug delivery system for precisely pathogenesis-adaptive treatment of ischemic stroke [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(9): 2410889.
- [37] Yu S W, Xu X L, Feng J F, et al. Chitosan and chitosan coating nanoparticles for the treatment of brain disease [J]. *Int J Pharm*, 2019, 560: 282-293.
- [38] Cai G R, Yan P, Zhang L L, et al. Metal-organic framework-based hierarchically porous materials: Synthesis and applications [J]. *Chem Rev*, 2021, 121(20): 12278-12326.
- [39] Zhang X J, Malhotra S, Molina M, et al. Micro- and nanogels with labile crosslinks-from synthesis to biomedical applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(7): 1948-1973.
- [40] Li X, Huang J, Zhou Y M, et al. ROS-responsive nanogels for brain targeted delivery of icariin in the treatment of Parkinson's disease [J]. *Int J Pharm*, 2026, 687: 126361.
- [41] Niu H C, Bu H, Zhao J, et al. Metal-organic frameworks-based nanoplatfroms for the theranostic applications of neurological diseases [J]. *Small*, 2023, 19(23): 2206575.
- [42] Zhang D X, Wang G D, Ma N Y, et al. Biomedical applications of cell membrane-based biomimetic nano-delivery system [J]. *Adv Ther*, 2024, 7(2): 2300304.
- [43] Gu J L, Yan C, Yin S, et al. Erythrocyte membrane-coated nanocarriers modified by TGN for Alzheimer's disease [J]. *J Control Release*, 2024, 366: 448-459.
- [44] Zhao X, Ge P Y, Lei S H, et al. An exosome-based therapeutic strategy targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease with berberine and palmatine [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2023, 17: 2401-2420.
- [45] Vashist R, Sangave S D, Alexander A. *Surface active ligands for enhanced brain targeting of nanoparticles* [M]. Singapore: Springer, 2024: 241-262.
- [46] Guo X S, Cheng Y, Zhao X T, et al. Advances in redox-responsive drug delivery systems of tumor microenvironment [J]. *J Nanobiotechnol*, 2018, 16(1): 74.
- [47] 赵笑雨, 陈怡莹, 张海亮, 等. 共载姜黄素及顺铂 pH 敏感脂质体制备及其体外抗乳腺癌活性评价 [J]. *中草药*, 2025, 56(1): 52-67.
- Zhao X Y, Chen Y Y, Zhang H L, et al. Preparation of pH sensitive liposomes co-loaded with curcumin and cisplatin and evaluation of their anti-breast cancer activity *in vitro* [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(1): 52-67.
- [48] Zhang L, Li W B, Xu Z, et al. Promoting transcellular traversal of the blood-brain barrier by simultaneously improving cellular uptake and accelerating lysosomal escape [J]. *Nanoscale*, 2025, 17(11): 6780-6792.
- [49] Irshad S, Siddiqui B, ur Rehman A, et al. Recent trends and development in targeted delivery of therapeutics through enzyme responsive intelligent nanoplatfrom [J]. *Int J Polym Mater Polym Biomater*, 2022, 71(6): 403-413.
- [50] Kapalatiya H, Madav Y, Tambe V S, et al. Enzyme-responsive smart nanocarriers for targeted chemotherapy: An overview [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(6): 1293-1305.
- [51] Mu J, Lin J, Huang P, et al. Development of endogenous enzyme-responsive nanomaterials for theranostics [J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(15): 5554-5573.
- [52] Chen W Y, Li R T, Zhu S Q, et al. Nasal timosaponin BII dually sensitive in situ hydrogels for the prevention of Alzheimer's disease induced by lipopolysaccharides [J]. *Int J Pharm*, 2020, 578: 119115.
- [53] Li Q, Tang Z Y, Zhang Y Y, et al. Application of low-intensity ultrasound by opening blood-brain barrier for enhanced brain-targeted drug delivery [J]. *Int J Pharm*, 2023, 642: 123191.
- [54] Ruan S Y, Li J Q, Ruan H, et al. Microneedle-mediated nose-to-brain drug delivery for improved Alzheimer's disease treatment [J]. *J Control Release*, 2024, 366: 712-731.
- [55] Duyckaerts C, Delatour B, Potier M C. Classification and basic pathology of Alzheimer disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 5-36.
- [56] Lai G G, Wu H, Yang K X, et al. Potential applications of natural components of traditional Chinese medicine delivery via nanoparticle drug delivery systems in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 7781-7810.
- [57] Lan J S, Zeng R F, Jiang X Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel ferulic acid derivatives as multi-target-directed ligands for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103413.
- [58] Li Y X, Qiang X M, Li Y, et al. Pterostilbene-O-acetamidoalkylbenzylamines derivatives as novel dual inhibitors of cholinesterase with anti- β -amyloid

- aggregation and antioxidant properties for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26(8): 2035-2039.
- [59] Luo L, Li Y, Qiang X M, et al. Multifunctional thioxanthone derivatives with acetylcholinesterase, monoamine oxidases and β -amyloid aggregation inhibitory activities as potential agents against Alzheimer's disease [J]. Bioorg Med Chem, 2017, 25(6): 1997-2009.
- [60] Li Y, Qiang X M, Luo L, et al. Synthesis and evaluation of 4-hydroxyl aurone derivatives as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease [J]. Bioorg Med Chem, 2016, 24(10): 2342-2351.
- [61] Han Y, Chu X Y, Cui L, et al. Neuronal mitochondria-targeted therapy for Alzheimer's disease by systemic delivery of resveratrol using dual-modified novel biomimetic nanosystems [J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 502-518.
- [62] Qian W Q, Liu D Z, Liu J, et al. The mitochondria-targeted micelle inhibits Alzheimer's disease progression by alleviating neuronal mitochondrial dysfunction and neuroinflammation [J]. Small, 2025, 21(6): 2408581.
- [63] Lotharius J, Brundin P. Pathogenesis of Parkinson's disease: Dopamine, vesicles and α -synuclein [J]. Nat Rev Neurosci, 2002, 3(12): 932-942.
- [64] Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: Development and distribution of α -synuclein pathology [J]. Neuropathology Appl Neurobio, 2016, 42(1): 33-50.
- [65] Feng Y, An R, Zhang Y J, et al. AHNK-modified microbubbles for the intracranial delivery of triptolide: *in vitro* and *in vivo* investigations [J]. Int J Pharm, 2022, 629: 122351.
- [66] Hu J B, Tan X Y, Wang D W, et al. Retraction Note to: A stepwise-targeting strategy for the treatment of cerebral ischemic stroke [J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20: 443.
- [67] Ning X L, Li Y Z, Huo C, et al. X-ray structure-guided discovery of a potent, orally bioavailable, dual human Indoleamine/Tryptophan 2, 3-Dioxygenase (hIDO/hTDO) inhibitor that shows activity in a mouse model of Parkinson's disease [J]. J Med Chem, 2021, 64(12): 8303-8332.
- [68] Song Q, Yu G J, Li W, et al. 6-Benzoyloxypthalides as selective and reversible monoamine oxidase B inhibitors with antioxidant and anti-neuroinflammatory activities for Parkinson's disease treatment [J]. Bioorg Chem, 2022, 120: 105623.
- [69] Khatri N, Sumadhura B, Kumar S, et al. The complexity of secondary cascade consequent to traumatic brain injury: Pathobiology and potential treatments [J]. Curr Neuropharmacol, 2021, 19(11): 1984-2011.
- [70] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 14.
- [71] Chen D, Jiang H, Sun L, et al. Neuron-targeted ROS-responsive liposomes for puerarin delivery remodel ischemic microenvironment via microglial modulation and neurovascular regeneration [J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 677.
- [72] Zhang C, Ling C L, Pang L, et al. Direct macromolecular drug delivery to cerebral ischemia area using neutrophil-mediated nanoparticles [J]. Theranostics, 2017, 7(13): 3260-3275.
- [73] Zhang Y, Zhang H Y, Zhao F Q, et al. Mitochondrial-targeted and ROS-responsive nanocarrier via nose-to-brain pathway for ischemic stroke treatment [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(12): 5107-5120.
- [74] Zhong H G, Chen H, Gu C W. Sevoflurane post-treatment upregulated *miR-203* expression to attenuate cerebral ischemia-reperfusion-induced neuroinflammation by targeting MyD88 [J]. Inflammation, 2020, 43(2): 651-663.
- [75] Delgado-Martín B, Medina M Á. Advances in the knowledge of the molecular biology of glioblastoma and its impact in patient diagnosis, stratification, and treatment [J]. Adv Sci, 2020, 7(9): 1902971.
- [76] Kang C L, Wang J W, Li R T, et al. Smart targeted delivery systems for enhancing antitumor therapy of active ingredients in traditional Chinese medicine [J]. Molecules, 2023, 28(16): 5955.
- [77] Shi S R, Fu W, Lin S Y, et al. Targeted and effective glioblastoma therapy via aptamer-modified tetrahedral framework nucleic acid-paclitaxel nanoconjugates that can pass the blood brain barrier [J]. Nanomed Nanotechnol Biol Med, 2019, 21: 102061.
- [78] Chen C, Jing W Q, Chen Y, et al. Intracavity generation of glioma stem cell-specific CAR macrophages primes locoregional immunity for postoperative glioblastoma therapy [J]. Sci Transl Med, 2022, 14(656): eabn1128.
- [79] Chen Y, Xing Z W, Chen J R, et al. SIRT1 activation by Ligustrazine ameliorates migraine via the paracrine interaction of microglia and neurons [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156069.
- [80] Liu X T, Liu Q M, Zhu H N, et al. Precision target discovery for migraine: An integrated GWAS-eQTL-PheWAS pipeline [J]. Molecules, 2025, 30(19): 3921.

- [81] Duan Q Q, Wang H, Su W M, et al. TBK1, a priori tized drug repurposing target for amyotrophic lateral sclerosis: Evidence from druggable genome Mendelian randomization and pharmacological verification *in vitro* [J]. BMC Med, 2024, 22(1): 96.
- [82] Yu Q Y, Ye S Y, Chen M X, et al. A novel function for exosomes in depression [J]. Life Sci, 2025, 369: 123558.
- [83] Bi W T, Mu X D, Li Y F, et al. Delivery of neurotrophin-3 by RVG-Lamp2b-modified mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviates facial nerve injury [J]. Hum Cell, 2024, 37(5): 1378-1393.
- [84] Mao W N, Liu X H, Chen C, et al. Roles for exosomes from various cellular sources in spinal cord injury [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(11): 14660-14682.
- [85] Zhang P S, Ran Y A, Han L, et al. Nanomaterial technologies for precision diagnosis and treatment of brain hemorrhage [J]. Biomaterials, 2025, 321: 123269.
- [86] Guo Y Y, Hu D S, Lian L, et al. Stem cell-derived extracellular vesicles: A promising nano delivery platform to the brain [J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(2): 285-308.
- [87] An L J, Zhang J W, Wang X B, et al. Nanocarriers based therapy and diagnosis of brain diseases: Cross the blood-brain barrier [J]. Sci Technol Adv Mater, 2025, 26(1): 2554048.
- [88] Tian H, Yao J X, Ba Q, et al. Cerebral biomimetic nano-drug delivery systems: A frontier strategy for immunotherapy [J]. J Control Release, 2024, 376: 1039-1067.
- [89] Wu Y S, Wan S L, Yang S, et al. Macrophage cell membrane-based nanoparticles: A new promising biomimetic platform for targeted delivery and treatment [J]. J Nanobiotechnol, 2022, 20(1): 542.
- [90] Liu S Y, Jin X Y, Ge Y Y, et al. Advances in brain-targeted delivery strategies and natural product-mediated enhancement of blood-brain barrier permeability [J]. J Nanobiotechnol, 2025, 23(1): 382.
- [91] Zhou C, Cai C P, Huang X T, et al. TarKG: A comprehensive biomedical knowledge graph for target discovery [J]. Bioinformatics, 2024, 40(10): btae598.

[责任编辑 孙英杰]