

DOI: 10.13376/j.cblls/2021015

文章编号: 1004-0374(2021)01-0131-07

药物递送载体靶向治疗中枢神经系统淋巴瘤的研究进展

夏天, 许佩佩, 欧阳建*

(南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210003)

摘要: 中枢神经系统淋巴瘤(central nervous system lymphoma, CNSL)少见且治疗困难。目前主流方案多为采用大剂量可通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的化疗药物静脉给药或治疗有效的药物鞘内注射给药治疗, 然而效果欠佳。许多外周疗效佳的化疗药物难以跨越BBB, 或进入中枢神经系统(CNS)后难以在肿瘤周围靶向聚集。因此, 寻找能够高效穿透BBB, 同时精确靶向肿瘤的给药途径成为研究热点。该文对近年国内外研究中关于靶向治疗CNSL的各类药物递送载体进行综述, 以为各类药物载体在CNSL中的治疗提供依据。

关键词: 中枢神经系统淋巴瘤; 血脑屏障; 药物递送载体

中图分类号: R733.4

文献标志码: A

Research progress of targeted drug-delivery systems for treatment of central nervous system lymphoma

XIA Tian, XU Pei-Pei, OUYANG Jian*

(Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210003, China)

Abstract: Central nervous system lymphoma (CNSL) is rare and difficult to treat. At present, the mainstream treatment of CNSL is high-dose of chemotherapeutic drugs that can pass through the blood-brain barrier (BBB) by intravenous injection or intrathecal injection. However, such treatments show little benefits. Most chemotherapeutic drugs with good peripheral activities have difficulty in crossing the BBB or targeting and gathering around tumors in CNS. Accordingly, it has become a research hotspot to discover a clever drug delivery system which can efficiently penetrate the BBB and accurately target tumors. This article reviewed all kinds of drug delivery systems for targeted therapy of CNSL in recent years in order to offer basis for the application of various drug delivery systems in CNSL.

Key words: central nervous system lymphoma; blood brain barrier; drug delivery system

根据有无中枢外病变, 中枢神经系统淋巴瘤(central nervous system lymphoma, CNSL)主要分为原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)和继发性中枢神经系统淋巴瘤(secondary central nervous system lymphoma, SCNSL), 后者又名非霍奇金淋巴瘤的中枢神经系统侵犯(central nervous system involvement in non-Hodgkin lymphoma)^[1]。PCNSL占原发性颅内肿瘤的3%, 占非霍奇金淋巴瘤的1%^[2-3]。SCNSL在弥漫大B细胞淋巴瘤中的发生率占5%^[4]。两种CNSL皆少见且预后不佳。2019年, 美国脑肿瘤注册中心

(CBTRUS)报告, 美国2012-2016年间新增CNSL发病7 680例, 占新增中枢神经系统肿瘤总数的1.9%, 而中位生存期仅2~5个月, 可见目前世界范围内CNSL的治疗仍是一个亟待解决的难题^[5-6]。

BBB是一种高度限制性的屏障, 它将循环血液与CNS隔开, 阻碍了约98%的小分子和几乎所有的大分子(如酶、生长因子和单克隆抗体)的通过^[7]。

收稿日期: 2020-07-21; 修回日期: 2020-09-07

基金项目: 江苏省卫健委科研项目(H2019081)

*通信作者: E-mail: ouyangj211@163.com

BBB的此种特征使CNSL的药物治疗策略受到极大局限。目前, CNSL治疗的主要方法包括化疗药物静脉给药、鞘内注射、药物微球脑植入、经鼻给药等途径^[8-9]。CNSL的传统一线治疗方案以大剂量甲氨蝶呤(HD-MTX)静脉滴注为基础诱导化疗, 但该方案会导致严重的神经毒性, 甚至影响认知功能^[10]; 鞘内注射和药物微球脑植入的给药剂量受到植入物大小的限制, 同时与高颅内压和局部毒性有关, 易增加感染和脑损伤的风险^[11]; 经鼻途径给药时, 由于在腔道内滞留时间短、部分药物被黏膜酶降解, 以及鼻部独特的解剖学结构(有限的嗅黏膜表面积和遍布的黏膜纤毛)等因素共同导致到达中枢的药物浓度偏低^[12-13]。因此, 急需开发更高效、更安全的脑内靶向给药方法。

药物递送系统(drug delivery system, DDS)是利用载体独特的生物学特性, 在空间、时间及剂量上全面调控药物在生物体内分布的技术体系^[14]。靶向给药系统(targeting drug delivery system, TDDS)可依据受体-配体的特异性结合原理, 使药物在病灶聚集, 提高疗效且减少药物的毒副作用^[15]。目前, 以大剂量甲氨蝶呤为基础的联合化疗是CNSL的一线治疗方案, 针对化疗药物等难以穿越BBB、缺乏淋巴瘤靶向性两个问题, TDDS展现出优越性, 并与基因治疗等领域交叉拓展。

与其他颅内肿瘤相比, 中枢淋巴瘤通常对化疗和放疗具有较好的反应性^[16], 然而, 虽然HD-MTX可以穿透屏障, 但同时引发的神经毒性不可小觑^[17]。因此, 开发高效、低毒的靶向CNSL的化疗药物载体具有十分深远的临床意义。淋巴瘤大多恶性程度较高, 且分型复杂, 需要载体具备良好的普适性, 同时需攻克如何精确靶向、如何纵向穿透、如何长

效释药等重点问题。不同的药物载体具有各自的优势和缺陷(表1)。本文将对靶向给药应用于CNSL的基础和临床研究进行综述。

1 有机生物载体在CNSL治疗中的应用

有机生物载体是指利用高可降解性和低毒性的天然高分子材料及生物材料为基础建立的载体系统, 来源广泛, 便宜易得, 且具有良好的生物相容性和生物降解性, 在靶向肿瘤治疗领域拥有广阔的应用前景^[18]。

1.1 细胞膜

作为药物载体的细胞或细胞膜, 如红细胞、白细胞、血小板等, 被普遍认为是药物输送系统的一种很有前途的策略^[19]。细胞膜来源的载体由于携带的表面蛋白功能丰富, 可与靶细胞产生独特的相互作用, 以目标细胞为靶点, 并以受控的方式释药, 同时表现出良好的生物相容性、生物降解性和免疫规避。随着合成生物膜技术的发展, 血小板膜因其特有的针对血管相关疾病(如癌症、炎症、血栓形成和出血)的功能而受到越来越多的关注。研究表明, 纳米级化的血小板膜可以包载多柔比星(doxorubicin, DOX)形成DOX-血小板膜, DOX-血小板膜通过“肿瘤细胞诱导的血小板聚集(tumor cell-induced platelet aggregation, TCIPA)”效应促进瘤内药物聚集, 并具有pH敏感的DOX控释特性^[20]; 同时, 表面修饰CD22单抗可协助将药物定向运送至B细胞淋巴瘤细胞^[21]。而工程化的血小板膜表面修饰了细胞穿膜肽(transcriptional activator protein, TAT)可使其对人BBB的透过性显著增强^[22]。红细胞是血液中含最丰富的细胞成分, 由于成熟的红细胞没有细胞核和细胞器, 红细胞膜的提取和纯化非常方

表1 靶向治疗中枢神经系统淋巴瘤的药物载体的优缺点

	载体名称	优势	缺陷
有机生物载体	细胞膜	良好的生物相容性; 良好的生物降解性	难以完全去除细胞内容物; 需要自体来源
	细胞外囊泡	具有独特的组织穿透能力; 可在细胞间进行物质传递	复杂的分离纯化过程; 囊泡的内源性物质可能对药物产生干扰
人工药物载体	脂质体	普适性强的两性载体; 较早进入临床试验阶段的药物载体	稳定性较差; 包封率较低
	无机纳米药物载体	制备技术成熟; 依靠高渗透长滞留效应可在肿瘤组织聚集	多数实验停留在动物实验阶段, 人体安全存疑
	纳米胶束	缓释性能较强	肿瘤穿透性不足
	超声微泡	微泡具有独特的跨屏障运输优势	本质上为局部破坏血脑屏障, 可能带来未知的继发效应
	其他聚合物	高载药率	制备过程较复杂

便。Luk等^[23]的研究证实,包裹纳米粒子的红细胞膜在体外可特异性杀伤小鼠T淋巴瘤细胞EL4,在体内抑制肿瘤生长方面也效果显著,小鼠中位生存期从对照组的24 d增加到治疗组的47 d。Liu等^[24]制备了Angiopep-2肽和电荷转换组件修饰的红细胞膜,以红细胞膜作为外壳保护siRNA不受非特异性和特异性免疫反应的清除,同时利用Angiopep-2与低密度脂蛋白的高亲和力协助红细胞膜与BBB融合,克服了siRNA向颅内输送的持续障碍;电荷转换组件使肿瘤细胞的溶酶体(pH 5.0~6.5)中的电荷从负电荷转变为正电荷,触发红细胞膜的破坏和siRNA释放,导致高效的靶基因沉默。白细胞可以利用炎症趋化性诱导迁移,其中中性粒细胞具有天然的跨越BBB的能力,这可能与脑内皮细胞上P-选择素的表达相关^[25]。以上研究提示了细胞膜为基础的载体在治疗CNSL时穿越BBB和靶向淋巴瘤的潜能。

1.2 细胞外囊泡

细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)是源自细胞的纳米级囊泡,在介导细胞与细胞之间的通信中起着重要的作用。由于其特有的组织穿透能力, EVs在药物载体领域具有极大的潜能。随着EVs检测、分离和提纯技术的不断发展, EVs来源局限、提取困难的瓶颈正不断被攻克^[26]。事实上,工程化的EVs,特别是其中直径在30~100 nm的外泌体(exosomes),已被证明可以向脑组织和深部癌细胞提供基因治疗剂或其他药物^[27]。肿瘤来源的EVs可通过诱导肿瘤微环境内调节性T细胞的生成,抑制CD8⁺ T细胞的肿瘤杀伤作用,促进肿瘤进展^[28]。因此,抗肿瘤药物载体最好选用非肿瘤细胞来源的EVs,其中,对间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)和脑内皮细胞(brain endothelial cells)来源的EVs研究较多。研究者已在斑马鱼模型中验证了脑内皮细胞来源的外泌体可以通过受体介导的内吞作用穿过BBB,并能显著增强抗癌药物阿霉素和紫杉醇的细胞毒作用^[29]。EVs作为基因治疗的药物递送系统显示出独特的优势和潜力^[30]。Yang等^[31]的研究称,由脑内皮细胞衍生的外泌体携带的VEGF siRNA可以跨越BBB,并在斑马鱼模型中实现脑瘤的治疗。另一个挑战是载体携药入颅后能否精确聚集在淋巴瘤病灶。Lunavat等^[32]在体外证明了小鼠成纤维细胞来源的EVs能被小鼠B淋巴瘤细胞λ820主动靶向摄取,并利用电穿孔技术将c-Myc shRNA导入EVs,促使淋巴瘤细胞内c-myc表达降低,激活肿

瘤细胞凋亡途径。EVs在体外实验中被证明不会刺激T淋巴瘤细胞的增殖^[33],这种免疫惰性和生物相容性使其成为治疗肿瘤的安全有效的载体。

2 人工药物载体在CNSL治疗中的应用

人工药物载体主要以高分子聚合物材料为主,包括脂肪族聚酯、聚乙二醇、聚氨基酸等,还包括采用纳米生物技术加工而成的纳米粒径物质。人工药物载体在设计上具有灵活性,其功能靶点和表面特性可针对不同肿瘤类型及微环境进行调整;同时,人工载体往往具有更高的载药率和释药率,可高效携带抗肿瘤药物精准靶向治疗各类恶性肿瘤。大分子化疗药物和单克隆抗体因为物理和电荷原因难以高效通过BBB,且具有神经毒性,研究者选择以纳米载体进行包裹,或与纳米片段进行偶联,在顺利穿越BBB后受化学或物理“开关”触发而释放,不仅利用单抗的靶向效应诱导至B细胞淋巴瘤,还可以协助载体内化,促进局部药物释放。

2.1 脂质体

脂质体(liposomes)是由双层磷脂与神经酰胺构成的空心球体,由于其容易制备,且对中枢神经系统、心脏、肿瘤细胞等关键部位的靶向性而得到了广泛的研究^[34]。2019年,脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤的中国专家共识指出,脂质体阿霉素可用于血液系统肿瘤和实体瘤的一线化疗,包括淋巴瘤、骨髓瘤、乳腺癌和卵巢癌等^[35]。以脂质体阿霉素为核心的R-COMP方案在弥漫大B细胞淋巴瘤治疗中已完成III期临床试验^[36]。聚乙二醇修饰脂质体阿霉素(PLD)被证明可突破大鼠BBB,在大鼠原位顶壁肉瘤脑瘤模型中,与常规静脉注射普通阿霉素组相比,静脉注射PLD组治疗48 h后,肿瘤组织的阿霉素水平约是常规阿霉素治疗后的14倍,在肿瘤接种后第6天和第11天分别使大鼠的生存期增加165%和168%^[37]。波兰的淋巴瘤研究中心对2006-2012年接受鞘内脂质体阿糖胞苷方案治疗的120名中枢神经系统受累或高危的成人淋巴瘤患者的回顾分析显示,与鞘内注射阿糖胞苷相比,脂质体阿糖胞苷的半衰期延长了30倍以上,具有良好的药代动力学和可能更好的生物分布。使用R-CHOP和CHOP治疗方案组预计3年CNS复发率分别为6.4%和9.7%,而鞘内脂质体阿糖胞苷治疗组3年后无复发。毒性方面,虽然79.2%的患者至少有一次不良事件(adverse events, AEs)发生,但绝大多数患者的严重程度为1~2级,且没有一例严重程度

达到4级或更高^[38]。Corazzelli等^[39]对15例成人侵袭性B细胞淋巴瘤患者创新性地试验了利妥昔单抗(R)和脂质体包裹的阿糖胞苷(D)的新型RD-CODOX-M/IVAC联合化疗方案,结果显示鞘内注射脂质体阿糖胞苷治疗CNS的有效率高达96.6%。针对脑毛细血管内皮细胞(BCECs)表面高表达的低密度脂蛋白受体相关蛋白(lipoprotein receptor-related protein, LRP),研究者制备了Angiopep-2和TAT肽双修饰的脂质体阿霉素,靶向LRP的脂质体具有较强血脑屏障穿透能力,其转运过程与内吞作用相关^[40]。包裹利妥昔单抗的超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs)的脂质体在顺利通过BBB后,在颅内可使内部的淋巴瘤靶向性单抗外露,主动靶向B细胞并被B细胞内吞,其促淋巴瘤细胞凋亡水平是对照组的3~4倍^[41]。

2.2 无机纳米药物载体

近年来,基于纳米技术开发的具有独特理化性质的无机纳米药物载体(inorganic nano drug carrier)已经成为许多疾病诊断、成像和治疗的有效手段^[7,42]。单个纳米粒子的粒径多在1~100 nm范围内,在肿瘤组织内纳米载体具有独特的高渗透长滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR),和正常大小药物相比更容易渗透进入肿瘤组织并长期滞留以达到持续治疗功效^[43]。聚乳酸-甲基丙烯酸共聚纳米颗粒(PLA-MAA nanoparticles)加载甲氨蝶呤被证明具有较高的载药率,在PCNSL的治疗中具有强大的应用潜能^[44]。此外,Shi等^[45]设计了一种聚乙二醇- β -聚(ϵ -己内酯)共轭纳米颗粒(PEG-b-PCL)来递送阿霉素用于治疗PCNSL,在小鼠淋巴瘤移植模型中,PEG-b-PCL与对照纳米颗粒相比显著增加了BBB中BCECs对载体的摄取能力,同时在肿瘤组织内促进了阿霉素的局部沉积,治疗效果也显著优于游离阿霉素和非靶向载体。为了增强靶向力和稳定性,Saeso等^[41]制备了包裹抗CD20单抗的超顺磁性氧化铁纳米粒子(SPIONs)的脂质体,该载体被证明可有效跨越BBB,并利用内化的CD20靶向诱导B淋巴瘤细胞内化和凋亡,还可以提供诊断和体外监测能力。同样,Wang等^[46]也将氧化铁纳米粒子与小分子抗CD20单链可变片段-链霉亲和素融合蛋白(FP)偶联制备靶向PCNSL的药物载体,体外实验证明,该载体在生物介质中稳定性长达1周,且可被PCNSL细胞特异性摄取。

2.3 纳米胶束

纳米胶束(nanogel)是指由两亲性嵌段共聚物在水中溶解后自组装形成的“核-壳”结构的高分子

胶束,疏水性药物可被包裹进疏水内核而形成载药纳米胶束。Jahromi等^[47]将制备的MTX纳米凝胶通过鼻腔给药治疗CNSL,结果表明纳米凝胶在脑组织内释放的MTX浓度显著高于游离药物溶液,但在血浆中没有明显升高。Palanca-Wessels等^[48]开发了与链霉亲和素偶联CD22单抗(mAb-SA)结合的pH响应型siRNA负载胶束,实验表明DoHH2淋巴瘤细胞和转导CD22的HeLa-R细胞对siRNA的摄取增强,而CD22阴性的HeLa-R细胞不摄取siRNA;与非靶向聚合物胶束相比,CD22靶向的聚合物胶束提高了70%的基因敲除率。这提示可以通过选择性包覆表面基团来增强纳米胶束对CNSL的靶向性。

2.4 超声微泡

超声微泡(ultrasound targeted microbubbles),又名声学活性微泡(acoustically active microbubbles),是由各种材料为壳膜包裹核心气体构成的微粒,最早由于其能够增强血液局部散射强度而广泛应用于造影和疾病诊断。随着基因工程和纳米生物工程等技术的飞速发展,超声微泡装载各种药物、探针靶向治疗肿瘤成为目前新兴的研究方向^[49]。超声微泡具有在强超声场下压缩破裂并伴能量释放的特征,稳定振荡的微泡施加的机械力会导致血管扩张和内陷,以及内皮细胞的细胞骨架和细胞间相互作用的变化,有利于突破BBB并在肿瘤局部高效横向释放药物^[50];另外,其独特的“空化效应”可破坏肿瘤血管内皮细胞组织的紧密连接,诱导细胞转运,以增强药物通透性和纵向渗透能力。Wang等^[51]制备了与MTX脂质体偶联的微泡治疗PCNSL,此种微泡经小鼠尾静脉注射后可突破BBB而不造成明显的组织损伤,脑组织内MTX浓度显著高于单药组。在磁共振介导下,经颅聚焦超声(FUS)与静脉注射微泡联用,以达到可靶、可视的治疗目的^[52]。研究表明,FUS介导下的微泡不仅能携带药物,还能成功携带裸质粒和腺病毒载体穿越BBB^[53],这为该体系在CNSL基因治疗领域的应用打下了坚实的基础。

2.5 其他聚合物

Wen等^[54]将具有两性离子性质的中性单体2-甲基丙烯酰氧乙基磷酸胆碱(MPC)与二甲基丙烯酸甘油(GDMA)交联剂合成了一种两性离子聚合物,其在酸性条件下能有效降解,但在生理条件下降解很慢。用该胶囊装载利妥昔单抗(RTX)进行静脉注射,发现在脑脊液中释放的RTX的浓度比血浆中高1.7%~5.5%,且比对照的单纯RTX组的中枢神经系统RTX浓度提高了大约10倍。Sibeko等^[55]制备了一

种共轭聚L-乳酸(PLLA)和聚乙烯醇(PVA)的MTX复合生物聚合膜, 在共聚物基质中加入TEA作为离散的橡胶相以增加韧性, 该聚合膜具有高载药率和高释放率, 可能适用于MTX治疗慢性PCNSL的新型给药方式。

3 总结与展望

CNSL总是与预后不良相关, 尽管在PCNSL及SCNSL的病因学研究取得了巨大进步, 但对于患者而言, 临床可供选择的治疗方法仍然不多。在过去10年中, 针对CNSL的新型纳米药物递送载体的研究取得了长足发展, 与常规制剂相比, 在降低毒性和改善药代动力学等方面具有显著优势。有机生物载体因其良好的生物相容性、长循环性和低免疫原性, 在突破BBB时具有先天优势, 拥有广阔的研究价值和潜力, 但在载体来源、保存和制备等方面存在瓶颈。人工药物载体技术发展较成熟, 拥有一套完整的设计、制备和验证系统流程, 载药率和包封率高, 且在修饰靶点时具有更高的灵活性, 但常因伦理问题使得临床应用受限。总而言之, 在攻克CNSL的道路上, 采用分子靶向载体跨越BBB递送有效药物进入CNS并浓集于肿瘤组织无疑是大有希望的途径之一。未来CNSL治疗的药物载体设计不应局限于基础研究, 更需着眼于载体本身是否能够进入临床应用和进行规模性制备, 同时探索除单克隆抗体(如CD20、CD22等)外其他靶向淋巴瘤的机制。相信随着对各类药物载体研究的不断深入及向临床应用的转化, CNSL的治疗将取得长足的进步。

[参 考 文 献]

- [1] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, et al. Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma. *Cancer Discov*, 2017, 7: 1018-29
- [2] LVillano J, Koshy M, Shaikh H, et al. Age, gender, and racial differences in incidence and survival in primary CNS lymphoma. *Br J Cancer*, 2011, 105: 1414-8
- [3] 李扬, 刘福生, 刘元波, 等. 原发性中枢神经系统淋巴瘤的诊断与治疗. *中华血液学杂志*, 2014, 35: 771-3
- [4] Ferreri AJM, Donadoni G, Cabras MG, et al. High doses of antimetabolites followed by high-dose sequential chemoimmunotherapy and autologous stem-cell transplantation in patients with systemic B-cell lymphoma and secondary CNS involvement: final results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*, 2015, 33: 3903-10
- [5] Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2012-2016. *Neuro Oncol*, 2019, 21: v1-100
- [6] Kridel R, Dietrich PY. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol*, 2011, 12: 1258-66
- [7] Wu D, Qin M, Xu D, et al. A bioinspired platform for effective delivery of protein therapeutics to the central nervous system. *Adv Mater*, 2019, 31: e1807557
- [8] Pandit R, Chen L, Götz J. The blood-brain barrier: physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 165-166: 1-14
- [9] 朱军. 我如何治疗原发中枢神经系统淋巴瘤. *中华血液学杂志*, 2018, 39: 372-75
- [10] Ghesquieres H, Ferlay C, Sebban C, et al. Long-term follow-up of an age-adapted C5R protocol followed by radiotherapy in 99 newly diagnosed primary CNS lymphomas: a prospective multicentric phase II study of the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Ann Oncol*, 2010, 21: 842-50
- [11] Lu C, Zhao Y, Wong H, et al. Current approaches to enhance CNS delivery of drugs across the brain barriers. *Int J Nanomed*, 2014, 9: 2241-57
- [12] Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64: 614-28
- [13] Erdo F, Bors LA, Farkas D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting. *Brain Res Bull*, 2018, 143: 155-70
- [14] Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science*, 2004, 303: 1818-22
- [15] DiJoseph JF, Armellino DC, Boghaert ER, et al. Antibody-targeted chemotherapy with CMC-544: a CD22-targeted immunoconjugate of calicheamicin for the treatment of B-lymphoid malignancies. *Blood*, 2004, 103: 1807-14
- [16] Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2410-8
- [17] Omuro A, Ben-Porat L, Panageas K, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol*, 2005, 62: 1595-600
- [18] Pelaz B, Alexiou C, Alvarez-Puebla RA, et al. Diverse applications of nanomedicine. *ACS Nano*, 2017, 11: 2313-81
- [19] Chen Y, Wei C, Lyu Y, et al. Biomimetic drug-delivery systems for the management of brain diseases. *Biomater Sci*, 2020, 8: 1073-88
- [20] Xu P, Zuo H, Chen B, et al. Doxorubicin-loaded platelets as a smart drug delivery system: An improved therapy for lymphoma. *Sci Rep*, 2017, 7: 42632
- [21] Xu P, Zuo H, Zhou R, et al. Doxorubicin-loaded platelets conjugated with anti-CD22 mAbs: a novel targeted delivery system for lymphoma treatment with cardiopulmonary avoidance. *Oncotarget*, 2017, 8: 58322-37
- [22] Xu J, Wang X, Yin H, et al. Sequentially site-specific delivery of thrombolytics and neuroprotectant for enhanced treatment of ischemic stroke. *ACS Nano*, 2019, 13: 8577-88
- [23] Luk BT, Fang RH, Hu CMJ, et al. Safe and immunocompatible nanocarriers cloaked in RBC membranes

- for drug delivery to treat solid tumors. *Theranostics*, 2016, 6: 1004-11
- [24] Liu Y, Zou Y, Feng C, et al. Charge conversional biomimetic nanocomplexes as a multifunctional platform for boosting orthotopic glioblastoma RNAi therapy. *Nano Lett*, 2020, 20: 1637-46
- [25] Bernardes-Silva M, Anthony DC, Issekutz AC. Recruitment of neutrophils across the blood-brain barrier: the role of E- and P-selectins. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2001, 21: 1115-24
- [26] Wang S, Khan A, Huang R, et al. Recent advances in single extracellular vesicle detection methods. *Biosens Bioelectron*, 2020, 154: 112056
- [27] Shi M, Sheng L, Stewart T, et al. New windows into the brain: central nervous system-derived extracellular vesicles in blood. *Prog Neurobiol*, 2019, 175: 96-106
- [28] 黄邵洪, 覃杰, 李昀, 等. 含表皮生长因子受体的外泌体诱导肿瘤特异性调节T细胞. *中国药理学通报*, 2014, 30: 1090-5
- [29] Yang T, Martin P, Fogarty B, et al. Exosome delivered anticancer drugs across the blood-brain barrier for brain cancer therapy in *Danio rerio*. *Pharm Res*, 2015, 32: 2003-14
- [30] Xue VW, Wong SCC, Song G, et al. Promising RNA-based cancer gene therapy using extracellular vesicles for drug delivery. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20: 767-77
- [31] Yang T, Fogarty B, LaForge B, et al. Delivery of small interfering RNA to inhibit vascular endothelial growth factor in zebrafish using natural brain endothelia cell-secreted exosome nanovesicles for the treatment of brain cancer. *AAPS J*, 2017, 19: 475-86
- [32] Lunavat TR, Jang SC, Nilsson L, et al. RNAi delivery by exosome-mimetic nanovesicles -- implications for targeting c-Myc in cancer. *Biomaterials*, 2016, 102: 231-8
- [33] Lakhal S, Wood MJA. Exosome nanotechnology: an emerging paradigm shift in drug delivery: exploitation of exosome nanovesicles for systemic *in vivo* delivery of RNAi heralds new horizons for drug delivery across biological barriers. *Bioessays*, 2011, 33: 737-41
- [34] Agrawal M, Saraf S, Saraf S, et al. Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting. *J Control Release*, 2020, 321: 372-415
- [35] 马军, 朱军, 石远凯, 等. 脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤的中国专家共识: 2019年版. *临床肿瘤学杂志*, 2019, 24: 445-53
- [36] Fridrik MA, Jaeger U, Petzer A, et al. Cardiotoxicity with rituximab, cyclophosphamide, non-pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and prednisolone compared to rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in frontline treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma: a randomised phase-III study from the Austrian Cancer Drug Therapy Working Group [Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumorthherapie AGMT](NHL-14). *Eur J Cancer*, 2016, 58: 112-21
- [37] Vail DM, Amantea MA, Colbern GT, et al. Pegylated liposomal doxorubicin: proof of principle using preclinical animal models and pharmacokinetic studies. *Semin Oncol*, 2004, 31: 16-35
- [38] Jurczak W, Kroll-Balcerzak R, Giebel S, et al. Liposomal cytarabine in the prophylaxis and treatment of CNS lymphoma: toxicity analysis in a retrospective case series study conducted at Polish Lymphoma Research Group Centers. *Med Oncol*, 2015, 32: 90
- [39] Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. *Br J Haematol*, 2012, 156: 234-44
- [40] Han W, Yin G, Pu X, et al. Glioma targeted delivery strategy of doxorubicin-loaded liposomes by dual-ligand modification. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2017, 28: 1695-712
- [41] Saesoo S, Sathornsumtee S, Anekwiang P, et al. Characterization of liposome-containing SPIONs conjugated with anti-CD20 developed as a novel theranostic agent for central nervous system lymphoma. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 161: 497-507
- [42] Oroojalian F, Jahanafrooz Z, Chogan F, et al. Synthesis and evaluation of injectable thermosensitive penta-block copolymer hydrogel (PNIPAAm-PCL-PEG-PCL-PNIPAAm) and star-shaped poly(CL horizontal line CO horizontal line LA)-b-PEG for wound healing applications. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 17194-207
- [43] Kim MS, Haney MJ, Zhao Y, et al. Development of exosome-encapsulated paclitaxel to overcome MDR in cancer cells. *Nanomedicine*, 2016, 12: 655-64
- [44] Sibeko B, Choonara YE, du Toit LC, et al. Composite polylactic-methacrylic acid copolymer nanoparticles for the delivery of methotrexate. *J Drug Deliv*, 2012, 2012: 579629
- [45] Shi XX, Miao WM, Pang DW, et al. Angiopep-2 conjugated nanoparticles loaded with doxorubicin for the treatment of primary central nervous system lymphoma. *Biomater Sci*, 2020, 8: 1290-7
- [46] Wang T, Kievit FM, Veiseh O, et al. Targeted cell uptake of a noninternalizing antibody through conjugation to iron oxide nanoparticles in primary central nervous system lymphoma. *World Neurosurg*, 2013, 80: 134-41
- [47] Jahromi LP, Mohammadi-Samani S, Heidari R, et al. *In vitro* and *in vivo* evaluation of methotrexate-loaded hydrogel nanoparticles intended to treat primary CNS lymphoma via intranasal administration. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21: 305-17
- [48] Palanca-Wessels MC, Convertine AJ, Cutler-Strom R, et al. Anti-CD22 antibody targeting of pH-responsive micelles enhances small interfering RNA delivery and gene silencing in lymphoma cells. *Mol Ther*, 2011, 19: 1529-37
- [49] Fix SM, Borden MA, Dayton PA. Therapeutic gas delivery via microbubbles and liposomes. *J Control Release*, 2015, 209: 139-49
- [50] Timbie KF, Mead BP, Price RJ. Drug and gene delivery across the blood-brain barrier with focused ultrasound. *J*

- Control Release, 2015, 219: 61-75
- [51] Wang X, Liu P, Yang W, et al. Microbubbles coupled to methotrexate-loaded liposomes for ultrasound-mediated delivery of methotrexate across the blood-brain barrier. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9: 4899-909
- [52] Fisher DG, Price RJ. Recent advances in the use of focused ultrasound for magnetic resonance image-guided therapeutic nanoparticle delivery to the central nervous system. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1348
- [53] Huang Q, Deng J, Xie Z, et al. Effective gene transfer into central nervous system following ultrasound-microbubbles-induced opening of the blood-brain barrier. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38: 1234-43
- [54] Wen J, Wu D, Qin M, et al. Sustained delivery and molecular targeting of a therapeutic monoclonal antibody to metastases in the central nervous system of mice. *Nat Biomed Eng*, 2019, 3: 706-16
- [55] Sibeko B, Pillay V, Choonara YE, et al. Computational molecular modeling and structural rationalization for the design of a drug-loaded PLLA/PVA biopolymeric membrane. *Biomed Mater*, 2009, 4: 015014