

# 纳米粒子在胶质母细胞瘤治疗中的应用

王贺欣 罗倩菲 夏金蕊 刘静蕾 崔腾

济宁医学院药学院, 276826

**摘要:** 胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 是成人最常见的原发性脑部恶性肿瘤, 化疗是 GBM 综合治疗的核心手段, 但面临血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB) 的巨大挑战。随着纳米技术的快速发展, 许多纳米粒子 (Nanoparticles, NPs) 已被应用于 GBM 的治疗。基于 NPs 良好的靶向性以及 BBB 穿透性, 研究人员设计开发了有机纳米粒子、无机纳米粒子和杂化纳米粒子三种类型的 NPs, 本文围绕这三种类型的 NPs 展开了综述。尽管其临床应用仍面临多重挑战, 但相信随着纳米材料合成技术与肿瘤微环境调控机制的深入研究, 功能化 NPs 有望进一步提升疗效, 为 GBM 患者提供更高效、更安全的个性化治疗方案。

**关键词:** 纳米粒子; 胶质母细胞瘤; 血脑屏障; 治疗

胶质母细胞瘤 (Glioblastoma, GBM) 起源于星形胶质细胞, 是成人最常见的原发性脑部恶性肿瘤。GBM 患者典型表现为认知能力下降、抑郁等情绪障碍以及失语症、癫痫等神经系统症状, 其预后较差, 5 年生存率低于 5%<sup>[1]</sup>。化疗在 GBM 治疗中主要用于术后同步放化疗及复发挽救治疗, 是综合治疗的核心手段, 其通过全身性抗肿瘤作用弥补局部治疗局限, 可显著延长患者生存期并改善预后。GBM 化疗的巨大挑战是血脑屏障 (Blood-brain barrier, BBB), 其作为选择性渗透屏障使得许多化疗药物在脑内无法达到有效的治疗浓度。随着纳米技术的快速发展, 许多纳米粒子 (Nanoparticles, NPs) 已被应用于 GBM 的治疗。NPs 的纳米级尺寸使其很容易渗透到 BBB 的微小毛细血管中, 并且可通过控制其粒径大小、类型、表面电荷和其他物理化学性质有效地穿过 BBB 并确保药物到达大脑中的预期位置。基于 NPs 良好的靶向性以及 BBB 穿透性, 研究人员设计开发了不同类型的具有良好抗 GBM 的 NPs, 主要分为有机纳米粒子、无机纳米粒子和杂化纳米粒子, 本文将围绕这三种类型的 NPs 展开综述。

## 1. 有机纳米粒子

有机纳米粒子是由碳、氢、氧、氮等元素组成的 NPs, 包括脂质体、聚合物胶束和纳米乳等。有机纳米粒子具有与人体组织相匹配的物理化学特性, 因此具有高生物相容性、低毒性、易于细胞摄取和非免疫原性等优点。

### 1.1 脂质体 (Liposomes)

脂质体是由磷脂双分子层构成的纳米级囊泡, 主

要由天然或合成的磷脂组成, 兼具亲水性与疏水性双重特性。脂质体可以通过增强的通透性和滞留效应 (Enhanced permeability and retention effect, EPR) 在肿瘤组织中积累, 并通过内吞作用或胞饮作用内化到肿瘤细胞中, 随后在细胞内裂解以释放药物杀死肿瘤细胞<sup>[2]</sup>。脂质体及其衍生物因具有生物相容性好、循环时间长、易于物理和化学修饰等优点, 近年来已经成为递送 GBM 化疗药物的常用载体。GHAFERI 课题组使用反相蒸发法合成了共同递送阿霉素 (Doxorubicin, DOX) 和卡铂 (Carboplatin, CB) 的 PEG 化脂质体纳米颗粒 PEG-Lip-DOX/CB 用于 GBM 的治疗。PEG 修饰使 PEG-Lip-DOX/CB 的药物包封率增加, 还解决了药物过早释放的问题, 实现了在 52 h 内仍有较高药物释放率的效果。此外, 与未经修饰的 NPs 相比, PEG-Lip-DOX/CB 在细胞和动物实验中均表现出较强的抗肿瘤作用, 而且减轻了药物的脱靶毒性, 延长了荷瘤大鼠的存活时间。ZHANG 课题组将替莫唑胺 (Temozolomide, TMZ) 和促凋亡肽 (PAP) 同时负载在葡萄糖功能化脂质体 (gLTP) 中, 以实现与 GBM 的协同治疗。gLTP 可以通过葡萄糖 -GLUT 通路穿透 BBB, 并在细胞中释放 TMZ 和 PAP, 其中 PAP 可以破坏线粒体以耗尽 ATP 生成, 使 GBM 细胞对 TMZ 介导的化疗更敏感。在 GBM 模型中, gLTP 可以很容易的穿透 BBB, 并将药物有效输送至肿瘤部位, 显著提高荷瘤小鼠总生存率。

### 1.2 聚合物胶束 (Polymer micelle)

聚合物胶束由亲水性外壳和疏水性内核组成, 其

独特的核壳结构可以有效保护其不受巨噬细胞吞噬,从而延长体内循环时间<sup>[3]</sup>。研究表明聚合物胶束能够将化疗药物、siRNA 和核酸递送至肿瘤细胞。TMZ 水解过程中的活性中间体 5-(3-甲基三唑-1-酰基)咪唑-4-羧酰胺 (MTIC) 具有抗癌作用的同时,不引起瞬时细胞内 pH (pHi) 的变化,但是 MTIC 较短的半衰期限制了其治疗效果。DU 课题组通过可逆加成-破碎链转移聚合合成了 MTIC 的两亲性嵌段聚合物前药 (P1), 延长了 MTIC 体内循环时间。P1 可自组装成聚合物胶束 P1NP, 分散在水性介质中以利于细胞摄取, 并且 P1NP 对高水平谷胱甘肽和蓝光照射有双重响应。ZHANG 课题组使用 Ang-2 和 TAT 双重修饰 miRNA-21 反义寡核苷酸 (anti-miR-21) 构建了一种可口服的抗 miRNA-21 脂质聚合物胶束体系 BTMLPMS。体外研究证实, BTMLPMS 可被 GBM 细胞有效摄取, 诱导细胞凋亡。在原位 GBM 异种移植模型中, 口服 BTMLPMS 后可激活促凋亡蛋白 p53 和 Caspase-3, 有效诱导肿瘤组织凋亡并抑制肿瘤进展。

### 1.3 其他类型有机纳米粒子

大多数卟啉衍生物在 NIR-I 区域表现出红色吸收和荧光成像特征, 而卟啉衍生物的光致发光在 NIR-IIa 区域具有高光热转换效率。为了将卟啉衍生物的光致发光红移到 NIR-IIa 区域, YANG 课题组利用 D-A 重排构建了卟啉共轭低聚物并使用 RGD 肽进行修饰构建了卟啉基有机纳米颗粒 PNPDPs, 用于 NIR-IIa 荧光成像引导的 GBM 光热消融。RGD 肽的修饰增强了 NPs 的 BBB 渗透同时对光其热性能没有产生影响, 并且在近红外激光照射后 PNPDPs 处理的 U87 细胞被有效杀伤。LI 课题组设计了一种负载小分子 NIR-II 荧光团 CH4T 的基于铁基金属有机框架 (MOF) 的纳米探针 CH4T@MOF-PEG-AE, 并用肿瘤靶向 AE105 肽修饰以高效靶向 GBM 上过表达的尿激酶纤溶酶原激活剂受体 (uPAR)。CH4T@MOF-PEG-AE 可以通过影像学引导的 PTT 消除皮下 GBM, 并且可以有效地穿过 BBB 后在原位 GBM 肿瘤内积累。

## 2. 无机纳米粒子

与有机纳米颗粒相比, 无机纳米颗粒价格低廉, 易于工业化生产, 并且一些无机纳米颗粒还具有针对肿瘤细胞的内在治疗和成像能力。近年来, 金纳米颗粒、量子点、碳纳米管、磁性纳米颗粒等无机纳米颗

粒在肿瘤治疗中被广泛应用。

### 2.1 磁性纳米粒子 (Magnetic nanoparticles, MNPs)

MNPs 通常由铁、钴、镍或其氧化物等元素组成, 其功能化的主要方法是通过合适配体的添加、交换或封装等进行表面修饰, 以增加其生物相容性和靶向性。近年来 MNPs 已被用作外源性造影剂、磁热疗 (Magnetic field therapy, MHT) 平台以及特定位点药物 / 基因递送载体<sup>[4]</sup>。LI 课题组构建了一种基于工程外泌体偶联 MNPs 的新型复合治疗平台以增强 GBM 的铁死亡。该平台可以在局部磁定位下在大脑中富集, angiopep-2 肽修饰的工程外泌体可以触发转胞吞作用, 使颗粒穿过 BBB 并通过识别 LRP-1 受体靶向 GBM 细胞。SENTURK 课题组成功设计了一种在 400 MHz 时产生 13.56W 射频的便携式热疗系统, 然后将该系统与携带靶向配体 GRGDS 的多功能 MNPs 结合以提高姜黄素 (Curcumin, CUR) 对 GBM 细胞的治疗效果。该纳米粒子体系不仅降低了游离 CUR 的细胞毒性, 并且在 T98G 细胞中实现了良好的热疗效果。

### 2.2 金纳米粒子 (Gold nanoparticles, AuNPs)

AuNPs 由于其优良的光学和热学特性、易于合成和表面功能化、良好的生物相容性等独特特性, 使其在 GBM 成像及诊断、光热治疗和药物递送中被广泛应用<sup>[5]</sup>。AuNPs 的粒径、形状、表面电荷、连接的官能团等物理化学性质使其具有较高的载药量和储存稳定性。YU 课题组研究合成了抗 EphA3 修饰的负载 TMZ 的纳米粒子体系 anti-EphA3-TMZ@GNPs 以克服 GBM 的 TMZ 耐药性问题, 提高 GBM 的治疗效果。Westernblot 显示, anti-EphA3-TMZ@GNPs 通过调节凋亡信号分子和细胞周期抑制剂诱导细胞凋亡, MGMT 的表达在 p53 诱导后显著降低, 从而逆转 TMZ 耐药。光热处理后, 细胞以及动物实验结果均显示 anti-EphA3-TMZ@GNPs 可以有效诱导 GBM 凋亡并逆转 TMZ 耐药。MOLINARI 课题组设计并合成了吡唑并 [3,4-d] 嘧啶衍生物 SI306 功能化金纳米粒子 AuNPs-SI306 用于 GBM 治疗。在体外 GBM 模型中, 当与 RT 联合使用时, 与单一的 AuNPs 和游离 SI306 相比, AuNPs-SI306 在抑制肿瘤细胞生长中显示出 1+1 > 2 的效果。

### 2.3 介孔二氧化硅纳米粒子 (Mesoporous silica

nano particles, MSNPs)

MSNPs 的多孔性使其具有高孔体积和表面积, 从而能够包载更多的治疗药物。除了高载量外, MSNPs 还改善了化疗药物通过 BBB 的能力, 并且有助于药物在 GBM 中的定位。JANJUA 课题组以超小大孔硅纳米颗粒 (USLP) 负载 TMZ, 表面聚乙二醇化以减少外排, 并用乳铁蛋白进行修饰以实现高效穿过 BBB 并进入 GBM。体外研究表明, 该制剂可减少 TMZ 的 BBB 外排, 并增强对胶质母细胞瘤细胞 U87 和 GL261 的细胞毒性。JIAO 课题组利用红细胞膜和 U251 细胞膜融合形成混合仿生膜 (RBC-U), 然后将其包覆于负载 Gboxin 的 MSNPs 表面构建了 MSNs/Gboxin@[RBC-U] 用于 GBM 化疗。在该纳米粒子体系中, RBC-U 延长了 NPs 的体内循环时间, U251 细胞膜赋予了 NPs 同源靶向性。该制剂在体外表现出显著的抗癌效果, 并且对 GBM 细胞具有特异性的自我识别。

### 3. 杂化纳米粒子

杂化纳米粒子通常为多种有机和 / 或无机材料的化学偶联物, 通过将不同的 NPs 偶联可以达到取长补短的作用。例如, 将脂质体和聚合物纳米颗粒连接形成脂质 - 聚合物杂化纳米颗粒 LPHNP, 其中聚合物核心赋予其物理完整性, 脂质外壳提供了体循环中的高稳定性, 并促进了表面功能化和细胞摄取, 这些优点使 LPHNP 具有广阔的应用前景。此外, 还有研究将无机纳米粒子封装在水凝胶中形成有机 - 无机材料化学偶联物。BEOLA 课题组使用 angiopep-2 功能化并加载 TMZ 构建了一种基于磁响应的多功能脂质磁性纳米载体 Ang-TMZ-LMNV。该制剂暴露于交变磁场 (Alternating Magnetic Field, AMF) 可以进行磁热疗, 并且可与化疗协同作用。裸鼠原位 GBM 研究表明, Ang-TMZ-LMNVs 局部给药后可在肿瘤中蓄积, 阻止了 GBM 细胞迁移、侵袭和增殖, 并且与 AMF 刺激联合使用时显著延长中位生存时间。SON 课题组使用 DNA 包裹单壁碳纳米管 (SWNTs) 形成 DNA-SWNT, 然后将 DNA-SWNT 封装在聚乙二醇二丙烯酸酯水凝胶中构建了近红外荧光纳米传感器用于 TMZ 及其代谢物 5-氨基咪唑-4-羧酰胺 (AIC) 的检测。该传感器在植入小鼠 GBM 模型后不仅可以实时检测给药动力学, 而且还可以显示治疗通量的方向性。

### 4. 结语

基于 NPs 优异的靶向性与血脑屏障 BBB 穿透能力, 其在 GBM 治疗中展现出突破传统疗法的潜力, 成为近年研究的核心方向。目前, 针对 GBM 的治疗需求, 研究人员已开发出有机纳米粒子 (如脂质体、聚合物胶束)、无机纳米粒子 (如磁性纳米粒子、金纳米颗粒) 及杂化纳米粒子 (如脂质 - 聚合物复合载体) 三大类功能化 NPs, 通过生物相容性递送、光热 / 磁响应杀伤及多模态协同等机制有效提升了药物脑内富集效率与肿瘤杀伤精度。然而, 其临床应用仍面临多重挑战: 有机纳米粒子的体内代谢稳定性不足, 无机纳米粒子的长期生物安全性待验证, 杂化粒子的规模化制备工艺亟待优化; 同时, GBM 的高度异质性对 NPs 的靶向性提出更高要求, 现有设计尚未完全适配复杂肿瘤微环境。未来, 随着纳米材料合成技术与肿瘤微环境调控机制的深入研究, 功能化 NPs 有望通过“精准靶向 + 多模式协同”进一步提升疗效, 为 GBM 患者提供更高效、更安全的个性化治疗方案。

### 参考文献:

- [1] 程海, 肖维汉, 徐义强, 等. 成人胶质母细胞瘤预后影响因素分析 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2025, 25(8): 771-777.
- [2] 冯玲玲, 杨明, 李楠, 等. 经鼻递脑机制及基于 EPR 效应的脑靶向脂质体的研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2018, 38(17): 1869-1873.
- [3] 李睿, 路丽艳, 许楚, 等. 大麻二酚 /  $\gamma$ -聚谷氨酸-g-胆甾醇胶束的药代动力学及抗炎活性研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(2): 534-541.
- [4] 周静, 苏丹柯. 超顺磁性氧化铁纳米粒子诊断与治疗乳腺癌的研究进展 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2023, 30(9): 836-841.
- [5] 赵陈龙, 沈倩, 黄众熙, 等. 金纳米粒子的表面修饰及生物应用进展 [J]. 化学通报, 2024, 87(6): 642-651.

基金项目: 微环境响应的 RGD 修饰自组装金纳米粒子在胶质母细胞瘤治疗中的研究 (ZR2019BH070), 姜黄素纳米乳温敏水凝胶的构建及其在慢性湿疹治疗中的应用 (cx2023087z), 补骨脂酚透皮递送纳米乳的构建、体外透皮及美白功效研究 (cx2024018z)