

纳米材料在缺血性脑卒中治疗中的应用

郑琳琪^{1,2} 封易成² 戎舟挺¹ 陈华标^{1,2*}

(¹浙江万里学院生物与环境学院, 宁波 315000; ²海尔施生物医药股份有限公司, 宁波 315800)

摘要 缺血性脑卒中(IS)是目前全球范围内致残与致死的主要病因之一, 主要原因是其治疗成效受限于诸多因素, 如传统疗法的时间窗狭窄、血脑屏障穿透率低及潜在全身毒性等。纳米材料凭借靶向递送、控释特性和生物相容性优势, 为突破IS治疗困境提供了新路径。该文系统梳理了IS的级联性损伤病理机制: 兴奋性毒性、氧化/硝化应激、神经炎症及细胞死亡等, 重点综述了基于脂质体、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒及细胞衍生仿生纳米载体等治疗策略的核心进展, 涵盖了抗氧化、抗炎、再生修复及多功能协同治疗等多个方向, 并比较了这些治疗策略的优劣。纳米材料以其结构可设计性和功能可调性, 在实现多机制协同干预和精准药物递送方面展现出了巨大潜力, 为发展IS精准治疗策略奠定了重要基础。

关键词 缺血性脑卒中; 纳米材料; 血脑屏障; 靶向递送; 协同治疗

Application of Nanomaterials in the Treatment of Ischemic Stroke

ZHENG Linqi¹, FENG Yicheng², RONG Zhouting¹, CHEN Huabiao^{1,2*}

(¹School of Biological and Environmental Sciences, Zhejiang Wanli University, Ningbo 315000, China;

²Health BioMed Co., Ltd., Ningbo 315800, China)

Abstract IS (ischemic stroke) is currently one of the leading causes of disability and mortality worldwide. The primary challenge lies in the limitations of its treatment efficacy, including factors such as the narrow therapeutic time window of conventional therapies, low blood-brain barrier penetration rates, and potential systemic toxicity. Nanomaterials, leveraging their advantages in targeted delivery, controlled release and biocompatibility, offer novel approaches to overcome the challenges in IS treatment. This review shows the cascade of pathological mechanisms in IS injury, including excitotoxicity, oxidative/nitrative stress, neuroinflammation, and cell death. It focuses on key advances in therapeutic strategies based on liposomes, polymeric nanoparticles, inorganic nanoparticles, and cell-derived biomimetic nanocarriers. It covers multiple strategies such as anti-oxidation, anti-inflammation, regeneration/repair and multifunctional synergistic therapy as well as compares the advantages and disadvantages of these approaches. Owing to their designable structures and tunable functionalities, nanomaterials demonstrate considerable potential for achieving multi-mechanism synergistic intervention and precise drug delivery, thereby laying an important foundation for the development of precision medicine for IS.

Keywords ischemic stroke; nanomaterials; blood-brain barrier; targeted delivery; synergistic therapy

收稿日期: 2025-11-05 接受日期: 2026-01-08

宁波市重大传染病和肿瘤的新药研发项目(批准号: 甬2022-C-01)资助的课题

*通信作者。E-mail: huabiao.chen@nb-health.com

Received: November 5, 2025 Accepted: January 8, 2026

This work was supported by the Major Infectious Diseases and Oncology Drug R&D Project in Ningbo (Grant No.YONG2022-C-01)

*Corresponding author. E-mail: huabiao.chen@nb-health.com

随着全球人口老龄化进程的加速,缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)在老年人群中的发病率显著升高。IS以其高发病率、高复发率、高致残率和高死亡率的特点,已成为全球性的重大公共健康问题。预计至2030年,IS将成为导致死亡和残疾的首要脑血管疾病,给全球医疗系统和社会经济带来沉重负担。脑卒中主要分为缺血性和出血性两大类型,其中IS是最常见的亚型^[1-3]。IS为脑血管堵塞引起的疾病,其发生与人口老龄化关系尤为密切^[4]。随着全球人口结构的转变,中老年人口比例持续增加,这是推动IS发病率渐进式上升的关键因素之一。中国作为世界人口大国,老龄人口比例持续增长,目前IS的患病率已高居世界首位^[5]。因此,探索并实施有效的IS防治策略,对于减轻这一日益加重的社会疾病负担具有至关重要的意义。

IS传统治疗措施的核心在于捕捉疾病发作的超急性期,以最大程度地减轻脑损伤。目前临床治疗手段总体上可分为急性期血管再通治疗和长期保守内科治疗两大类。其中,急性期血管再通的主流措施主要包括两种:一种是机械取栓,通过物理方式直接移除堵塞血管的血栓,虽效果显著,但手术费用高昂,风险较大。另一种是静脉溶栓,即通过静脉注射溶栓药物来溶解阻塞血管的血栓。其作用机制是利用溶栓药物在血栓形成后的4.5 h黄金时间窗内,促使血栓溶解,从而迅速恢复梗死区域的血液灌注,以挽救缺血但尚未坏死的脑组织^[6]。因此,静脉溶栓被视为更为有效的治疗手段。IS的长期管理策略强调通过口服药物预防斑块破裂和血栓的再形成。具体的治疗方案包括:(1)抗血小板治疗,旨在抑制血小板聚集,降低血栓形成的风险;(2)降脂治疗,通过降低血脂水平,控制或逆转动脉粥样硬化斑块的进展,降低斑块破裂的可能性;(3)神经保护治疗,旨在减轻神经细胞损伤,保护脑功能。尽管这些治疗措施至关重要,但其临床效果受到一个主要生理障碍的制约,即血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)。BBB的存在使得大部分药物难以有效入脑。根据研究,近100%的大分子和98%的小分子神经治疗药物无法通过血脑屏障^[7]。这导致即使患者在时间窗内接受治疗,许多药物也无法在脑部病灶区域达到有效的治疗浓度,限制了其发挥最佳的治疗作用。现有药物治疗方案面临诸多挑战和局限性:第一,IS的治疗时间窗短,患者必须在极短的时间内得到治疗,许

多患者因错过最佳时间而无法获益^[8];第二,这些药物可能产生中枢神经毒性,且容易引发出血等严重的并发症^[9];第三,IS的治疗药物在体内的循环时间较短,靶向性较差,难以在病灶部位实现持续有效的富集^[10]。这些局限性显著限制了现有治疗方法的疗效,因此迫切需要开发能够在一定程度上缓解时间窗限制、提高脑内靶向递送效率并兼顾安全性的新型治疗策略。

纳米材料因其独特的物理化学性质,如小尺寸效应、大比表面积和易于功能化修饰等,在生物学领域展现出巨大潜力。在IS治疗中,纳米技术尤其具优势:它能够实现药物的靶向递送,提高病灶部位药物浓度;提高药物的生物利用度和稳定性,减少全身性副作用;并能设计成响应缺血微环境(如pH、特定酶或活性氧水平变化)的智能控释系统。这些特性为开发更精准、高效的IS诊疗方案提供了崭新的思路。开发的纳米递送系统通过利用纳米级别的尺寸优势、可调节的表面特性以及与生物分子的相互作用,能够克服BBB的限制,提高药物在脑部的生物利用度和靶向性。此外,纳米载体在药代动力学和作用靶点上也为“时间窗问题”提供了新的解决思路。一方面,通过表面修饰和长循环设计,纳米制剂可以显著延长药物在血液和脑组织中的滞留时间,维持更持久、相对平稳的有效浓度^[11-13],从而在一定程度上拓宽传统静脉溶栓“须在4.5 h内完成”的极窄用药窗口。另一方面,纳米制剂所递送的药物或基因主要针对缺血后持续存在的氧化应激、神经炎症和细胞死亡等继发损伤环节,这些病理过程在亚急性期甚至恢复期仍然活跃,因此相关干预并不完全受限于超急性再灌注时间窗^[14-16]。已有多项动物实验表明,即便在缺血或再灌注后数小时给予纳米制剂,仍可观察到梗死体积缩小、神经功能评分提升等效果,提示纳米材料有望在功能上拓宽卒中治疗的“可获益时间窗”,提高错过传统时间窗患者的潜在受益比例^[17-19]。目前,已有多种纳米技术平台被开发并用于此目的,其中包括:基于磷脂双分子层的脂质体纳米颗粒,能够封装水溶性和脂溶性药物^[20];由聚合物材料构成的聚合物纳米颗粒,具有良好的生物相容性和可控释放特性^[21];无机纳米颗粒,如磁性纳米颗粒或金纳米颗粒,常用于诊断和药物递送^[22];以及模仿生物结构和功能的仿生纳米载体^[23],旨在提高生物相容性和靶向性。这些

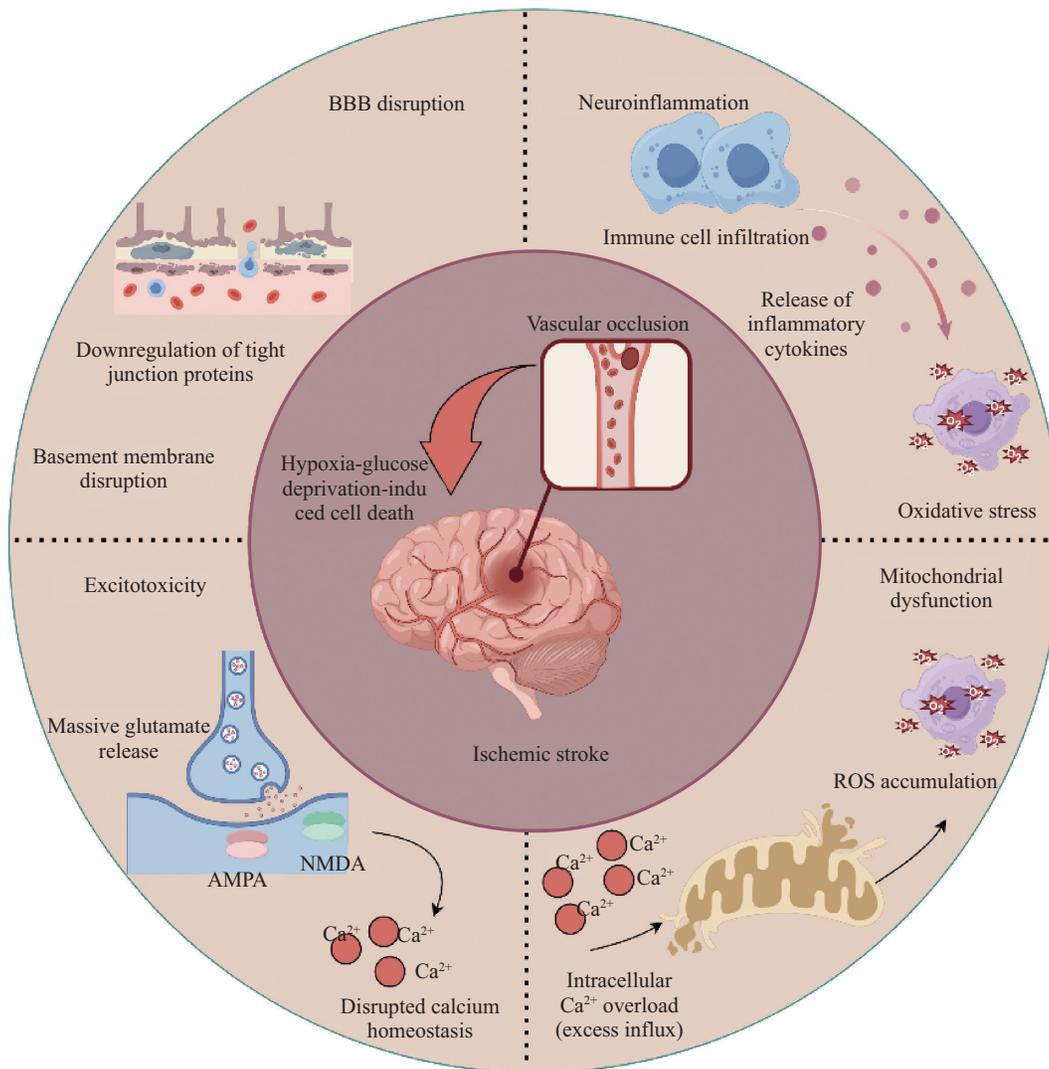
多样化的纳米技术平台为脑部疾病的治疗开辟了新的途径^[24]。

本文旨在系统概述IS的复杂病理发展机制, 重点评述基于纳米材料的创新治疗策略的最新研究进展, 并展望纳米材料与智能纳米技术、人工智能等前沿领域深度融合的未来发展方向, 以期优化IS

诊疗策略和提升诊疗水平提供参考与思路。

1 IS的病理机制

IS并非单一病因所致, 而是神经炎症、线粒体功能障碍、兴奋性毒性和血脑屏障损伤等多重病理生理过程相互作用的结果, 如图1所示。例如, 动脉



脑血管内血栓形成导致局部血流阻断, 引起脑组织缺血缺氧和能量代谢障碍, 诱发一系列级联反应。左下象限为兴奋性毒性: 缺血后谷氨酸大量释放, 过度激活 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)和N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体, 导致 Ca^{2+} 内流和细胞内钙超载, 破坏细胞稳态。左上象限为血脑屏障损伤: 内皮细胞紧密连接蛋白下调, 基底膜完整性破坏, 血脑屏障通透性增加。右上象限为神经炎症: 免疫细胞浸润, 炎症因子释放, 加重局部炎症反应和组织损伤。右下象限为线粒体功能障碍: Ca^{2+} 超载和活性氧积累引起线粒体膜电位破坏, 进一步促进氧化应激和细胞死亡。

An intravascular thrombus occludes a cerebral artery and causes focal ischemia and hypoxia, leading to energy failure and multiple downstream cascades. The lower left quadrant depicts excitotoxicity: excessive glutamate release after ischemia overactivates AMPA and NMDA receptors, resulting in Ca^{2+} influx, intracellular Ca^{2+} overload, and loss of ionic homeostasis. The upper left quadrant shows BBB (blood-brain barrier) injury, characterized by downregulation of tight junction proteins, disruption of the basement membrane, and increased BBB permeability. The upper right quadrant illustrates neuroinflammation, with immune cell infiltration and release of pro-inflammatory mediators that aggravate tissue injury. The lower right quadrant represents mitochondrial dysfunction, where Ca^{2+} overload and accumulation of ROS (reactive oxygen species) impair mitochondrial membrane potential and further amplify oxidative stress and cell death.

图1 缺血性脑卒中的病理生理学特征

Fig.1 Pathophysiological features of ischemic stroke

粥样硬化斑块脱落、血栓形成或脑血管痉挛等均可导致血管阻塞。血流在大脑某一区域中断时,局部首先出现可逆性的细胞毒性水肿,并伴随氧自由基释放,继而引发能量衰竭^[25-27]、炎症与免疫反应。这一系列级联反应使脑组织持续处于缺氧缺能状态,最终造成脑细胞不可逆的坏死或永久性功能损伤。

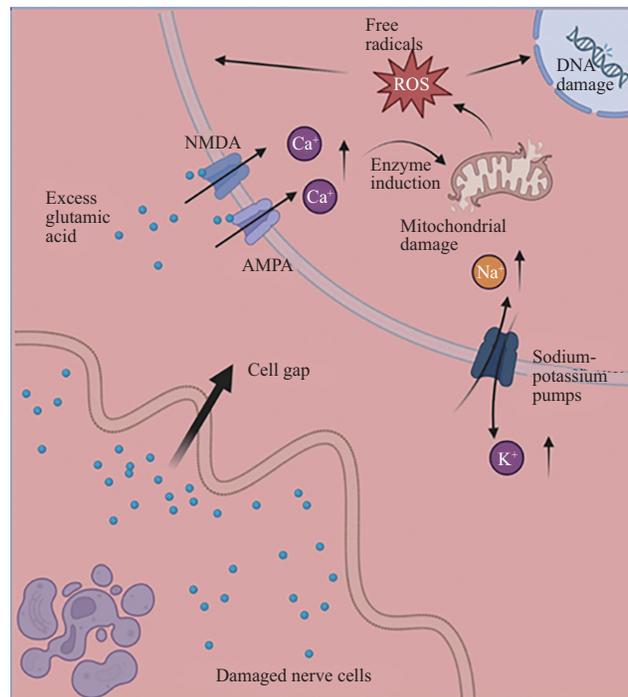
1.1 兴奋性毒性

在缺血性脑组织损伤的研究领域中,兴奋性毒性是最早被揭示并系统研究的关键分子机制^[28]。如图2所示^[29],该过程始于脑组织缺血状态下的能量代谢紊乱,当脑组织因缺血导致血液供应不足时,细胞有氧呼吸受阻,ATP合成急剧减少,引发严重的能量衰竭。能量缺乏破坏了兴奋性氨基酸谷氨酸的代谢平衡。一方面,能量缺乏使得神经细胞无法维持正常的离子梯度和转运功能,谷氨酸在突触间隙中大量积累,高浓度的谷氨酸会与突触后膜上的代谢型谷氨酸受体 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA)和N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA)受体

结合并激活这两种受体^[30-31]。另一方面,受体的激活会进一步改变突触后膜的离子通透性,打破细胞内原本稳定的钙稳态。钙离子会顺着浓度梯度大量内流进入细胞内,成为触发后续一系列病理反应的关键“导火索”。继发性的细胞内钙超载会激活多种钙依赖性的酶类和信号通路。其中,由氧化应激介导的病理过程尤为关键。氧化应激会导致细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基大量积累,破坏细胞膜的完整性、损伤蛋白质和核酸等生物大分子。在氧化应激的持续作用下,细胞逐步启动凋亡程序,并引发局部炎症反应。凋亡导致大量神经细胞有序死亡,而炎症反应则会吸引免疫细胞浸润到损伤区域,释放多种炎症因子,进一步加重脑组织的损伤程度。这些有害的代谢事件相互关联、逐级放大,最终共同导致了缺血性脑组织损伤的不断发展和恶化。

1.2 氧化应激和硝化应激

脑组织由于其高代谢率和脂质含量丰富的特



受损的神经元释放大量谷氨酸,经细胞间隙弥散并过度激活相邻神经元膜上的NMDA和AMPA受体,引起细胞内 Ca^{2+} 过度内流。过量 Ca^{2+} 进入线粒体并诱导多种降解性酶的激活,导致线粒体功能障碍和活性氧(ROS)大量产生,进一步造成DNA损伤。与此同时, Na^+/K^+ 泵功能受损,跨膜离子稳态被破坏,共同推动兴奋性毒性级联放大并加重神经元损伤。

Damaged nerve cells release excessive glutamate, which diffuses across the extracellular space and overactivates NMDA and AMPA receptors on neighboring neurons, leading to excessive Ca^{2+} influx. The Ca^{2+} overload enters mitochondria and triggers activation of degradative enzymes, causing mitochondrial dysfunction and increased production of ROS (reactive oxygen species) that further induce DNA damage. In parallel, impairment of sodium-potassium pumps disrupts transmembrane ion homeostasis, together amplifying the excitotoxic cascade and exacerbating neuronal injury.

图2 兴奋性谷氨酸介导的神经元损伤机制示意图(根据参考文献[29]修改)

Fig.2 Schematic representation of glutamate-mediated excitotoxic neuronal injury (modified from reference [29])

殊生理特性,使其对氧化应激异常敏感。脑组织耗氧量高,约占全身耗氧量的20%,为维持正常的电活动和信号转导,需要持续进行线粒体氧化磷酸化。在生理状态下,线粒体电子传递链等持续产生低水平ROS,在抗氧化防御系统的调控下维持在较窄范围内,这些ROS一方面不会引起显著氧化损伤,另一方面还可作为细胞内重要的信号分子参与代谢调节和存活相关通路。当ROS生成显著增加或清除能力受损时,这一平衡才会被打破,细胞进而进入氧化应激状态^[32]。脑组织中内源性抗氧化酶不足,无法有效地中和过多的自由基。当脑组织中的抗氧化防御系统无法有效地清除过量的自由基时,就会引发氧化应激和亚硝化应激^[33]。这些应激反应会对神经细胞造成多方面损伤,包括蛋白质氧化、DNA损伤和脂质过氧化等^[34]。在发生IS时,脑组织血液供应中断,导致能量代谢障碍,进而使抗氧化防御系统效能进一步降低,无法有效应对自由基的攻击,从而使氧化损伤与防御功能受损之间陷入恶性循环,脑组织损伤也因此不断累积和加重。

在缺血条件下,一氧化氮合酶被激活,产生一氧化氮。一氧化氮与超氧化物结合,形成强氧化剂过氧亚硝酸盐,对细胞造成严重损伤^[35]。活性氮(reactive nitrogen species, RNS)具有显著的细胞效应,例如抑制线粒体酶活性、促进线粒体通透性转换孔的开放并引发DNA损伤,同时扰乱钙离子稳态,进一步削弱细胞功能。ROS和RNS不仅直接损伤神经元,还能破坏BBB结构,增加其通透性,使得血液中的有害物质更易进入脑组织,进一步加剧脑组织的损伤^[36],如图3所示^[37]。

1.3 神经炎症

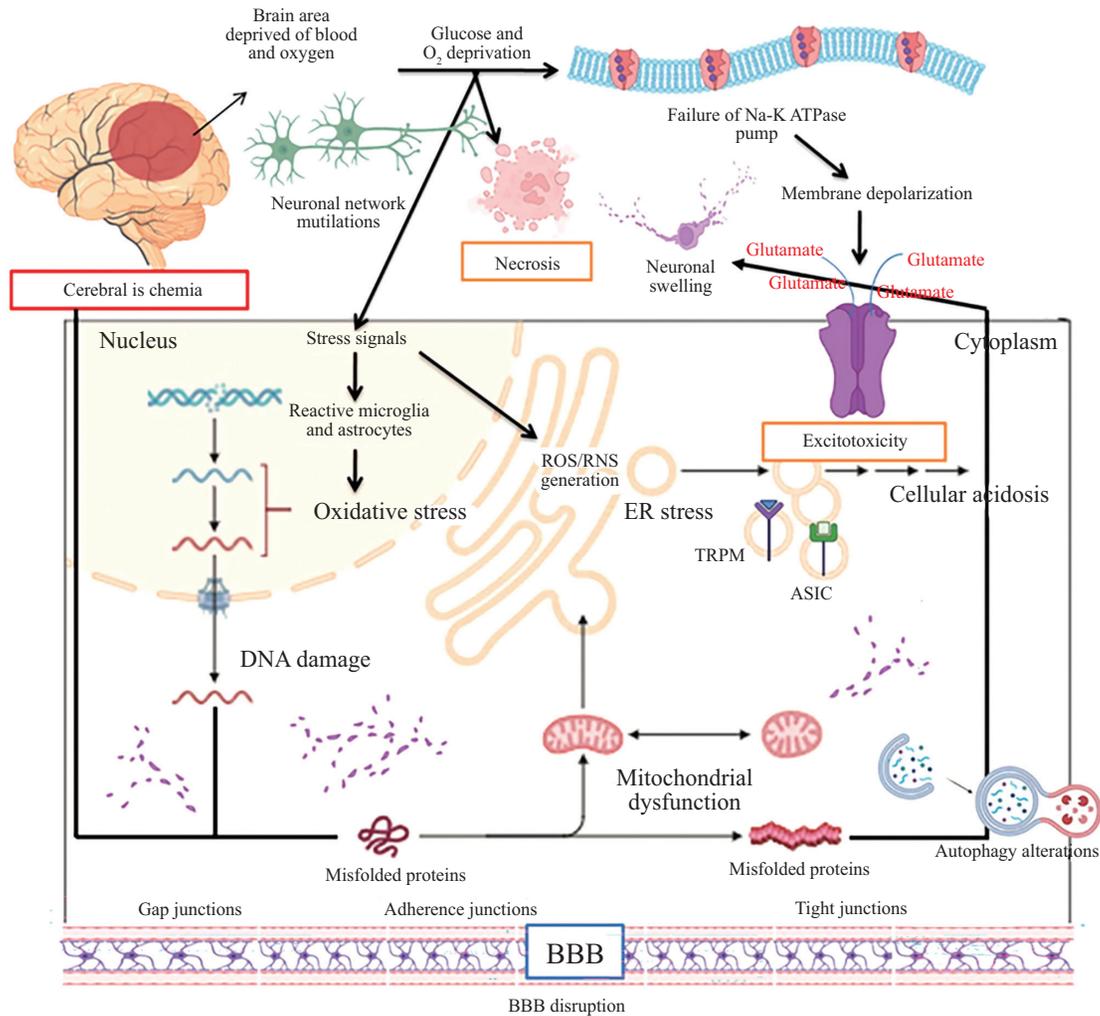
神经炎症贯穿IS的各个病理阶段。与上述生理状态下的低水平ROS不同,如图4所示^[13],在缺血再灌注过程中,线粒体功能障碍以及黄嘌呤氧化酶和NADPH氧化酶介导的通路被过度激活,ROS产生急剧增加,远超内源性抗氧化系统的清除能力,导致明显的氧化应激反应和细胞损伤。在缺血性脑损伤发生后,大脑中的常驻免疫细胞——小胶质细胞被迅速激活,这是炎症反应的起始步骤。小胶质细胞迅速调动到损伤部位并激活,其形态也会发生变化,从分支状变为细胞体增厚和肥大^[38]。在IS早期(缺血后数小时至1天),小胶质细胞会分化为促炎性的M1表型,释放大量的促炎性细胞因子和趋化因子等炎

性介质,损伤内皮细胞并破坏BBB^[39]。其中一些炎症因子可能诱导星形胶质细胞激活^[40]。激活的星形胶质细胞会分泌大量的炎症物质,促进更多炎症细胞的激活和浸润,从而加剧炎症反应。

此外,小胶质细胞和星形胶质细胞在IS中也发挥着重要的抗炎作用。在缺血后1~7天的中期阶段,大量小胶质细胞极化为M2表型,通过释放抗炎细胞因子(如IL-4、IL-10和TGF- β),抑制M1型小胶质细胞和中性粒细胞的促炎活性,阻断炎症级联反应。星形胶质细胞作为中枢神经系统中数量最多的胶质细胞,其抗炎作用更偏向“修复”和“长期保护”,如保护与修复BBB方面。缺血后产生ROS可损伤内皮细胞,导致BBB破坏及外周免疫细胞浸润。星形胶质细胞通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和紧密连接蛋白(如occludin、claudin-5),增强血管内皮细胞间连接作用、减少BBB渗漏,并以足突包裹受损血管,限制炎症因子的扩散。可见,促炎与抗炎反应之间的动态平衡对脑组织损伤程度及修复过程具有决定性作用。

1.4 血脑屏障损伤

BBB作为维持脑组织内环境稳态的核心结构,由脑微血管内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞终足及基底膜共同构成。BBB通过紧密连接调控物质跨膜转运,有效阻止外周循环中有害物质进入脑实质,对神经元功能的保护至关重要^[10]。IS发生时,脑组织局部缺血缺氧、兴奋性氨基酸毒性释放及炎症反应激活等多重因素共同作用,可直接破坏BBB的结构完整性与功能稳定性。一方面,脑微血管内皮细胞紧密连接蛋白(如occludin、claudin-5)表达下调或降解增加,导致细胞旁通透性显著升高;另一方面,内皮细胞受损后出现凋亡或坏死,基底膜完整性被破坏,进一步削弱BBB的屏障功能。这种损伤使得原本无法通过正常BBB的物质(如外周循环中的电解质、大分子蛋白及炎症细胞等)大量涌入脑实质,打破脑组织内外渗透压平衡,促使脑组织间隙水分异常滞留,形成反向渗透压差,最终诱发并加剧血管源性脑水肿^[41]。严重的脑水肿因颅内压升高引发脑疝,显著提高患者致残率与死亡率。BBB损伤还可引发一系列继发性病理反应。其一, BBB通透性增加为外周免疫细胞浸润脑实质提供了通路,这些浸润的免疫细胞被激活后会释放大量促炎细胞因子。这些细



脑缺血后, 神经元损伤释放应激信号激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 促使大量活性氧(ROS)和活性氮(RNS)产生, 形成显著的氧化应激和硝化应激。过量ROS/RNS诱导细胞核内DNA损伤, 并加重内质网应激, 导致蛋白质氧化和错误折叠蛋白聚集。同时, 线粒体功能障碍进一步促进ROS/RNS生成, 扰乱自噬过程, 损伤产物难以清除。这些氧化与硝化应激驱动的细胞器损伤最终削弱内皮细胞连接结构, 促进血脑屏障破坏。Following cerebral ischemia, stress signals from injured neurons activate microglia and astrocytes, leading to excessive production of ROS (reactive oxygen species) and RNS (reactive nitrogen species) and thereby driving oxidative and nitrosative stress. Accumulating ROS/RNS cause nuclear DNA damage and enhance endoplasmic reticulum stress, resulting in oxidized and misfolded proteins. In parallel, mitochondrial dysfunction amplifies ROS/RNS generation, while autophagy becomes dysregulated and fails to clear damaged components. Together, these oxidative and nitrosative stress-induced organelle injuries weaken endothelial junctions and contribute to disruption of the blood-brain barrier.

图3 脑缺血中氧化应激与硝化应激介导的细胞损伤及血脑屏障破坏示意图(根据参考文献[37]修改)
Fig.3 Oxidative and nitrosative stress-mediated cellular injury and blood-brain barrier disruption in cerebral ischemia (modified from reference [37])

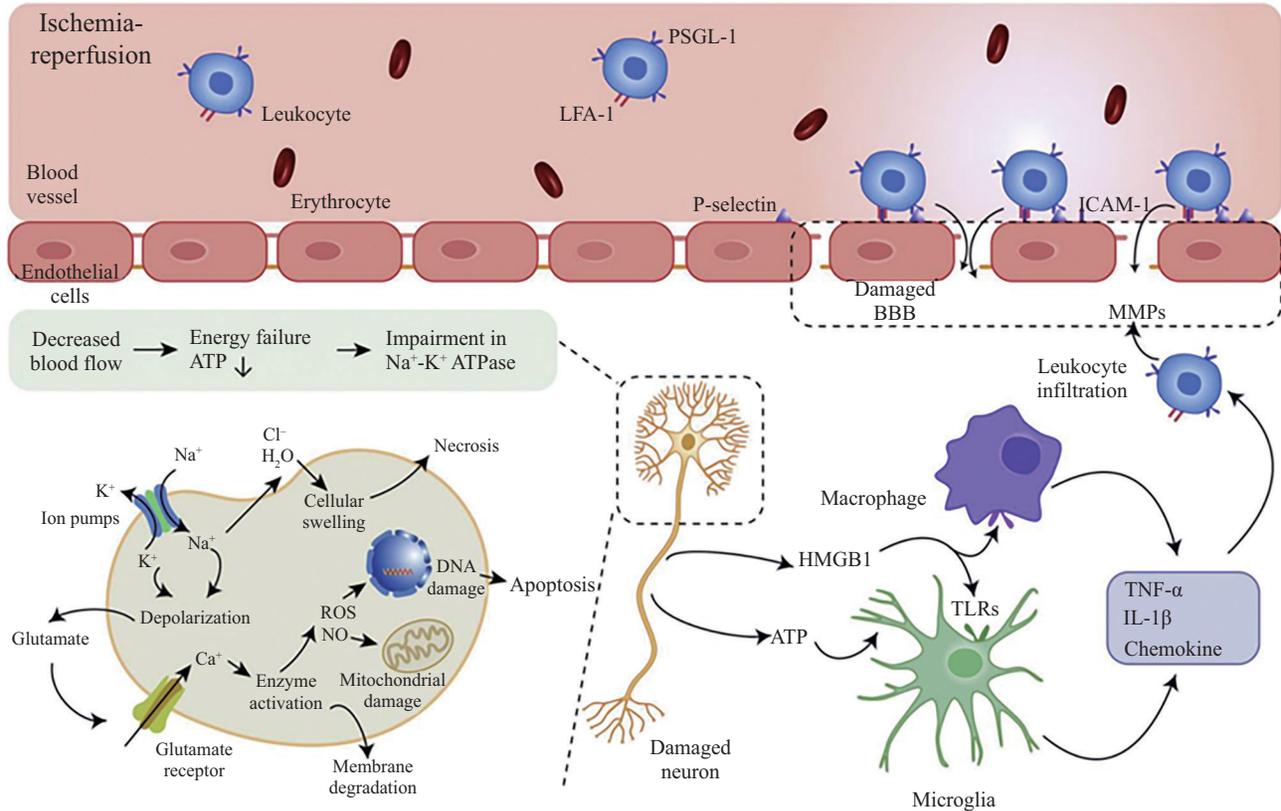
胞因子不仅可通过激活脑内小胶质细胞, 扩大局部炎症反应, 还可直接破坏神经元膜稳定性, 诱导胞内钙离子超载, 并调控凋亡相关蛋白的表达, 促进神经元损伤与死亡。其二, 受损的脑微血管内皮细胞在缺血缺氧状态下, 会通过黄嘌呤氧化酶系统及一氧化氮合酶的异常激活途径, 大量生成ROS和RNS。这些活性物质可通过受损的BBB进入脑实质, 诱发氧化应激反应, 攻击神经元膜脂质、蛋白质及核酸。

上述病理过程相互叠加, 形成“缺血-BBB损伤-

脑水肿-再缺血”的恶性循环。肿胀的脑组织会直接压迫神经元胞体与突触连接, 干扰神经信号转导, 最终导致神经元因持续缺血缺氧及多重损伤而发生不可逆的凋亡, 进一步加重患者神经功能损伤。

1.5 细胞死亡

IS发生后, 脑组织因血流中断迅速陷入缺氧缺糖状态, 进而激活氧化应激、兴奋性毒性与神经炎症三大核心损伤通路。三者相互交织, 形成“信号瀑布式反应”, 最终诱发细胞的程序性死亡或应激性非



脑缺血再灌注(I/R)后, 脑血管内皮细胞受损并上调黏附分子, 驱动外周白细胞与内皮相互作用并破坏BBB。白细胞的募集首先由P-selectin与PSGL-1结合所启动, 介导其沿内皮滚动。随后通过ICAM-1与LFA-1的相互作用, 实现牢固黏附和跨内皮迁移。与此同时, MMPs等蛋白酶降解紧密连接与基底膜成分, 导致BBB通透性升高并促进白细胞浸润。受损神经元释放ATP、HMGB1等危险信号, 激活小胶质细胞/巨噬细胞的TLRs通路, 进一步诱导TNF- α 、IL-1 β 及趋化因子释放, 从而放大炎症反应并加剧BBB损伤。

After cerebral ischemia-reperfusion, injured brain microvascular endothelial cells upregulate adhesion molecules, initiating leukocyte-endothelium interactions and BBB disruption. Leukocyte recruitment is initiated by the binding of P-selectin to PSGL-1, which mediates rolling along the endothelium. This is followed by firm adhesion and transendothelial migration, a step that depends on the interaction between ICAM-1 and LFA-1. In parallel, MMPs degrade tight-junction and basement-membrane components, increasing BBB permeability and facilitating leukocyte infiltration. Danger signals released from damaged neurons, including ATP and HMGB1, activate microglia/macrophages through TLR pathways, promoting the production of TNF- α , IL-1 β , and chemokines that amplify inflammation and further exacerbate BBB injury.

图4 脑缺血再灌注后神经元损伤、血脑屏障损伤与炎症级联反应示意图(根据参考文献[13]修改)

Fig.4 Neuronal injury, blood-brain barrier disruption and inflammatory cascade after cerebral ischemia-reperfusion (modified from reference [13])

程序性死亡。其中, 氧化应激通过生产大量ROS攻击细胞膜脂质、蛋白质与DNA, 破坏细胞内稳态; 兴奋性毒性则因谷氨酸过度释放激活NMDA受体, 导致钙离子大量内流, 引发细胞内钙超载与细胞器损伤; 在神经炎症反应中, 小胶质细胞活化释放的促炎因子(如TNF- α 、IL-1 β)进一步放大损伤信号, 共同推动细胞死亡进程^[42]。

ROS不仅直接攻击细胞成分, 还会通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路磷酸化下游促凋亡蛋白。这些促凋亡蛋白会向线粒体迁移, 破坏线粒体膜电位与完整性, 促使细胞色素C释放至细胞质。细胞色素C与Apaf-1及

Caspase-9结合形成“凋亡小体”, 激活Caspase级联反应(如后续激活Caspase-3、Caspase-7), 导致神经元内DNA修复酶失活、DNA片段化(形成180~200 bp的特征性片段), 同时抑制抗凋亡蛋白(如Bcl-2、Bcl-xL)的表达, 彻底阻断细胞存活通路, 推动神经元走向凋亡^[43]。细胞凋亡后产生“细胞尸体”, 如凋亡小体、破碎的细胞器及胞质成分等^[44]。这些细胞碎片若不能被及时清除, 会释放出胞内储存的“损伤相关分子模式”(如HMGB1、ATP及热休克蛋白), 这些分子会与脑内的小胶质细胞、浸润的中性粒细胞等免疫细胞表面的模式识别受体结合, 再次激活炎症反应, 形成“凋亡-炎症-再凋亡”的恶性循环。病灶区

域负责清除细胞碎片的小胶质细胞与单核细胞来源的巨噬细胞,在缺血缺氧与过度炎症状态下,吞噬功能会出现“障碍”,部分小胶质细胞会从“吞噬型”转化为“促炎型”,对病灶微环境造成二次打击,最终严重阻碍IS后的脑组织修复与神经功能恢复。

2 IS的治疗现状

IS治疗方案的选择需严格依据患者的发病时间、病情严重程度及身体基础状况等多方面因素综合判断。目前,静脉溶栓治疗、血管内机械取栓以及综合保守治疗是临床常用的治疗手段。

溶栓治疗是急性IS早期最主要的特异性干预方式,其核心机制是通过药物溶解堵塞脑血管的血栓,快速恢复脑组织血流灌注,以减轻缺血缺氧对神经细胞的损伤。从临床应用标准来看,溶栓治疗有着极为严格的时间限制,这是其最核心的适用前提。静脉注射重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA)仍是唯一获FDA批准用于急性IS的溶栓药物,其治疗窗口被严格限定在发病后4.5 h内^[45]。在此时间窗口内,脑组织尚未发生不可逆的缺血性坏死,及时溶栓恢复血流可最大程度保留神经功能。然而,rtPA的临床应用存在明显局限性。一方面,rtPA治疗窗口极窄(≤ 4.5 h)使得其疗效受限问题较为突出。大量患者因就诊延迟或诊断耗时等原因错失治疗机会。严格的适应证排除标准(如高龄、合并多种基础疾病等)也限制了适用人群范围,这进一步降低了溶栓治疗的临床受益人群比例。另一方面,使用rtPA进行静脉溶栓伴随两大主要风险:一是出血性转化,即原本缺血的脑组织在血流恢复后,由于血管壁损伤或BBB破坏而出现脑出血或脑内血肿,严重时可导致病情急剧恶化甚至死亡^[46]。二是再灌注损伤,表现为脑组织水肿加重、炎症反应激活及神经细胞进一步坏死等,加剧患者的神经功能缺损症状,影响预后。

手术治疗主要针对溶栓治疗无效或不适合溶栓的大血管闭塞性IS患者,核心目标是通过机械手段去除堵塞血管的血栓或斑块,恢复脑组织血流,其最主要的术式为机械取栓术。与溶栓治疗相比,手术治疗(机械取栓术)的时间窗口相对更宽,可将治疗时间窗延长至发病后24 h内,但仍需结合患者的具体病情和影像学评估结果综合判断^[47]。手术治疗

虽为大血管闭塞性IS患者提供了新的治疗选择,但也存在一系列挑战。首先,费用高昂是制约手术治疗推广的重要因素。其次,机械取栓术属于高难度的神经介入手术,对医院的硬件设备和医师的技术水平要求极高。最后,手术过程中可能出现多种并发症,如血管损伤导致术中出血或术后血管狭窄加重;在取栓过程中血栓脱落可能引发远端血管栓塞,导致新的缺血病灶形成等。

保守治疗(即药物保守治疗)是IS治疗的基础方案,适用于所有患者,尤其是不符合溶栓或手术治疗适应证的患者。保守治疗因无法直接解除血管闭塞,其治疗效果存在一定局限性。保守治疗还受到药物副作用与不良后果的困扰。如神经功能恢复缓慢且不彻底、长期服用保守治疗药物可能引发多种药物副作用。尽管研究者们提出了氧载体、兴奋性抑制剂、抗氧化剂、抗炎剂和干细胞等多种神经保护策略,其中部分药物如布他比妥和依达拉奉已在特定适应证或人群中应用^[48],旨在干预IS的病理生理过程、减少神经细胞功能性损害,但从整体上看,大量新型神经保护候选药物由于体内半衰期短、缺乏靶向性、全身分布引发毒性等问题,往往难以在缺血脑区达到有效浓度,在大规模随机对照试验中疗效屡屡不及预期,神经保护药物研发整体进展受挫^[49]。更重要的是,传统药物98%以上难以穿越BBB,无法到达脑组织发挥治疗作用,进一步降低了治疗的靶向效率。

因此,IS的现有治疗方案在时间窗、靶向效率和安全性方面存在明显瓶颈,迫切需要能够突破BBB、延长治疗窗并实现多机制协同干预的创新策略。鉴于开发全新、安全有效的缺血性卒中治疗药物既困难又昂贵,基于现有药物改造其药学特性(如溶解度、稳定性与靶向性)成为更可行的路径。在此背景下,纳米技术为优化IS治疗提供了富有前景的解决方案。

3 纳米材料在IS治疗的应用

在正常生理条件下,BBB阻止了肽、蛋白质和核酸等大分子物质进入脑内,这极大限制了IS的诊断和治疗^[50]。纳米材料具备光电热效应、尺寸效应和表面界面效应等优势^[51],在IS的诊断和治疗中展现出了巨大潜力。纳米材料凭借其小尺寸产生的“纳米效应”,使大分子物质可以绕过BBB,或通过内

吞作用和跨细胞转运作用被脑毛细血管内皮细胞吸收, 进入中枢神经系统发挥功能^[52]。随着纳米医学的深入发展, 纳米载体在IS治疗中已取得阶段性进展。目前, 较有前景的纳米载体类型包括: 脂质体纳米载体、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒及细胞衍生仿生纳米载体。

3.1 脂质体纳米载体

脂质体纳米载体的首要优势在于其形态与生物体内的细胞膜高度相似, 具有良好的生物相容性, 并易于与细胞发生相互作用。其次, 脂质体纳米载体能够包载多种物质, 包括亲水性和亲脂性药物, 分别封装在脂质体的脂双层膜内或水性核心中, 是一种多功能递送平台。

3.1.1 脂质体纳米载体材料 脂质体纳米载体主要由磷脂组成, 磷脂是两亲性分子, 具有亲水性头部和两条非极性疏水链(图5), 这种两亲性使得磷脂在水性溶液中具有自组装倾向。当磷脂被分散于水中时, 亲水头部会倾向于与水分子接触, 而疏水链则会避开水, 相互聚集。这种分子层面的排斥和吸引作用驱动磷脂分子排列成有序的膜结构。为了延长药物在脑内的作用时间, 可以通过减小脂质体粒径或

是在其表面修饰聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)来实现^[49]。另外, 带负电荷的细胞膜表面和阳离子脂质体之间易产生静电作用, 可增强微粒介导的胞吞作用, 使得药物更易进入脑内^[53]。据报道, 多数用于脑靶向给药的脂质体纳米载体粒径一般控制在约50~150 nm, 以兼顾在血液循环中的稳定性和穿越血脑屏障能力, 其中粒径不超过100 nm的纳米颗粒更有利于通过脑微血管内皮细胞屏障进入脑实质^[54]。缺血半暗带区域常呈现缺氧、弱酸性以及高水平活性氧等特征微环境, 为设计相应的刺激响应型脂质体提供了明确靶点^[55]。在此基础上, 已有研究利用活性氧或pH响应性脂质成分构建用于缺血性脑卒中的脂质体体系, 使其在缺血灶内高ROS或酸化条件下触发膜结构重排或断裂, 从而加速药物释放并增强局部神经保护效应^[56]。

3.1.2 脂质体纳米载体研究进展 为了降低传统小分子药物在全身分布时引起的毒副作用, 并提高其在缺血脑区的有效暴露率, 研究者尝试将多种脑保护药物封装于脂质体中。脂质体包载后, 一方面可避免药物被血浆快速清除, 减弱对大脑敏感区域的直接刺激, 另一方面通过调控粒径和表面性质, 有

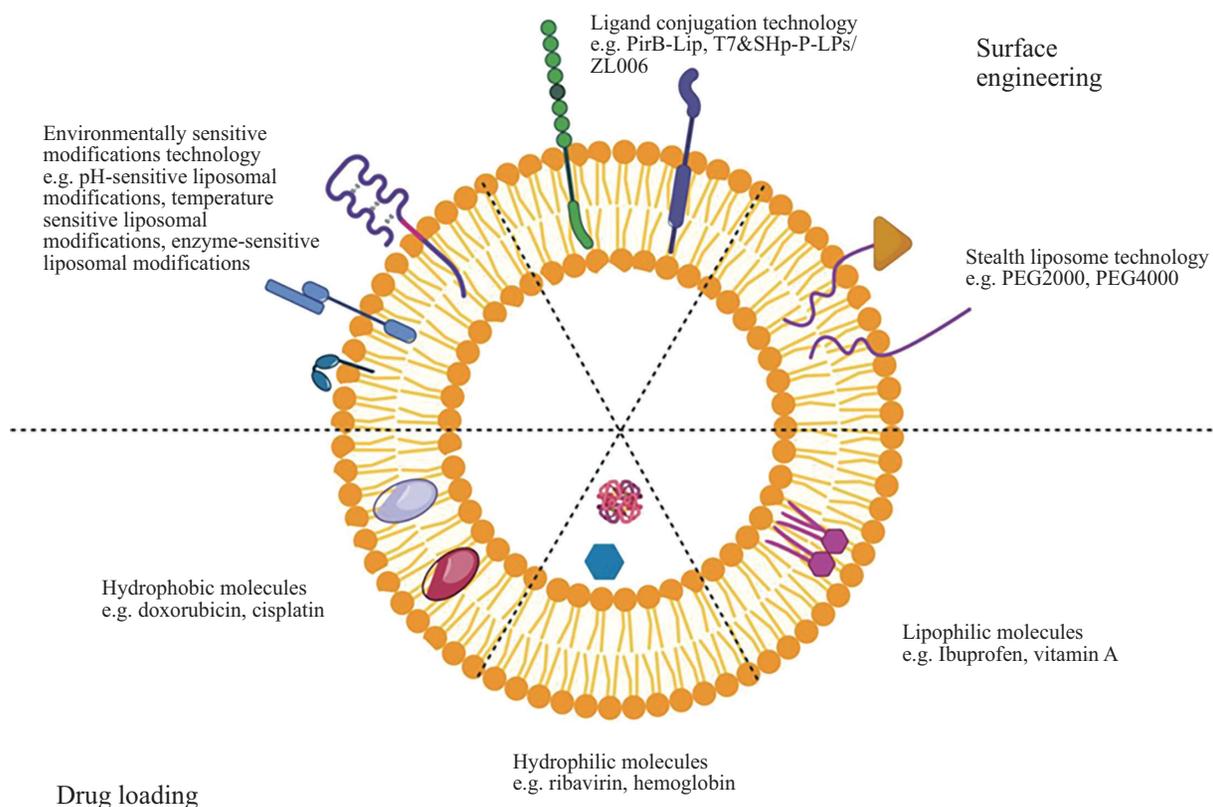


图5 脂质体纳米载体的结构模式图(根据参考文献[29]修改)

Fig.5 Schematic illustration of a liposomal nanocarrier (modified from reference [29])

望促进其在缺血/再灌注(I/R)区域的靶向富集^[57-58]。为了抑制再灌注后中性粒细胞浸润和减轻微血管损伤,研究者构建了不同粒径的脂质体法舒地尔制剂,并在大鼠大脑中动脉短暂栓塞模型上对其效果进行了比较。通过控制粒径实现对I/R区域的被动靶向,直径约100 nm的脂质体在I/R区域的富集最为显著,可广泛分布于缺血区而不被小胶质细胞大量吞噬,从而有效抑制中性粒细胞浸润和减轻脑细胞损伤,改善运动功能障碍^[59]。为了在降低环孢素A(CsA)全身毒性的同时发挥其抗凋亡和抗炎作用,另一项研究将CsA封装于脂质体中,制备低剂量环孢素A脂质体(Lipo-CsA)。TAKAYUKI等^[60]研究表明,包封FK506的PEG修饰脂质体可通过降低给药剂量实现更佳的治疗效果。研究者在大鼠大脑中动脉短暂栓塞模型中于缺血诱导5 min后静脉注射Lipo-CsA,通过脂质体改善药物分布和释放特性,实现了在较低剂量下显著减小梗死体积、减轻脑水肿、改善神经功能,同时通过降低MPO活性和TNF- α 水平抑制炎症反应,相比于高剂量游离CsA显示出更优的治疗-毒性平衡^[61]。这些研究提示,脂质体载药

系统通过改善脑内暴露/减少外周毒性的设计思路,针对I/R相关的炎症浸润、细胞凋亡和微血管损伤等关键病理环节,在IS动物模型中展现出良好的药物递送和神经保护潜力(具体研究细节见表1)。

3.2 聚合物纳米颗粒

聚合物纳米颗粒是一类由合成或天然聚合物构成的纳米级药物载体。从化学本质上讲,这类聚合物多为有机高分子,由大量重复单体通过共价键首尾相连形成长链或支化链结构,属于典型的碳基高分子材料。在缺血性脑卒中相关研究中常用的载体主要包括可生物降解的脂肪族聚酯,如聚乳酸(poly lactide, PLA)、聚乳酸-羟基乙酸共聚物(D,L-lactide-co-glycolide, PLGA)、聚己内酯(polycaprolactone, PCL),以及它们与PEG构成的嵌段共聚物等,这些聚酯骨架在体内通过水解可降解为乳酸、羟基乙酸等小分子,经三羧酸循环进一步代谢。除合成聚合物外,部分研究也采用天然高分子材料如壳聚糖、透明质酸等,它们由糖类或氨基多糖单元构成,富含羟基和氨基等官能团,便于化学修饰和受体靶向。聚合物纳米颗粒兼具“尺寸、载体性能

表1 脂质体与聚合物纳米材料在缺血性脑卒中治疗中的部分代表性研究

Table 1 A summary of representative studies on liposomal and polymeric nanomaterials for ischemic stroke therapy

纳米材料 Nanomaterial	模型 Model	试验设计与处理 Experimental design & treatment	试验结果 Results	参考文献 Reference
Fasudil liposomes	Rat t-MCAO cerebral ischemia/reperfusion injury	Intravenous injection of fasudil-loaded liposomes with different particle sizes	Liposomes with a diameter of ~100 nm showed more pronounced accumulation in the ischemia/reperfusion region; widely distributed within the ischemic area rather than being extensively taken up by microglia; effectively inhibited neutrophil infiltration and brain cell injury, and improved motor dysfunction	[59]
Cyclosporine A liposomes (Lipo-CsA)	Rat MCAO cerebral ischemia/reperfusion injury	Intravenous injection of low-dose Lipo-CsA (2.5 mg/kg) at 5 min after ischemia induction	Compared with the control group and the high-dose free CsA group, Lipo-CsA significantly reduced infarct volume, alleviated brain edema, and improved neurological function; markedly decreased MPO activity and TNF- α levels, thereby suppressing inflammatory responses	[61]
PEG-PLGA nanoparticles loaded with butylphthalide (NBP)	Rat MCAO cerebral ischemia/reperfusion injury	Synthesis of an actively targeted prodrug (DB-10) followed by intravenous administration	DB-10 was rapidly converted into the active drug in the brain; showed cytotoxicity comparable to NBP without causing obvious adverse damage; significantly increased drug accumulation in the brain and improved therapeutic efficacy in ischemic stroke	[69]
RGD peptide-targeted DMAPA-Amyp/HIF-1 α -AA nanocarrier	Rat ischemic stroke model	Encapsulation of an HIF-1 α -AA plasmid into RGD peptide-targeted DMAPA-Amyp nanocarriers followed by intravenous injection	RGD-modified nanoparticles exhibited good biocompatibility and high cellular uptake; showed greater <i>in vivo</i> accumulation in vascular endothelial cells of the peri-infarct region; significantly promoted angiogenesis and neurological functional recovery	[70]

和靶向能力”三大核心优势: (1) 粒径小, 可顺利穿越BBB, 如聚合物胶束粒径范围仅为1~100 nm; (2) 良好的生物可降解性与生物相容性, 能以高包封效率负载并保护不稳定药物, 同时实现可控释放; (3) 表面易于PEG化修饰或偶联配体。

3.2.1 聚合物纳米颗粒材料 聚合物纳米颗粒材料由多个直链和支链共聚物或交联聚合物网络组成^[62](图6), 基于聚合物的物理结构, 主要可分为聚合物胶束、聚合物囊泡、纳米凝胶及树枝状聚合物等。其中, 聚合物胶束通常由两亲性嵌段共聚物(如AB型或ABA型)在水性环境中自组装形成, 具有体积小(约5~100 nm)、结构稳定、制备简便及疏水药物增溶能力优异等特点。聚合物囊泡同样由两亲性嵌段共聚物(如AB、ABA或ABC型)自组装而成, 但形成具有空腔的双分子层结构, 可同时负载亲水性与疏水性药物。其他类型还包括结构精确、高度支化的树枝状聚合物, 以及由交联聚合物网络构成的纳米凝胶。凭借可调的物理化学性质、多功能集成潜力以及对多类药物的高效负载能力, 聚合物纳米材料在药物载运效率、生物利用度与靶向递送方面表现出显著优势^[63]。对于常用的聚乳酸羟基乙酸共聚物体系, 其水解降解周期可通过调控单体比例、分子量和结晶程度在数天至数周范围内精细调节, 从而匹配急性期或亚急性期不同治疗时间窗对药物暴露时长的需求^[64]。多项研究表明, PLGA或PLGA结合聚乙二醇修饰的纳米颗粒在约

50~200 nm粒径范围内更容易通过受体介导或吸附介导转运穿越血脑屏障, 用于脑部小分子药物或核酸药物递送^[65-66]。针对缺血脑组织出现弱酸性和高活性氧等病理微环境的特点, 聚合物纳米颗粒中引入pH或ROS敏感键, 可以在缺血半暗带实现加速降解和局部释药, 从而更有效地清除活性氧、减轻炎症反应并保护神经元^[67]。

3.2.2 聚合物纳米颗粒研究进展 聚合物纳米颗粒凭借可精细调控的结构和表面修饰能力, 可针对IS中的不同病理环节(如兴奋性毒性、能量代谢障碍、血管重塑不良等)进行个体化设计。在利用聚合物纳米颗粒治疗IS的临床前研究中, 多种载体系统结合特定靶向策略已展现出显著疗效。例如为了减轻缺血后谷氨酸介导的兴奋性毒性, 研究人员针对NMDA受体拮抗肽NR2B9C构建了聚合物纳米递送系统, 该系统以ROS响应聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly (ethylene glycol)-poly (lactic-co-glycolic acid), PEG-PLGA)为基础载体, 并经过红细胞(red blood cell, RBC)膜包覆修饰, 同时偶联SHp肽以实现缺血神经元的靶向递送。动物实验结果显示, 经该聚合物纳米颗粒治疗后, 大鼠脑梗死体积减小, 神经功能评分也得到提升^[68]。为了克服丁苯酞(NBP)口服制剂脑内暴露有限、血药浓度波动大等问题, HAN等^[69]合成了具有主动靶向能力的前药DB-10, 并将其负载于PEG-PLGA纳米粒中。研究发现, 采用PEG-PLGA纳米粒负载丁苯酞, 在脑缺血

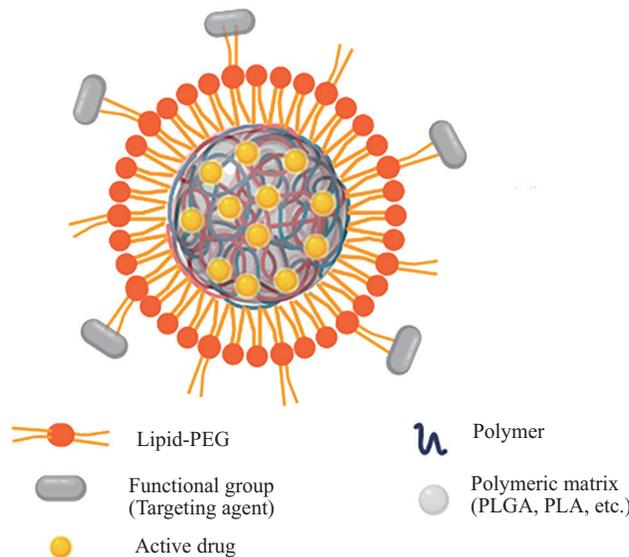


图6 聚合物纳米颗粒的结构模式图(根据参考文献[62]修改)

Fig.6 Schematic illustration of the polymer nanoparticles (modified from reference [62])

2 h给药, 可使大鼠脑内药物浓度增加3.8倍, 皮层梗死体积减小38%, 显著减轻神经炎症并降低神经功能缺损约60%, 具体研究细节见表1。该研究在脑缺血2 h后给药, 仍能显著减小梗死体积并改善神经功能, 提示通过纳米化改造可在一定程度上延长神经保护干预的有效时间窗。为了促进缺血后梗死周边区的血管重塑与神经功能恢复, DENG等^[70]将HIF-1 α -AA质粒封装于RGD肽修饰的DMAPA-Amyp聚合物纳米载体中, 利用DMAPA-Amyp聚合物载体递送HIF-1 α -AA质粒至大鼠大脑缺血周边的星形胶质细胞, 显著促进了血管新生与神经功能恢复, 减小了梗死体积。该研究的设计与结果见表1。SAHIN等^[71]使用Z-DEVD-FMK(Caspase-3抑制剂)借助TfRMAb-PEG-壳聚糖, 经鼻给药促进大鼠缺血区能量储备恢复与血管再生, 抑制细胞凋亡, 减小梗死体积, 改善认知功能。综上, 聚合物纳米颗粒通过精准的结构设计与多维功能修饰, 为实现IS药物的高效递送与多机制协同治疗提供了重要技术支撑。

3.3 无机纳米颗粒

与有机纳米颗粒材料相比, 无机纳米颗粒(nanoparticles, NPs)材料具有多种独特的性质, 使其在生物医学领域, 尤其是在IS治疗中展现出广阔应用前景。作为药物递送工具, 无机纳米颗粒能够显著提升治疗药物在缺血脑区的富集与递送效率, 特别是在穿越BBB方面表现出独特优势, 从而有望克服传统给药方式的局限性。

3.3.1 无机纳米颗粒材料 无机纳米颗粒主要包括: (1) 金属及其氧化物纳米粒, 如金、银、钆、氧化钆及氧化铁等; (2) 半导体, 如量子点; (3) 无机非金属材料, 如碳、黑磷等^[72-73]。这些载体在药物递送中具有多重优势: 高比表面积、尺寸与形貌可控、易于表面功能化、具备内在成像能力以及可调的孔道结构(图7)。其中, “尺寸与形貌可控”使得无机纳米颗粒能够通过调节尺寸、形状和晶面结构, 实现对药物负载量、释放速率及生物相互作用的精确调控; 而“内在成像能力”则为其在治疗监测和诊断一

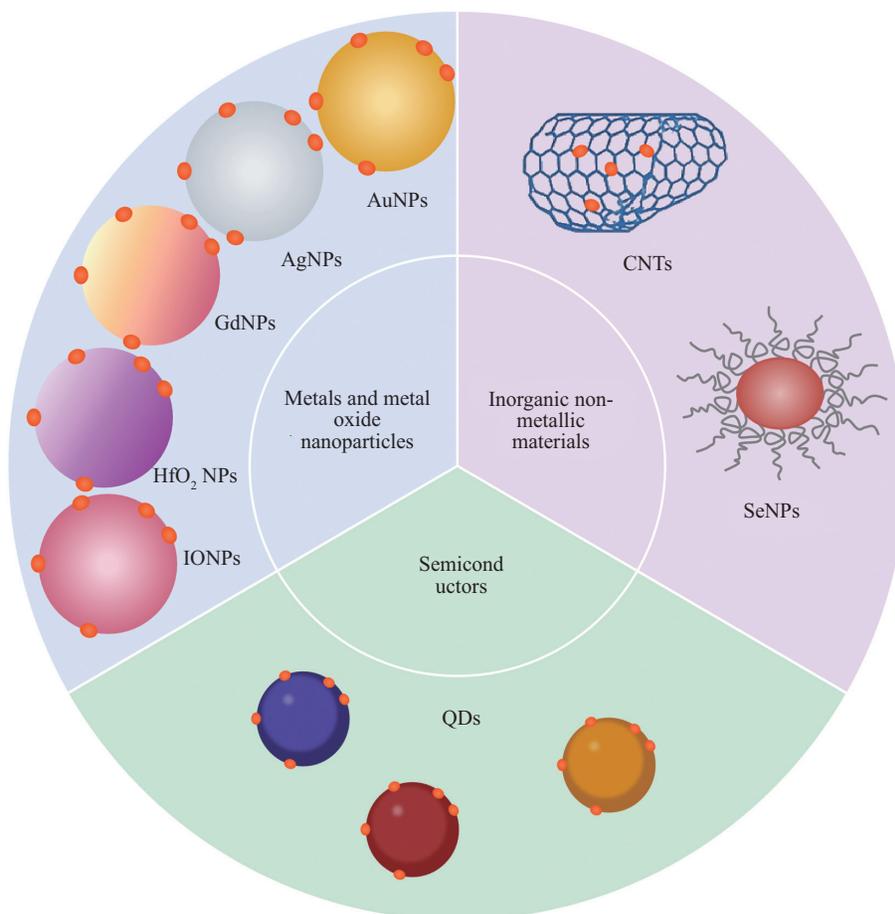


图7 无机纳米颗粒的结构模式图

Fig.7 Schematic illustration of the inorganic nanoparticles

体化中的应用奠定了基础,例如利用磁共振、光声或荧光信号实时追踪药物分布和治疗反应。然而,需要注意的是,多数无机纳米颗粒材料在体内的生物降解性较差,其长期安全性需予以重点关注^[74]。无机纳米颗粒的粒径通常设计在约5~100 nm,以兼顾催化活性、组织扩散能力和体内清除特性^[75]。其中多种金属氧化物纳米颗粒如二氧化铈和二氧化锰具有过氧化物歧化酶、过氧化氢酶等类酶活性,能够在脑I/R后异常升高的活性氧水平下持续清除超氧阴离子和过氧化氢,缓解氧化应激、血脑屏障破坏及神经炎症^[75]。常见的表面修饰基团包括聚乙二醇、羧基、氨基及脑血管靶向肽段,通过调控这些基团的密度和构型,可同时改善胶体稳定性和血浆蛋白冠形成行为,并增强其在炎症内皮和缺血区域的选择性富集^[67]。

3.3.2 无机纳米颗粒研究进展 无机纳米颗粒在IS治疗中的多功能性已在多项研究中得到证实。为了同时清除I/R过程中过量生成的ROS、调节神经炎症和促进血管再生,CHEN等^[76]构建了由Mn²⁺、Sr²⁺和水合芦丁(Rh)自组装形成的多功能双金属酚醛网络纳米颗粒Sr²⁺/Mn²⁺@Rh。该系统利用金属-酚醛网络优异的ROS清除能力,以Rh提供抗氧化和神经保护效应,并通过Sr²⁺促进血管生成和骨样组织修复。实验结果表明, Sr²⁺/Mn²⁺@Rh能在体外有效穿越BBB,清除ROS、避免神经元死亡、调节小胶质细胞向有利修复的表型极化,并在体内显著逆转脑组织损伤和神经功能缺损,减轻细胞炎症和减少细胞凋亡。金属酚类网络纳米颗粒的形成可以有效克服水合芦丁的溶解度差和BBB通透性问题,表现出优异的分散性、酸触发释放行为和pH调节特性,有效挽救神经元细胞死亡,调节小胶质细胞极化,增强血管生成相关功能。针对IS过程中持续存在的氧化应激和神经炎症,另一项研究将硫化锌纳米颗粒(ZnS NPs)设计为硫化氢(H₂S)缓释生物反应器^[77]。为了在局部微环境中持续提供低剂量H₂S, LI等^[77]利用ZnS NPs的可控溶解释放特点,通过静脉注射给药,在体外能减少氧糖剥夺/再灌注条件下的氧化损伤,促进小胶质细胞向M2表型极化,并抑制炎症因子表达和神经元凋亡;在大鼠I/R模型中, ZnS NPs能显著减小脑梗死面积并促进运动功能恢复^[77]。上述研究的具体设计与结果见表2。此外,有研究将一氧化碳(CO)供体羰基锰负载于具有氧化还原活性的介孔二氧化铈纳米材

料上,构建的纳米系统能通过清除活性氧、抑制炎症反应并保护神经元,实现对IS的协同治疗^[78]。无机纳米颗粒凭借其高比表面积、可控的理化性质、诊疗一体化潜力及促进药物穿越BBB的能力,在IS治疗中显示出独特价值,但其体内难降解的问题仍是临床转化面临的主要挑战。

3.4 仿生纳米载体

广义上,仿生纳米载体是指在组成、结构或界面特性上模拟机体内天然组分(如细胞、细胞外囊泡、脂蛋白、病毒样颗粒等)的纳米系统。仿生纳米载体按照构建方式大致可分为两类,一类是直接利用体内天然纳米颗粒,如细胞外囊泡、脂蛋白或病毒样颗粒等;另一类是在合成纳米粒(脂质体、聚合物或无机纳米颗粒)外层包被细胞膜或膜蛋白,构建细胞膜仿生体系(图8)。与以合成材料为主体的纳米载体相比,仿生纳米载体不仅在表面呈现出更接近机体自有细胞的膜蛋白和糖基图谱,而且在血流动力学行为、免疫逃逸和跨屏障转运方式上也更接近生理状态。纳米药物能否有效穿透BBB是治疗IS等中枢神经系统疾病的前提。以脂质体、聚合物纳米粒或无机纳米颗粒等合成材料为基础的传统纳米载体,即便通过常规的PEG化或简单配体修饰,也多依赖被动渗透或有限的受体介导转运,往往难以在兼顾安全性的前提下实现高效跨越BBB和显著的脑靶向富集。仿生纳米载体与传统载体的区别在于其载体本身源自或重构了细胞外囊泡、细胞膜等生物界面结构,天然携带多种膜蛋白、糖基和黏附分子,能够部分模拟机体自身细胞跨BBB的识别与转运路径。正因如此,仿生纳米载体通常兼具较好的生物相容性、增强的BBB穿透能力和提高病灶局部药物浓度的优势,近年来在IS治疗领域受到广泛关注。

3.4.1 仿生纳米载体材料 仿生纳米载体主要包括基于细胞的递送系统、细胞外囊泡、细胞膜包被的纳米载体以及基于其他细胞结构的纳米载体^[79]。与其他合成纳米材料相比,仿生纳米载体通常具备更好的生物相容性、优异的靶向能力、低免疫原性/毒性以及良好的体内可降解性^[80]。其中,细胞外囊泡作为内源性递送系统,能携带特定生物信息,在血液中稳定性高,并可保护有效载荷免遭免疫系统的影响。细胞膜包被的纳米载体可以用作基质整合一个或多个有效载荷。可以根据所需的应用选择特定的源细胞,如红细胞、血小板、原代免疫细胞等,

表2 无机与仿生纳米载体在缺血性脑卒中治疗中的部分代表性研究

Table 2 Overview of representative studies on inorganic and bioinspired nanocarriers in ischemic stroke therapy

纳米材料 Nanomaterial	模型 Model	实验设计与处理 Experimental design & treatment	结果 Results	参考文献 Reference
Bimetallic phenolic network nanoparticles (Sr ²⁺ /Mn ²⁺ @Rh)	Rat t-MCAO; <i>in vitro</i> oxygen-glucose deprivation/reperfusion (OGD/R) model	Intravenous injection of multifunctional nanoparticles self-assembled from Mn ²⁺ , Sr ²⁺ , and Rh (rutin hydrate)	Exhibited good dispersibility; <i>in vitro</i> , effectively crossed the blood-brain barrier (BBB), scavenged ROS, prevented neuronal death, modulated microglial polarization, and promoted angiogenesis; <i>in vivo</i> , markedly reversed brain tissue damage and neurological deficits and reduced cellular inflammation and apoptosis	[76]
Zinc sulfide nanoparticles (ZnS NPs)	<i>In vitro</i> cellular OGD/R; rat cerebral ischemia/reperfusion injury	ZnS NPs used as a sustained-release H ₂ S bio-reactor; administered intravenously to evaluate neuroprotection	At the cellular level, reduced oxidative damage, promoted microglial polarization toward the M2 phenotype, and decreased inflammatory factors and neuronal apoptosis; <i>in vivo</i> , significantly reduced infarct size and promoted recovery of motor function in rats	[77]
Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-labeled extracellular vesicles	Rat MCAO ischemic stroke	PEG-based labeling and enrichment of human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles with USPIO, followed by real-time and longitudinal monitoring using MRI	PEG labeling increased MRI contrast by 3.6-fold; enabled successful tracing of the initial <i>in vivo</i> biodistribution of extracellular vesicles, facilitating evaluation of delivery efficiency and therapeutic potential	[89]
Erythrocyte-derived theranostic nanostructure	<i>In vitro</i> thrombus model	Construction of an erythrocyte membrane-derived nanostructure loaded with indocyanine green (ICG) and surface-conjugated with t-PA	Under near-infrared fluorescence imaging, visualized thrombus location while simultaneously dissolving thrombi effectively, enabling integrated imaging and therapy (theranostics)	[86]
Macrophage membrane-biomimetic co-loaded liposomes	<i>In vitro</i> inflamed brain endothelial cell model; rat middle cerebral artery occlusion (MCAO) model	Fabrication of macrophage membrane-coated biomimetic liposomes co-loading ginsenoside Rg3 and Panax notoginseng total saponins; delivered via intranasal administration; systematic evaluation of targeting, pharmacokinetics, and therapeutic efficacy	Showed high affinity to inflamed brain endothelial cells and enhanced BBB penetration; actively targeted ischemic brain regions and accumulated at lesions; after intranasal delivery, significantly increased drug levels in the brain, improved neurological scores, reduced infarct volume, and alleviated brain edema, neuroinflammation, and cellular apoptosis	[87]

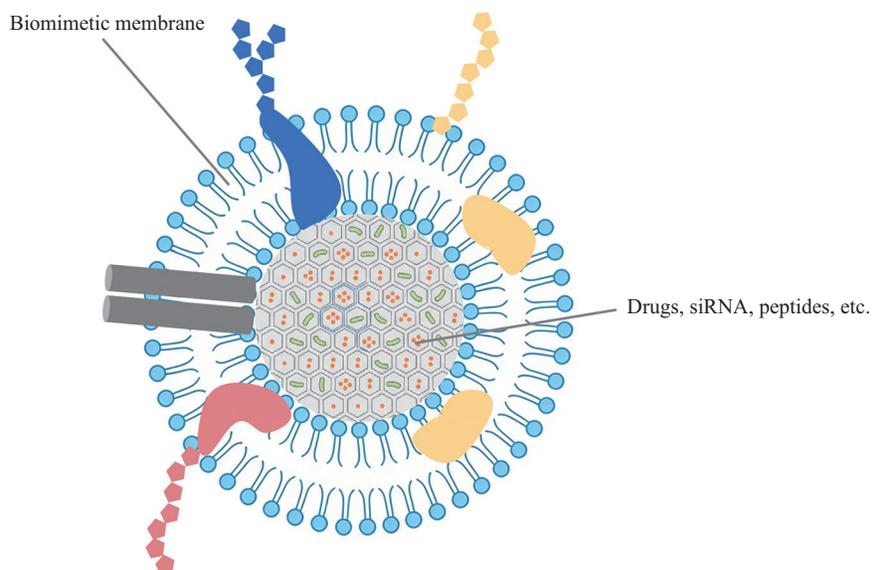


图8 仿生纳米载体的结构模式图

Fig.8 Schematic illustration of the bioinspired nanocarrier

这种仿生涂层使细胞膜包被的纳米载体在体内给药后能够与周围的蛋白质、细胞和其他生物底物进行有效相互作用^[81], 从而决定细胞膜包被的纳米载体的功能。仿生纳米载体的关键参数包括粒径分布以及膜蛋白和糖基组成。细胞外囊泡尤其是外泌体的直径多在约30~150 nm范围内, 既有利于在血液中稳定循环, 也具备穿越包括血脑屏障在内多种生物屏障的潜力^[82]。通过将红细胞、血小板或白细胞膜包被在聚合物或无机纳米核心外层, 可获得整体粒径约80~200 nm、同时具备天然膜蛋白识别功能和合成内核载药能力的仿生纳米载体^[83]。针对缺血性脑卒中, 血细胞膜和单核细胞膜来源的仿生载体依托其对受损内皮、炎症因子及血栓成分的天然黏附和归巢特性, 在动物模型中已被证实能够提高跨血脑屏障效率并在缺血半暗带实现更高的药物富集^[84]。

3.4.2 仿生纳米载体研究进展 仿生纳米载体通过复制细胞膜或细胞外囊泡的表面组分和归巢特性, 主要针对IS中的血栓负荷、炎症微环境以及BBB阻碍等病理难点展开设计。为了在延长rt-PA循环时间的同时降低全身出血风险并减轻再灌注相关的神经元损伤, XU等^[85]设计了一种基于血小板膜的仿生纳米载体, 共载rtPA和神经保护剂(ZL006e)用于IS的治疗。该体系通过血小板膜对血栓的特异黏附实现溶栓药物对血栓部位的主动靶向, 同时利用自体细胞膜伪装延长在血液循环中的停留时间, 并在完成血栓溶解的同时, ZL006e在局部发挥神经保护作用, 从而在实现高效溶栓的同时兼顾脑保护。为了实现血栓的可视化定位与精准溶栓, VANKAYA-LA等^[86]设计了由红细胞衍生囊泡构成的诊疗一体化纳米系统, 其内部封装近红外荧光染料, 表面结合t-PA, 可以帮助进行红外荧光成像, 有助于靶向血栓位置进行溶栓治疗, 研究细节见表2。针对卒中后持续存在的炎症性内皮激活和BBB功能障碍, 刘天舒等^[87]将人参皂苷Rg3和三七总皂苷封装于脂质体内, 并包被巨噬细胞膜, 成功构建了具有脑缺血靶向能力的巨噬细胞膜仿生纳米材料。该载体借助巨噬细胞对炎症内皮的天然亲和性与跨BBB能力, 经鼻给药后, 经鼻给药后可高亲和力结合炎症脑内皮并特异性富集于脑缺血区, 显著增加脑内药物浓度, 提升神经功能评分, 缩小梗死面积, 减轻脑水肿、神经炎症和抑制细胞凋亡, 具体设计与结果见表2。为了更有效地抑制I/R损伤中的过度炎症反应, 王艳云^[88]将

雷帕霉素纳米药物进行单核细胞膜功能化; 研究发现, 单核细胞膜功能化的雷帕霉素纳米药物能主动归巢到损伤部位, 通过抑制炎症反应有效减小I/R损伤大鼠脑梗死面积、减轻内皮细胞损伤, 显著提升神经功能评分。此外, 仿生纳米载体还可以与无机纳米颗粒结合, 构建兼具递送与成像功能的诊疗一体化系统。源自人间充质干细胞(hMSC)的细胞外囊泡(EV)已被应用于缺血性卒中的成像与治疗。为了解决EV治疗中体内分布和递送效率难以实时评估的问题, HELSPER等^[89]将hMSC-EVs用超小超顺磁性氧化铁(USPIO)纳米颗粒标记, 制备USPIO标记EVs, 经静脉注射后可在缺血相关血管区域富集, 并通过磁共振成像(MRI)有效评估血管状态。尽管仿生纳米材料在IS治疗中展现出高效、生物相似度高、毒性低和可分解等优势, 但其制备工艺复杂、成本较高, 仍是未来临床转化需要着力解决的挑战。

3.5 小结

本节从脂质体、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒及仿生纳米载体四个维度, 梳理了纳米材料在缺血性脑卒中治疗中的应用。总的来说, 这些载体均以增强药物穿越血脑屏障能力、提高缺血半暗带局部暴露、优化治疗-毒性平衡为核心目标, 但在材料基础、靶向/响应策略和临床可行性方面各具侧重, 呈现出一定的互补性。表3从纳米载体类型、靶向/响应策略、主要优势、局限性与适用治疗场景等方面进行综合评估。

脂质体纳米载体依托与细胞膜相似的结构和成熟的制剂工艺, 更适合作为现有脑保护药物的剂型优化平台, 通过调控粒径(约50~150 nm)与表面电荷/PEG修饰, 在急性I/R阶段改善药物在缺血区的暴露、降低全身毒性, 其临床转化路径相对清晰, 但在物理化学稳定性、载药量及跨BBB效率方面仍有限。聚合物纳米颗粒则凭借可编程的聚合物骨架和表面修饰能力, 在释放动力学与治疗时间窗匹配方面具有独特优势, 适合针对兴奋性毒性、能量代谢障碍和血管重塑等不同病理环节进行结构-功能协同设计, 但其合成与放大工艺更加复杂, 质量控制与长期安全性评价存在更高门槛。

无机纳米颗粒更突出其物理化学功能性, 如类酶抗氧化活性和内在成像能力, 适合集成ROS清除、炎症调控与影像监测的诊疗一体化方案, 尤其适用于急性/亚急性期氧化应激与炎症风暴的干预。然而,

表3 不同纳米载体在缺血性脑卒中治疗中的比较

Table 3 Comparison of different nanocarriers for ischemic stroke therapy

纳米载体类型 Nanocarrier type	主要靶向或响应策略 Main targeting or responsive strategy	主要优势 Key advantages	主要局限与适用场景 Key limitations & applicable scenarios
Liposomal nano-carriers	Regulate particle size and surface properties to enable passive accumulation in ischemic or reperfusion regions; used to mitigate reperfusion-associated inflammation, cellular injury, and neurological deficits	Generally good biocompatibility and membrane-like structure; can co-load hydrophilic and hydrophobic drugs; may reduce the effective dose and systemic adverse effects of agents such as cyclosporine A and fasudil	Limited active BBB penetration; brain targeting largely depends on altered permeability; suitable as adjunct neuroprotective formulations in the acute/subacute phase on top of thrombolysis or thrombectomy; relatively mature clinical manufacturing foundation
Polymeric nanoparticles	Improve circulation via biodegradable polymer backbones and PEGylation; combine receptor-mediated targeting or peptide ligands to deliver therapeutics against excitotoxicity, energy metabolism impairment, and vascular remodeling	Highly designable structure and functions; enables multi-drug loading and controlled release; facilitates multi-mechanism combination therapy toward specific targets (e.g., NMDA receptors, HIF pathways)	More complex synthesis and modification; scale-up and batch-to-batch consistency can be challenging; suitable for validating integrated intervention strategies in preclinical and early translational stages; moderate clinical translation potential
Inorganic nanocarriers	Leverage physicochemical properties of metals/metal oxides or semiconductors to scavenge ROS, modulate microglial polarization, and promote angiogenesis; can serve as MRI/fluorescence probes for theranostics	Strong antioxidant and imaging capabilities; can achieve multiple functions at relatively low doses; supports monitoring of biodistribution and treatment response	Many materials have limited biodegradability; long-term retention and potential toxicity require careful assessment; currently mainly used in animal studies and early translational research; clinical use constrained by safety considerations
Biomimetic nanocarriers (cell membranes & extracellular vesicles)	Use cell-membrane coating or extracellular vesicles to retain membrane proteins/glycans from platelets, erythrocytes, macrophages, monocytes, and mesenchymal stem cells; exploit natural homing to thrombi, inflamed endothelium, and injured brain tissue plus some BBB-crossing ability for targeted thrombolysis, anti-inflammation, and neuroprotection	High biomimicry and relatively low immunogenicity; strong thrombus/inflammation targeting without extensive synthetic ligands; markedly increases local drug concentration at ischemic lesions; some systems also offer imaging functionality	Complex preparation; substantial source and batch variability; high cost; difficult standardization and scalable manufacturing; best suited for individualized/precision approaches explored in well-equipped research centers and selected populations; predominantly preclinical in the near term

多数无机材料在体内难以完全降解, 潜在的长期蓄积和金属离子释放风险仍是其临床转化的关键障碍。仿生纳米载体则通过复制细胞膜或细胞外囊泡的表面组分和归巢特性, 在生物相容性、免疫逃逸和跨BBB效率方面具备优势, 适用于血栓特异溶栓联合脑保护、炎症内皮靶向和缺血半暗带定向富集等场景。但其高度依赖生物来源原料, 并且制备工艺复杂、各批次间差异大, 目前更多停留在临床前的探索阶段。

4 临床转化挑战与展望

4.1 临床转化挑战

尽管纳米技术在缺血性脑卒中诊疗中展现出良好前景, 但从实验室到临床应用仍面临多层面的转化障碍。除生物安全性、规模化生产和监管审批等共性问题外, 不同类型纳米载体还存在各自突出的短板, 同时缺血性脑卒中本身在发病机制、时间

窗和人群异质性方面的复杂性, 这也增加了转化的不确定性^[90-91]。

对于脂质体和聚合物纳米颗粒, 主要挑战在于工艺放大和质量控制。实验室常用的薄膜水化、纳米沉淀等方法在放大生产时, 容易出现粒径分布、包封率和表面修饰程度的批间差异, 进而影响制剂稳定性和体内分布重现性, 需要建立适用于中枢神经系统用药特点的连续化制备工艺和关键质量属性控制标准。无机纳米载体如金属及其氧化物纳米颗粒, 虽然在活性氧清除和影像学示踪方面具有优势, 但长期蓄积和慢性毒性是阻碍临床转化的核心问题^[92], 目前多数研究仅限于短期动物实验, 缺乏系统的长期生物分布和安全性数据。仿生纳米载体方面, 以细胞膜包被纳米颗粒和细胞外囊泡为代表, 其免疫原性、潜在病原体残留风险、供体来源差异以及伦理审批要求, 均对临床应用构成限制^[93], 同时

如何在保持生物活性的前提下实现膜或囊泡材料的标准化制备和质量可追溯, 仍有待解决^[94]。

从疾病模型角度看, 现有大多数纳米药物研究基于健康年轻啮齿类动物的大脑中动脉阻塞模型, 与真实临床人群在年龄结构、合并心血管代谢共病、卒中亚型和再灌注方式等方面存在明显差异^[95]。动物实验中常用的梗死体积和短期神经功能评分, 与临床实践中更关注的长期功能独立性、复发率及出血转化等结局指标并不完全对应, 这也增加了实验结果向临床疗效外推的不确定性。

因此, 未来纳米药物的临床转化研究, 一方面需要针对不同纳米载体类型开展更有针对性的安全性评价和工艺优化, 另一方面需要在高龄、动脉粥样硬化或糖尿病等合并症背景下建立更贴近临床的缺血性脑卒中动物模型, 将影像学指标与功能结局相结合作为疗效评价终点, 并在设计上充分考虑与静脉溶栓或机械取栓等标准治疗的联合或序贯应用, 以提高纳米材料策略在真实临床环境中的可行性和可推广性。

4.2 展望

基于本综述所梳理的各类纳米治疗策略, IS的纳米医学研究正处于从基础探索向临床转化跨越的关键阶段。未来的发展不应局限于单一材料或技术的突破, 更应依赖于系统性与集成化的创新。首先, 智能化纳米系统的构建将更加紧密地结合对IS复杂病理机制的理解, 能够时序性地响应缺血区域的动态微环境, 实现“溶栓—神经保护—再生修复”的级联治疗。其次, 需更加重视“临床转化友好型”设计理念。开发基于FDA已批准材料的模块化纳米平台, 通过标准化GMP工艺降低生产成本; 建立标准化大动物模型, 系统评估纳米颗粒的免疫原性与长期神经毒性, 为临床研究提供坚实的数据支持。最后, 材料科学、药学、神经病学与人工智能等学科的融合, 可推动精准化纳米医学的发展, 从而构建更高效、更安全的卒中治疗体系。

参考文献 (References)

- [1] HATHIDARA M Y, SAINI V, MALIK A M. Stroke in the young: a global update [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(11): 91.
- [2] ESENWA C, GUTIERREZ J. Secondary stroke prevention: challenges and solutions [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2015, 11: 437-50.
- [3] GUZIK A, BUSHNELL C. Stroke epidemiology and risk factor management [J]. *Continuum*, 2017, 23(1, Cerebrovascular Disease): 15-39.
- [4] GBD 2019 STROKE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [5] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [6] MARTIN-SCHILD S, ALBRIGHT K C, HALLEVI H, et al. Does study enrollment delay treatment with intravenous thrombolytics for acute ischemic stroke [J]? *Stroke*, 2009, 40(2): 663.
- [7] GREENE C, CAMPBELL M. Tight junction modulation of the blood brain barrier: CNS delivery of small molecules [J]. *Tissue barriers*, 2016, 4(1): e1138017.
- [8] STINEAR C M, LANG C E, ZEILER S, et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 348-60.
- [9] ZHANG W, WANG W, YU D X, et al. Application of nanodiagnosics and nanotherapy to CNS diseases [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(18): 2341-71.
- [10] YANG C, HAWKINS K E, DOR S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 316(2): C135-C53.
- [11] DONG X, GAO J, SU Y, et al. Nanomedicine for ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7600.
- [12] LI Y X, WANG H B, JIN J B, et al. Advances in the research of nano delivery systems in ischemic stroke [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 984424.
- [13] LI C, SUN T, JIANG C. Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1767-88.
- [14] JIANG C, ZHOU Y, CHEN R, et al. Nanomaterial-based drug delivery systems for ischemic stroke [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(12): 2669.
- [15] LIU Z, XIA Q, MA D, et al. Biomimetic nanoparticles in ischemic stroke therapy [J]. *Discov Nano*, 2023, 18(1): 40.
- [16] ZHANG J, CHEN Z, CHEN Q. Advanced nano-drug delivery systems in the treatment of ischemic stroke [J]. *Molecules*, 2024, 29(8): 1848.
- [17] MEI T, KIM A, VONG L B, et al. Encapsulation of tissue plasminogen activator in pH-sensitive self-assembled antioxidant nanoparticles for ischemic stroke treatment-synergistic effect of thrombolysis and antioxidant [J]. *Biomaterials*, 2019, 215: 119209.
- [18] ARUL M R, ALAHMADI I, TURRO D G, et al. Fluorescent liposomal nanocarriers for targeted drug delivery in ischemic stroke therapy [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(24): 7856-66.
- [19] SO P W, EKONOMOU A, GALLEY K, et al. Intraperitoneal delivery of acetate-encapsulated liposomal nanoparticles for neuroprotection of the penumbra in a rat model of ischemic stroke [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 1979-91.
- [20] ZHAO Y, JIANG Y, LÜ W, et al. Dual targeted nanocarrier for brain ischemic stroke treatment [J]. *J Control Release*, 2016, 233: 64-71.
- [21] JOSE S, SOWMYA S, CINU T A, et al. Surface modified PLGA

- nanoparticles for brain targeting of Bacoside-A [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2014, 63: 29-35.
- [22] HE L, HUANG G, LIU H, et al. Highly bioactive zeolitic imidazolate framework-8-capped nanotherapeutics for efficient reversal of reperfusion-induced injury in ischemic stroke [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(12): eaay9751.
- [23] DONG X, GAO J, ZHANG C Y, et al. Neutrophil membrane-derived nanovesicles alleviate inflammation to protect mouse brain injury from ischemic stroke [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1272-83.
- [24] SHABANI L, ABBASI M, AZARNEW Z, et al. Neuro-nanotechnology: diagnostic and therapeutic nano-based strategies in applied neuroscience [J]. *Biomed Eng Online*, 2023, 22(1): 1.
- [25] KARASZEWSKI B, WARDLAW J M, MARSHALL I, et al. Early brain temperature elevation and anaerobic metabolism in human acute ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 955-64.
- [26] LEW N A, MATZ P, CHAN P H. Free radical pathways in CNS injury [J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(10): 871-90.
- [27] GRISOY-OZDEMIR Y, BOLAY H, SARIBAS O, et al. Role of endothelial nitric oxide generation and peroxynitrite formation in reperfusion injury after focal cerebral ischemia [J]. *Stroke*, 2000, 31(8): 1974-81.
- [28] ROTHMAN S M, OLNEY J W. Glutamate and the pathophysiology of hypoxic: ischemic brain damage [J]. *Ann Neurol*, 1986, 19(2): 105-11.
- [29] ZHANG Q, HUANG S, LIU X, et al. Innovations in breaking barriers: liposomes as near-perfect drug carriers in ischemic stroke therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 3715-35.
- [30] GASC N S, SOBRADO M, RODA J M, et al. Excitotoxicity and focal cerebral ischemia induce truncation of the NR2A and NR2B subunits of the NMDA receptor and cleavage of the scaffolding protein PSD-95 [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(1): 99-114.
- [31] BESANCON E, GUO S, LOK J, et al. Beyond NMDA and AMPA glutamate receptors: emerging mechanisms for ionic imbalance and cell death in stroke [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(5): 268-75.
- [32] SIES H, JONES D P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(7): 363-83.
- [33] WANG A, ZHANG X, LI S, et al. Oxidative lipoprotein markers predict poor functional outcome in patients with minor stroke or transient ischaemic attack [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(8): 1082-90.
- [34] LIU P K, ROBERTSON C S, VALADKA A. The association between neuronal nitric oxide synthase and neuronal sensitivity in the brain after brain injury [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 962: 226-41.
- [35] BAYIR H, KAGAN V E, CLARK R S, et al. Neuronal NOS-mediated nitration and inactivation of manganese superoxide dismutase in brain after experimental and human brain injury [J]. *J Neurochem*, 2007, 101(1): 168-81.
- [36] JIAO H, WANG Z, LIU Y, et al. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 44(2): 130-9.
- [37] DHAPOLA R, MEDHI B, HARIKRISHNAREDDY D. Insight into the pathophysiological advances and molecular mechanisms underlying cerebral stroke: current status [J]. *Mol Biol Rep*, 2024, 51(1): 649.
- [38] RANSOHOFF R M, PERRY V H. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 119-45.
- [39] YENARI M A, KAUPPINEN T M, SWANSON R A. Microglial activation in stroke: therapeutic targets [J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 378-91.
- [40] DUAN J, GAO S, TU S, et al. Pathophysiology and therapeutic potential of NADPH oxidases in ischemic stroke-induced oxidative stress [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6631805.
- [41] CHEN S, SHAO L, MA L. Cerebral edema formation after stroke: emphasis on blood-brain barrier and the lymphatic drainage system of the brain [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 716825.
- [42] OLLER-SALVIA B, SNCHEZ-NAVARRO M, GIRALT E, et al. Blood-brain barrier shuttle peptides: an emerging paradigm for brain delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(17): 4690-707.
- [43] ZHANG D, WEI Y, CHEN K, et al. Biocompatible reactive oxygen species (ROS)-responsive nanoparticles as superior drug delivery vehicles [J]. *Adv Healthc Mater*, 2015, 4(1): 69-76.
- [44] HU C M, FANG R H, WANG K C, et al. Nanoparticle bio-interfacing by platelet membrane cloaking [J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 118-21.
- [45] BRIENS A, BARDOU I, LEBAS H, et al. Astrocytes regulate the balance between plasminogen activation and plasmin clearance via cell-surface actin [J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17001.
- [46] ADEOYE O, HORNING R, KHATRI P, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator use for ischemic stroke in the United States: a doubling of treatment rates over the course of 5 years [J]. *Stroke*, 2011, 42(7): 1952-5.
- [47] SABAT M, BRUGALETTA S. Thrombectomy and stroke: guilty or innocent bystander [J]? *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(14): 1597-9.
- [48] CHA S J, KIM K. Effects of the edaravone, a drug approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, on mitochondrial function and neuroprotection [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(2): 195.
- [49] CHAMORRO Á, DIRNAGL U, URRRA X, et al. Neuroprotection in acute stroke: targeting excitotoxicity, oxidative and nitrosative stress, and inflammation [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(8): 869-81.
- [50] AFZAL O, ALTAMIMI A S A, NADEEM M S, et al. Nanoparticles in drug delivery: from history to therapeutic applications [J]. *Nanomaterials*, 2022, 12(24): 4494.
- [51] KIM K S, KHANG G, LEE D. Application of nanomedicine in cardiovascular diseases and stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2011, 17(18): 1825-33.
- [52] MOHAPATRA P, GOPIKRISHNAN M, DOSS C G, et al. How precise are nanomedicines in overcoming the blood-brain barrier? A comprehensive review of the literature [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 2441-67.
- [53] O'COLLINS V E, MACLEOD M R, DONNAN G A, et al. 1,026 experimental treatments in acute stroke [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(3): 467-77.
- [54] CAI X D, DRUMMOND C J, ZHAI J L, et al. Lipid nanoparticles: versatile drug delivery vehicles for traversing the blood

- brain barrier to treat brain cancer [J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34(41): 2404234.
- [55] HOU Z, BRENNER J S. Developing targeted antioxidant nanomedicines for ischemic penumbra: novel strategies in treating brain ischemia-reperfusion injury [J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103185.
- [56] 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 Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 677.
- [57] KELLY P J, MORROW J D, NING M, et al. Oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 in acute ischemic stroke: the biomarker evaluation for antioxidant therapies in stroke (BEAT-Stroke) study [J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 100-4.
- [58] LU Y, LI C, CHEN Q, et al. Microthrombus-targeting micelles for neurovascular remodeling and enhanced microcirculatory perfusion in acute ischemic stroke [J]. *Adv Mater*, 2019, 31(21): e1808361.
- [59] FUKUTA T, ASAI T, SATO A, et al. Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by intravenous administration of liposomal fasudil [J]. *Int J Pharm*, 2016, 506(1/2): 129-37.
- [60] ISHII T, ASAI T, OYAMA D, et al. Treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury with PEGylated liposomes encapsulating FK506 [J]. *FASEB J*, 2013, 27(4): 1362-70.
- [61] PARTOAZAR A, NASOOHI S, REZAYAT S M, et al. Nanoliposome containing cyclosporine A reduced neuroinflammation responses and improved neurological activities in cerebral ischemia/reperfusion in rat [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(2): 185-93.
- [62] SHARMA A, SHAMBHWANI D, PANDEY S, et al. Advances in lung cancer treatment using nanomedicines [J]. *ACS Omega*, 2023, 8(1): 10-41.
- [63] BEACH M A, NAYANATHARA U, GAO Y, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery [J]. *Chem Rev*, 2024, 124(9): 5505-616.
- [64] MOIN A, RIZVI S M D, HUSSAIN T, et al. Current status of brain tumor in the kingdom of Saudi Arabia and application of nanobiotechnology for its treatment: a comprehensive review [J]. *Life*, 2021, 11(5): 421.
- [65] MAKADIA H K, SIEGEL S J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier [J]. *Polymers*, 2011, 3(3): 1377-97.
- [66] CAI Q, WANG L, DENG G, et al. Systemic delivery to central nervous system by engineered PLGA nanoparticles [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(2): 749-64.
- [67] WU F, ZHANG Z, MA S, et al. Microenvironment-responsive nanosystems for ischemic stroke therapy [J]. *Theranostics*, 2024, 14(14): 5571-95.
- [68] LV W, XU J, WANG X, et al. Bioengineered boronic ester modified dextran polymer nanoparticles as reactive oxygen species responsive nanocarrier for ischemic stroke treatment [J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5417-26.
- [69] HAN Y, ZHOU S, XIANG H, et al. A brain-targeting dl-3-n-butylphthalide prodrug to treat ischemic stroke [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 290: 117474.
- [70] DENG L, ZHANG F, WU Y, et al. RGD-modified nanocarrier-mediated targeted delivery of HIF-1 α -AA plasmid DNA to cerebrovascular endothelial cells for ischemic stroke treatment [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2019, 5(11): 6254-64.
- [71] SAHIN A, YOYEN-ERMIS D, CABAN-TOKTAS S, et al. Evaluation of brain-targeted chitosan nanoparticles through blood-brain barrier cerebral microvessel endothelial cells [J]. *J Microencapsul*, 2017, 34(7): 659-66.
- [72] BAYDA S, HADLA M, PALAZZOLO S, et al. Inorganic nanoparticles for cancer therapy: a transition from lab to clinic [J]. *Curr Med Chem*, 2018, 25(34): 4269-303.
- [73] BHARTI S, KAUR G, JAIN S, et al. Characteristics and mechanism associated with drug conjugated inorganic nanoparticles [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(8): 813-29.
- [74] ZENYCH A, FOURNIER L, CHAUVIERRE C. Nanomedicine progress in thrombolytic therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120297.
- [75] CHEN Y, CONG H, SHEN Y, et al. Biomedical application of manganese dioxide nanomaterials [J]. *Nanotechnology*, 2020, 31(20): 202001.
- [76] CHEN S, ZHANG L, YUE Y, et al. Bimetallic phenolic network nanoparticles mitigate ischemic stroke by alleviating neuroinflammation and promoting vascular normalization [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2025, 256(Pt 2): 115065.
- [77] LI G, ZHANG R, CHEN K, et al. Zinc sulfide nanoparticles serve as gas slow-release bioreactors for H₂S therapy of ischemic stroke [J]. *Biomaterials*, 2025, 315: 122912.
- [78] 牛学刚, 林元相, 康德智. 载羧基锰的介孔二氧化钛靶向递药系统治疗缺血性脑卒中的研究[C]//第十八届中国医师协会神经外科医师年会, 福建厦门, 2024.
- [79] MENDANHA D, VIEIRA DE CASTRO J, FERREIRA H, et al. Biomimetic and cell-based nanocarriers: new strategies for brain tumor targeting [J]. *J Control Release*, 2021, 337: 482-93.
- [80] LI A, ZHAO J, FU J, et al. Recent advances of biomimetic nanosystems in the diagnosis and treatment of tumor [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16(2): 161-74.
- [81] FANG R H, GAO W, ZHANG L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48.
- [82] DU S, GUAN Y, XIE A, et al. Extracellular vesicles: a rising star for therapeutics and drug delivery [J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 231.
- [83] LI Y J, WU J Y, LIU J, et al. From blood to brain: blood cell-based biomimetic drug delivery systems [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1214-25.
- [84] LÜ W, LIU Y, LI S, et al. Nano drug delivery system based on natural cells and derivatives for ischemic stroke treatment [J]. *Chin Med J*, 2025, 138(16): 1945-60.
- [85] XU J, WANG X, YIN H, et al. Sequentially site-specific delivery of thrombolytics and neuroprotectant for enhanced treatment of ischemic stroke [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(8): 8577-88.
- [86] VANKAYALA R, CORBER S R, MAC J T, et al. Erythrocyte-derived nanoparticles as a theranostic agent for near-infrared fluorescence imaging and thrombolysis of blood clots [J]. *Macromol Biosci*, 2018, 18(4): e1700379.
- [87] 刘天舒. 巨噬细胞膜仿生共载人参皂苷Rg₃和三七总皂苷脂质体鼻脑转运靶向治疗缺血性脑卒中[D]. 吉林: 吉林大学, 2024.
- [88] 王艳云. 单核细胞膜功能化雷帕霉素纳米药物治疗脑缺血再灌注损伤的研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2021.

- [89] HELSPER S, YUAN X, JESKE R, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-labeled extracellular vesicles for magnetic resonance imaging of ischemic stroke [J]. *ACS Appl Nano Mater*, 2024, 7(20): 24160-71.
- [90] ĐORĐEVIĆ S, GONZALEZ M M, CONEJOS-S NCHEZ I, et al. Current hurdles to the translation of nanomedicines from bench to the clinic [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, 12(3): 500-25.
- [91] METSELAAR J M, LAMMERS T. Challenges in nanomedicine clinical translation [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(3): 721-5.
- [92] XU K, LIU Y, CHEN C. Future prospects in clinical translation of inorganic nanoparticles [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(11): 5082-4.
- [93] SUSHNITHA M, EVANGELOPOULOS M, TASCOTTI E, et al. Cell membrane-based biomimetic nanoparticles and the immune system: immunomodulatory interactions to therapeutic applications [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 627.
- [94] LIU Y, LUO J, CHEN X, et al. Cell membrane coating technology: a promising strategy for biomedical applications [J]. *Nano-micro Lett*, 2019, 11(1): 100.
- [95] MATUR A V, CANDELARIO-JALIL E, PAUL S, et al. Translating animal models of ischemic stroke to the human condition [J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(6): 842-53.