

血脑屏障与帕金森病的研究进展

郝梦蝶 郑伊桐 张利杰 杨新玲

【中图分类号】 R742.5 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)03-0325-04
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.03.021

血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)可保护大脑免受血液传播的毒素、蛋白质和细胞的侵害,这对于大脑维持正常功能至关重要。帕金森病(Parkinson's disease, PD)是最常见的神经退行性疾病之一。目前有研究证实 PD 中存在 BBB 破坏,但其机制尚不明确;同时,通过 BBB 向大脑输送药物是 PD 治疗上的一大难题。因此,探索更有效地能通过 BBB 的给药方式是当前亟需解决的课题。故本研究围绕血脑屏障的结构、PD 中 BBB 破坏的机制及跨越 BBB 的 PD 新疗法这 3 个方面进行综述。

1 概述

BBB 是指脑毛细血管壁与神经胶质细胞形成的血浆与脑细胞之间的屏障和由脉络丛形成的血浆和脑脊液之间的屏障,这些屏障能够阻止某些物质(多半是有害的)由血液进入脑组织。BBB 不是 1 个单一的物理实体,而是内皮细胞所具有的一系列生理特性的组合功能^[1],其基本结构包括内皮细胞、星形细胞、尾足细胞和周细胞,这些结构在维持 BBB 的完整性方面起着重要作用^[2]。完整正常的 BBB 可使脑组织少受甚至不受循环血液中有毒物质的损害,从而保持脑组织内环境的基本稳定,对维持中枢神经系统正常生理状态具有重要的生物学意义。但某些化学介质^[3]{白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL1 β)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF α)、趋化因子配体 2 [Chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2]、趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 1 [chemokine (C-X-C motif) ligand 1, CXCL1]} 以及其他因素如年龄、性别、微小 RNA (MicroRNA, miRNA)、温度、麻醉剂和体育锻炼等可能会导致 BBB 完整性和功能的破坏^[4],而 BBB 的破坏正是许多中枢神经系统疾病的驱动因素^[5]。血脑屏障功能障碍使有毒成分和免疫细胞进入脑实质,可导致广泛的神经系统疾病包括创伤性脑损伤^[6]、多发性硬化、癫痫^[7]、脑肿瘤^[8]等疾病。最近的研究报道表明, BBB 破坏也可引起离子失调、水肿和神经炎症,从而导致神经元功能障碍、颅内压升高和神经元变性,与 PD、阿尔茨海默病等神经退行性疾病有关。神经影像学研究已经证明,神经退行性疾病的早期存在血脑屏障功能障碍^[9-11],并通过尸检组织分析也证实了这一点^[12]。PD

是最常见的神经退行性疾病之一,目前已有研究表明 PD 中存在血脑屏障的破坏^[13]。

2 PD 中 BBB 障碍的发病机制

帕金森病是一种常见的神经退行性病变,其主要病理特征是黑质多巴胺能神经元及其他含色素的神经元大量变性丢失。由于 BBB 在维持大脑稳态方面起着关键作用,因此越来越多研究认为 BBB 正常功能的紊乱是 PD 潜在的发病机制之一^[13-15]。尽管有关于 PD 中 BBB 破坏的强有力的实验和临床证据,但其潜在机制尚不清楚,可能与以下原因有关。

2.1 神经炎症

有研究表明,与神经炎症相关的 PD 患者的血管异常伴有纹状体及中脑的 BBB 渗漏^[16];同时,活化的内皮细胞产生促炎细胞因子(即 IL1 β , IL6, TNF α)、趋化因子(CCL2, CXCL1)和粘附分子[细胞间粘附分子 1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM1)、血管细胞粘附分子 1 (Vascular cell adhesion molecule-1, VCAM1)、选择素]参与内皮细胞功能障碍^[3],从而导致 BBB 功能障碍。在一项动物模型实验中实验人员给予大鼠单侧纹状体中注射 6-羟基多巴胺(6-Hydroxydopamine, 6-OHDA)10 d 后观察到大鼠异硫氰酸荧光素(Fluorescein isothiocyanate, FITC)标记的白蛋白泄露增多,小胶质细胞明显激活,DA 神经元减少^[17]。此外,与野生型小鼠比较, TNF α 敲除小鼠中 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-Methyl-4-phenyl-1,2,5,6-Tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 BBB 渗漏减少^[18]。这些证据表明 PD 的 BBB 功能障碍可能与神经炎症有关。

2.2 血脑屏障通透性增加

BBB 通透性变化可能是细胞间紧密连接(Tight junction, TJ)蛋白表达减少和定位紊乱的结果^[19]。TJ 蛋白的降解增加了 BBB 的通透性,使脑血管源性水肿,神经毒性碎片、细胞和微生物病原体从血液渗透到脑组织,从而导致了神经元的损伤^[20], TJ 蛋白表达减少是 BBB 屏障功能障碍的潜在机制之一^[21]。有研究发现,在 PD 中也存在鞘脂代谢的改变,且这种改变与神经炎症有关,可能会增加血脑屏障通透性,使大脑容易受到外周髓系和淋巴细胞、抗体和促炎细胞因子的浸润^[22]。此外,脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)是一种存在于革兰氏阴性菌外膜中的强免疫原性颗粒,其已被证明参与 PD 的发病^[23];同时有研究表明 LPS 能够在神经退行性疾病过程中诱导 BBB 通透性增加^[24]。

2.3 脑毛细血管渗漏

PD 患者脑组织的尸检分析显示血管周围纤维蛋白原或

基金项目:国家自然科学基金项目(编号为 82160232)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学附属第二医院神经内科[郝梦蝶 张利杰 杨新玲(通讯作者)];新疆医科大学附属第一医院神经外科(郑伊桐)

纤维蛋白沉积, IgG 和含铁血黄素出现在纹状体中, 这表明 BBB 破裂。进一步的影像学研究发现, PD 患者基底神经节的 BBB 渗漏增加^[25]。脑脊液中白蛋白水平与血清白蛋白水平的比例称为白蛋白商 (Albumin quotient, Qalb), 经常被用作 BBB 分解的量度^[26]。有研究报道称, 与对照组比较, 早期 PD 患者的 Qalb 升高以及脑脊液与血清 IgG 比值升高^[27-28], 并且在 PD 患者中检测到红细胞外渗到纹状体中, 外渗红细胞可能促进人类 α -突触核蛋白病的发展^[16]。

2.4 周细胞和内皮细胞变性

周细胞及内皮细胞变性会导致神经毒性血液衍生产物、细胞和病原体进入大脑, 并且与炎症和免疫反应有关, 这可以引发神经变性的多种途径^[12]。有研究表明, 血管生成和 BBB 泄漏可能都是由活化的周细胞所介导的, 同时 α -突触核蛋白 (α -Synuclein, α -Syn) 诱导的 BBB 完整性失调也取决于体内的周细胞^[29]。因此, 解决周细胞功能障碍可以为 PD 中神经血管单元的治疗提供新途径。在 PD 患者的脑组织中也报道了内皮细胞厚度、长度和密度的减少在内的内皮细胞变性^[30]。Pediaditakis 等^[31]人为探索介导 PD 血脑屏障中内皮细胞障碍的机制开发了一种代表大脑黑质区域的人脑芯片可重建血管-神经元界面, 对来自黑质脑芯片的 BBB 内皮的转录组分析显示, α -Syn 原纤维改变了与 PD 相关的不同生物学过程相关的基因表达, 其中包括自噬、氧化应激、线粒体功能和炎症。

2.5 异常血管生成

在 PD 的黑质、蓝斑和壳核中发现了异常的血管生成, 异常血管生成会导致未成熟脉管系统和松散的细胞间连接处的产生^[32], 这可能会导致更多的多巴胺能神经元的丢失。一项横断面研究发现, 异常血管生成可能在 PD 发病机制中发挥着重要作用, 不仅与 BBB 功能障碍有关, 还可能导致多巴胺抵抗症状例如姿势不稳定和步态困难^[28]。

3 跨越 BBB 的 PD 新疗法

目前 PD 的治疗方法一般是通过多巴胺前体、多巴胺代谢抑制剂和活化的多巴胺激动剂等药物来缓解症状, 但它们并不能阻止持续的多巴胺能神经元损伤, 其中关键因素就是穿过 BBB 的药物运输效率差^[33], BBB 可有效阻止大量治疗药物向大脑的输送^[12]。因此, 寻找可跨越 BBB 且安全有效的治疗方法是目前急需解决的课题。

3.1 受体介导的细胞转运 (Receptor-mediated transcytosis, RMT)

小的水溶性分子可以简单地通过 BBB 的紧密连接扩散, 而对于大分子物质来说很困难, 而 RMT 系统是 BBB 流入机制之一^[34], 可以使许多大分子化合物通过 BBB 进入大脑, 是实现选择性和有效的药物通过 BBB 进入大脑很好的途径^[35]。在过去的二十年中研究人员一直在寻求利用受体介导的经细胞通路来促进药物递送到大脑中, 特别是转铁蛋白受体 (Transferrin receptor, TfR) 介导的转红细胞增多症通路^[36], 其一直是探索促进中枢神经系统药物递送可能性的有吸引力的系统。尽管 RMT 在动物模型体内实验中被证明是有效的, 但在许多情况下 RMT 在血脑屏障的递送效

果相对较低, 仍需要探索更有效地能通过 BBB 的给药方式。目前就有研究将 RMT 与纳米技术相结合, 是跨越复杂的 BBB 可能手段^[37]。

3.2 细胞外囊泡 (Extracellular vesicles, EVs)

有研究表明, EVs 有作为 PD 的纳米治疗药物的潜力^[38-39], 由于 EV 可携带广泛的生物活性分子, 并且能够穿过 BBB。在目前研究中已经可以在 PD 患者中的脑脊液、血浆、血清、唾液和尿液中分离出 EV 和 EV 相关 α -Syn^[40]。其中外泌体是由真核细胞产生的细胞外囊泡, 可作为药物载体, 目前引起了广泛关注^[33, 41]。MengKe 等^[42]人发现血液中的外泌体具有天然的大脑靶向能力, 可以作为靶向治疗 PD 和其他中枢神经系统疾病的药物递送平台, 在其 PD 小鼠模型中多巴胺负荷的血液外泌体对 PD 有更好的治疗效果, 而且相对于静脉给药有更低的全身毒性。因此, 基于 EVs 的创新疗法需要进一步的研究及开发。

3.3 聚焦超声 (Focused ultrasound, FUS)

聚焦超声的出现为探索 PD 安全有效的疗法提供了新的机会。目前 FUS 已应用于神经退行性疾病中皮质区域的瞬时 BBB 开放^[43]。在最近一项 I 期临床实验中实验人员招募了 5 例 PD 伴认知功能障碍患者进行 2 次间隔 2~3 周的核磁共振引导下聚焦超声 (MR-guided focused ultrasound, MRgFUS) 联合静脉微泡给药治疗后发现, BBB 可以在 PD 伴认知功能障碍患者中安全、重复和暂时地在右侧顶枕-颞叶皮层中打开, 且在研究期间没有严重的不良事件如出血或水肿, 在随访时的认知功能测试中任何评估的领域都没有损伤, 在第 2 次治疗后 3~4 周蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 测试, 短期和长期视觉记忆以及执行 (Stroop 测试) 和视觉空间功能均有所改善^[44]。此试验纳入患者少, 随访时间短, 但实验结果具有积极性, 可扩大样本量进一步研究。

3.4 纳米技术

PD 的早期治疗是有效的, 然而为了使药物通过 BBB 达到治疗水平可能需要更大的剂量, 但长期大剂量用药通常会导致有害的副作用。使用更小剂量且更具选择性的药物输送到大脑的策略, 同时跨越复杂的 BBB, 对于确保治疗效果和减少或避免不良结果是非常可取的, 纳米技术则是一种有前途的神经保护药物递送方法^[45]。纳米颗粒 (Nanoparticle, NP) 是药物载体的良好选择, 因其表面积与体积比大, 因此有更快的药物释放速率和更高的生物利用度^[46]。目前 NP 技术被定位为疾病治疗的最前沿方法^[47]。为了测试基于前沿 NP 技术的神经治疗潜力, Victoria 等^[48]人在 6-OHDA PD 小鼠模型中装载携带多巴胺的白蛋白/聚 D, L-乳酸-共乙醇酸 (Poly D, L-lactic-co-glycolic acid, PLGA) 纳米系统, 观察实验小鼠的行为改变; 实验结果表明与未经治疗的 6-OHDA 病变组和用大量 L-DOPA 治疗的动物比较, 白蛋白/PLGA 纳米系统携带的多巴胺即使在最低剂量下也会使症状得到显著改善。在另一项研究中 Xiong 等^[49]人利用含有脑靶向配体乳铁蛋白 (Lactoferrin, Lf) 并负载芍药苷 (Paeoniflorin, Pae) 的黑磷纳米片 (Black phosphorus nanosheets, BP) 获得 Lf-BP-Pae 颗粒, 这些颗粒可穿越 BBB 并有较明显

的抗帕金森病疗效,且有良好的生物安全性,是值得期待的 PD 临床治疗选择。

3.5 脂质体传递系统

脂质体具有独特的自封闭结构,可以在其水核中诱捕亲水性试剂,在脂膜中诱捕疏水分子。脂质体传递系统已被证明是神经保护小分子的理想载体,可被用于传递疏水小分子,例如目前临床上应用例如多巴胺及其衍生物等药物,在临床实践中具有巨大的潜力^[50]。Kahana 等^[51]人在小鼠腹腔内注射负载多巴胺剂量为 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的淀粉样蛋白前体蛋白靶向脂质体,导致苯丙胺处理的小鼠纹状体中的多巴胺水平在 5 min 内显着增高,且在给药后可持续至少 3 h,这表明多巴胺从递送系统中释放缓慢;同时研究表明该新型药物输送系统可通过血脑屏障以最小有效剂量输送化合物,且不会在周围神经系统中积累。

4 结束语

BBB 作为血液与脑之间的重要结构,其功能与结构完整性的破坏可能与 PD 的发生、发展密切相关。PD 中 BBB 障碍机制尚不明确,可能涉及神经炎症、BBB 通透性改变、脑毛细血管渗漏、周细胞和内皮细胞变性、异常血管生成等多方面因素。更值得关注的是,BBB 应被视为 1 个重要的治疗机会,与其他方法相结合,可能是预防、阻止并最终逆转 PD 进展过程的新突破口。

参 考 文 献

- [1] Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, et al. The blood-brain barrier in health and disease: important unanswered questions[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(4): e20190062.
- [2] Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, et al. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1223-1234.
- [3] Pajares M, I Rojo A, Manda G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications[J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1687.
- [4] Zhao Y, Gan L, Ren L, et al. Factors influencing the blood-brain barrier permeability [J]. *Brain Res*, 2022, 1788 (29): 147937.
- [5] Segura CB, Mata MP, Hernández LA, et al. Blood-brain barrier disruption: a common driver of central nervous system diseases[J]. *Neuroscientist*, 2022, 28(3): 222-237.
- [6] Cash A, Theus MH. Mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (9): 3344.
- [7] Dong X, Gao J, Zhang CY, et al. Neutrophil membrane-derived nanovesicles alleviate inflammation to protect mouse brain injury from ischemic stroke[J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (2): 1272-1283.
- [8] Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases[J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 26-41.
- [9] Montagne A, Barnes SR, Sweeney MD, et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus[J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 296-302.
- [10] Barnes SR, Ng TS, Santa-Maria N, et al. ROCKETSHIP: a flexible and modular software tool for the planning, processing and analysis of dynamic MRI studies[J]. *BMC Med Imaging*, 2015, 15(1): 19.
- [11] Barnes SR, Ng TS, Montagne A, et al. Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low ktrans blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2016, 75(5): 1967-1977.
- [12] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [13] Al-Bachari S, Naish JH, Parker GJM, et al. Blood-brain barrier leakage is increased in Parkinson's disease [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 593026.
- [14] Han L, Jiang C. Evolution of blood-brain barrier in brain diseases and related systemic nanoscale brain-targeting drug delivery strategies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(8): 2306-2325.
- [15] Ruan Z, Zhang D, Huang R, et al. Microglial activation damages dopaminergic neurons through MMP-2/-9-mediated increase of blood-brain barrier permeability in a Parkinson's disease mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2793.
- [16] Gray MT, Woulfe JM. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 747-750.
- [17] Carvey PM, Zhao CH, Hendey B, et al. 6-Hydroxydopamine-induced alterations in blood-brain barrier permeability[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(5): 1158-1168.
- [18] Zhao C, Ling Z, Newman MB, et al. TNF-alpha knockout and minocycline treatment attenuates blood-brain barrier leakage in MPTP-treated mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(1): 36-46.
- [19] Costea L, Mészáros Á, Bauer H, et al. The blood-brain barrier and its intercellular junctions in age-related brain disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(21): 5472.
- [20] Nikolakopoulou AM, Montagne A, Kisler K, et al. Pericyte loss leads to circulatory failure and pleiotrophin depletion causing neuron loss[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(7): 1089-1098.
- [21] Nehra G, Bauer B, Hartz AMS. Blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease: from discovery to clinical relevance[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 234(6): 108119.
- [22] Belarbi K, Cuvelier E, Bonte MA, et al. Glycosphingolipids and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 59.
- [23] Bhattacharyya D, Bhunia A. Gut-Brain axis in Parkinson's disease etiology: the role of lipopolysaccharide[J]. *Chem Phys Lipids*, 2021, 235(3): 105029.
- [24] Barton SM, Janve VA, McClure R, et al. Lipopolysaccharide induced opening of the blood brain barrier on aging 5XFAD mouse model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2): 503-513.
- [25] Lerner RP, Francardo V, Fujita K, et al. Levodopa-induced abnormal involuntary movements correlate with altered permeability of the blood-brain-barrier in the basal ganglia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 16005.
- [26] Bowman GL, Dayon L, Kirkland R, et al. Blood-brain barrier breakdown, neuroinflammation, and cognitive decline in older

- adults[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(12): 1640-1650.
- [27] Pisani V, Stefani A, Pierantozzi M, et al. Increased blood-cerebrospinal fluid transfer of albumin in advanced Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2012 Aug 8;9:188.
- [28] Janelidze S, Lindqvist D, Francardo V, et al. Increased CSF biomarkers of angiogenesis in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(21): 1834-1842.
- [29] Elabi O, Gaceb A, Carlsson R, et al. Human α -Synuclein overexpression in a mouse model of Parkinson's disease leads to vascular pathology, blood brain barrier leakage and pericyte activation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1120.
- [30] Pienaar IS, Lee CH, Elson JL, et al. Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 74(2): 392-405.
- [31] Peditakis I, Kodella KR, Manatakis DV, et al. Modeling alpha-synuclein pathology in a human brain-chip to assess blood-brain barrier disruption[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5907.
- [32] Xiao M, Xiao ZJ, Yang B, et al. Blood-brain barrier: more contributor to disruption of central nervous system homeostasis than victim in neurological disorders[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14(8): 764.
- [33] Luo S, Du L, Cui Y. Potential therapeutic applications and developments of exosomes in Parkinson's disease[J]. *Mol Pharm*, 2020, 17(5): 1447-1457.
- [34] Sim TM, Tarini D, Dheen ST, et al. Nanoparticle-based technology approaches to the management of neurological disorders[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6070.
- [35] Tashima T. Smart strategies for therapeutic agent delivery into brain across the blood-brain barrier using Receptor-Mediated transcytosis[J]. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 2020, 68(4): 316-325.
- [36] Yu YJ, Watts RJ. Developing therapeutic antibodies for neurodegenerative disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2013, 10(3): 459-472.
- [37] Habib S, Singh M. Angiopep-2-modified nanoparticles for brain-directed delivery of therapeutics: a review[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(4): 712.
- [38] Leggio L, Arrabito G, Ferrara V, et al. Mastering the tools: natural versus artificial vesicles in nanomedicine[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(18): e2000731.
- [39] Xiao Y, Wang SK, Zhang Y, et al. Role of extracellular vesicles in neurodegenerative diseases[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 201(6): 102022.
- [40] Leggio L, Paternò G, Vivarelli S, et al. Extracellular vesicles as nanotherapeutics for Parkinson's disease[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9): 1327.
- [41] Longoni B, Fasciani I, Kolachalam S, et al. Neurotoxic and neuroprotective role of exosomes in Parkinson's disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(42): 4510-4522.
- [42] Qu M, Lin Q, Huang L, et al. Dopamine-loaded blood exosomes targeted to brain for better treatment of Parkinson's disease[J]. *J Control Release*, 2018, 287(19): 156-166.
- [43] Pineda-Pardo JA, Gasca-Salas C, Fernández-Rodríguez B, et al. Striatal blood-brain barrier opening in Parkinson's disease dementia: a pilot exploratory study[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(10): 2057-2065.
- [44] Gasca SC, Fernández-Rodríguez B, Pineda PA, et al. Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in Parkinson's disease dementia[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 779.
- [45] Naqvi S, Panghal A, Flora SJS. Nanotechnology: a promising approach for delivery of neuroprotective Drugs[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14(6): 494.
- [46] Shakeri S, Ashrafizadeh M, Zarrabi A, et al. Multifunctional polymeric nanoplateforms for brain diseases diagnosis, therapy and theranostics[J]. *Biomedicines*, 2020, 8(1): 13.
- [47] Torres-Ortega PV, Saludas L, Hanafy AS, et al. Micro- and nanotechnology approaches to improve Parkinson's disease therapy[J]. *J Control Release*, 2019, 295(3): 201-213.
- [48] Monge FV, Biolchi MA, Lima MR, et al. Dopamine-loaded nanoparticle systems circumvent the blood-brain barrier restoring motor function in mouse model for Parkinson's Disease[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15185.
- [49] Xiong S, Li Z, Liu Y, et al. Brain-targeted delivery shuttled by black phosphorus nanostructure to treat Parkinson's disease[J]. *Biomaterials*, 2020, 260(22): 120339.
- [50] Wang ZY, Sreenivasamurthy SG, Song JX, et al. Strategies for brain-targeting liposomal delivery of small hydrophobic molecules in the treatment of neurodegenerative diseases[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(2): 595-605.
- [51] Kahana M, Weizman A, Gabay M, et al. Liposome-based targeting of dopamine to the brain: a novel approach for the treatment of Parkinson's disease[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(6): 2626-2632.

(2022-10-13 收稿)

• 消 息 •

声 明

本刊版权归武汉大学人民医院所有。除非特别声明,本刊刊出的所有文章不代表《卒中与神经疾病》编辑委员会的观点。本刊已入编“万方数据-数字化期刊群”、“中国核心期刊(遴选)数据库”及“中国知网”等。作者如不同意将文章入编投稿时敬请说明。