

超声介导开放血脑屏障与药物入脑递送的应用进展

朱淑婷 毛凯丽 赵应征

摘 要 目前,已有许多药物对脑部疾病的治疗具有显著作用,但由于血脑屏障的存在限制了药物在临床应用中的治疗效果。聚焦超声联合微泡技术是一种安全、高效的开放血脑屏障技术,能有效递送药物进入大脑,从而提高药物的疗效。本文就超声介导药物递送在临床治疗中的应用进展进行综述。

关键词 超声;血脑屏障;药物入脑

[中图分类号] R445.1

[文献标识码] A

Application progress of ultrasound induced opening of blood-brain barrier and drug delivery into the brain

ZHU Shuting, MAO Kaili, ZHAO Yingzheng

School of Pharmaceutical Sciences, Wenzhou Medical University, Zhejiang 325035, China

ABSTRACT Currently, many drugs have significant effects on the treatment of brain diseases, but the existence of blood-brain barrier limits the therapeutic effect of drugs in clinical application. Focused ultrasound combined with microbubble is a safe and efficient open blood-brain barrier technology, which can effectively deliver drugs into the brain, thus improving the curative effect of drugs. The application progress of the ultrasound-mediated drug delivery into brain for clinical treatment was summarized in this paper.

KEY WORDS Ultrasound; Blood-brain; Drug brain delivery

血脑屏障是脑毛细血管选择性限制某些物质从血液进入脑的结构,由血-脑屏障、血-脑脊液屏障及脑-脑脊液屏障组成。血脑屏障在维系脑的稳态的同时,也阻碍了药物对中枢神经系统疾病的治疗作用。近些年,聚焦超声联合微泡技术作为一种非侵袭性开放血脑屏障的方法引起科学界的广泛关注。本文就超声介导开放血脑屏障与药物递送在临床治疗中的应用进展综述如下。

一、聚焦超声开放血脑屏障的机制

聚焦超声可通过空化效应、微环境的紊流剪切作用及声辐射力等作用暂时性地开放血脑屏障^[1-2]。其中,空化效应被认为是最重要的非热能超声效应。当聚焦超声波作用于液体中微泡时,微泡所产生的振荡、膨胀、收缩甚至内爆等一系列动力学过程称为空化效应。而声波辐射力可驱使微泡移动并贴近血管内皮细胞表面,由此产生一系列生物学效应。在低声压下,微泡在聚焦超声作用下产生膨胀或缩小,膨胀的微泡可填满整个毛细血管腔^[2],机械拉伸血管壁,使毛细血管内皮细胞紧密连接增宽,诱导转胞吞吐作用,内皮细胞的膜孔增多,从而促进大分子

药物或基因进入细胞。此外,微泡振荡可减少局部血流量诱发靶区缺血,进而开放血脑屏障。进一步的机制可能涉及到微射流效应和机械剪切应力对血管壁的作用。在高压下,微泡膨胀达极限,瞬间爆破产生局部高温、高压及高能量冲击波,导致高压射流产生^[2]。虽然聚焦超声联合微泡技术开放血脑屏障已经实现,但其机制目前仍不明确。对超声介入破坏血脑屏障和促进药物高效转运到靶点机制尚待深入了解。

二、聚焦超声联合微泡技术开放血脑屏障的优越性

(一)聚焦超声开放血脑屏障的安全性

聚焦超声可以无创性开放血脑屏障。有研究^[3]将 24 只兔子置于一定超声条件(脉冲频率 1.63 MHz,突发长度 100 ms,重复频率 1 Hz,声压幅度范围 0.7~1.0 Mpa)中持续 20 s,用钆对比剂增强 MRI 记录血脑屏障破坏程度;用苏木精伊红染色一般组织,钆酸品红甲苯胺蓝染色缺血神经元,末端标记法染色凋亡细胞,结果显示仅少数超声处理区域的细胞显示凋亡或缺血迹象,无缺血或无凋亡区域检测到血液供应未受影响。由此表明,超声诱导的血脑屏障开放可行,且不伴有实质的神经元凋亡和血

管损伤。

(二) 聚焦超声开放血脑屏障的可控性

聚焦超声的可控性表现为: 超声波强度可以影响血脑屏障通透性; 聚焦超声可以靶向、可逆地开放血脑屏障。

1. 超声强度对血脑屏障通透性的影响。高机械指数的体表超声可导致血脑屏障通透性增加。使用频率为 1.7 MHz 的诊断性超声, 辅以超声造影剂进行经颅超声造影检查, 当发射超声波的机械指数达到 0.8 时, 即可引血脑屏障开放, 且随着超声机械指数的增加, 血脑屏障的通透性也随之增加^[4]。另一项研究^[5]表明, 当声压达到安全开放血脑屏障的上限时, 神经元和星形胶质细胞间隙连接可能发生重组。由于神经元和星形胶质细胞的间隙连接允许在相邻单元之间传递信息, 并且负责组织体内平衡, 故这种重组是细胞存活和超声开放血脑屏障后细胞外环境平衡的关键因素, 也进一步说明, 在一定范围内, 超声强度的改变可以影响血脑屏障的通透性。但应用适当强度的超声开放血脑屏障仍可维系脑的稳态。

2. 超声开放血脑屏障的靶向性和可逆性。血脑屏障开放仅在超声辐照区域产生, 其分布与超声辐照方向一致, 而未经超声辐照的脑组织并未发现血脑屏障开放^[6]。MRI 增强扫描下显示, 当声波强度为 2.2 W 时, 超声辐照靶区可出现明显的点状小范围增强, 提示局部血脑屏障开放, 在 24 h 后原辐照区域脑组织未见增强信号, 表明之前临时开放的血脑屏障已闭合^[6]。此时, 对靶区脑组织进行 HE 染色, 仅见靶区少量红细胞渗出, 但脑实质未见明显异常。由此可见, 应用一定强度的超声开放血脑屏障具有靶向性和可逆性, 进而说明超声局部无创性开放血脑屏障的可能。

3. 联合微泡技术对聚焦超声开放血脑屏障的影响。Hynynen 等^[7]使用微泡造影剂来加强聚焦超声无创性开放血脑屏障的效果, 结果表明, 与单独使用聚焦超声相比, 微泡技术的使用, 可使无创性开放血脑屏障所需要的聚焦超声强度降低数个数量级, 并且血脑屏障在 24 h 之内就完全恢复正常。当超声微泡造影剂存在时, 聚焦超声开放血脑屏障可导致神经元细胞中蛋白质增加, 表明脑分子应激途径在治疗中受到影响^[8]。进一步研究^[9]发现, 超声波打开血脑屏障瞬态期间, 可能存在白蛋白的漏出。而神经元摄入白蛋白, 则会产生神经毒性。但是, 超声诱导开放血脑屏障引起的白蛋白外渗, 绝大多数白蛋白会被活化的小神经胶质细胞、星形胶质细胞及内皮细胞所吞噬。因此, 小胶质细胞快速清除外渗的白蛋白可以防止超声诱导血脑屏障开放过程中的神经元细胞损伤。

三、聚焦超声介导的药物递送应用于临床

聚焦超声联合微泡技术不仅可以提高超声开放血脑屏障的效果, 还可以作为治疗药物及基因的载体。同时, 在 MRI 的定位引导下, 可以提高聚焦超声联合微泡技术开放血脑屏障的靶向性, 因而该方法被广泛用于疾病的治疗性研究。

1. 克隆抗体的脑靶区递送。Kinoshita 等^[10]应用超声介导的药物递送策略, 成功将多巴胺 D4 受体的多克隆抗体递送至小鼠的脑靶区, 通过 MRI 靶向引导技术结合聚焦超声开放血脑屏障策略, 可将此种抗体成功穿过血脑屏障递送入脑, 被脑内多巴

胺 D4 受体识别。同时, 这种递送过程仅发生在超声处理过的区域。赫赛汀是重组人源化 IgG 单克隆抗体药物, 是首例致癌基因靶向的抗体药物, 能够阻断 25%~30% 的乳腺癌患者中高度表达的人类表皮生长因子受体, 用于治疗转移性乳腺癌, 改善患者生存率^[11-13]。但是赫赛汀由于缺乏渗透进入血脑屏障的能力, 因而对于脑转移患者的临床治疗受到极大的限制。转移性乳腺癌是脑转移肿瘤第二大来源, 10%~15% 的乳腺癌患者会发展为中枢系统肿瘤, 这些患者的平均生存时间仅 1 年^[14-15]。Kinoshita 等^[10]应用 MRI 靶向引导技术结合聚焦超声开放血脑屏障策略, 将赫赛汀成功递送入脑, 为临床乳腺来源的脑转移瘤提供了有效的治疗方法。

2. 脑癌的聚焦超声治疗。临床上使用最多的全身化疗药物是多柔比星, 其被认为是用于脑癌化疗最佳药物, 可单独使用或与多药联合化疗, 或结合放射治疗方法治疗多种恶性肿瘤, 如乳腺癌、卵巢癌、子宫肌瘤、胃癌、肺癌、甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤、骨肉瘤及软组织肉瘤等^[1]。研究^[1]表明, 多柔比星也可通过 MRI 靶向引导技术结合聚焦超声开放血脑屏障策略靶向递送进入大脑。

3. 阿尔茨海默病的聚焦超声治疗。应用聚焦超声结合静脉给药方式, 可将抗体递送到阿尔茨海默病模型小鼠的脑部, 以减少由淀粉样蛋白- β 肽组成的斑块形成^[16]。此外, 超声治疗可以增加内源性抗体向淀粉样蛋白- β 肽的递送, 增强胶质细胞的活力, 其机制可能与小胶质细胞和星形胶质细胞中淀粉样蛋白- β 肽内化程度的增加有关。因此, 聚焦超声可显著提高内源性抗体激活胶质细胞的生物利用度, 从而发挥抗体和神经胶质作用, 减少斑块形成。最近研究^[16]表明, MRI 靶向引导技术结合聚焦超声开放血脑屏障策略的联合治疗方法, 可使患有阿尔茨海默病的 Tg 模型小鼠记忆改善, 其作用机制可能与淀粉样蛋白病理异常减少和神经元可塑性增加有关。另一个研究^[17]使用不同的阿尔茨海默病小鼠模型验证了该治疗方法的效果。使用聚焦超声治疗阿尔茨海默病的策略已展示出诱人的应用潜力, 相关机制有待深入探索和揭示。

四、总结与展望

到目前为止, 已经有多种方式可以实现药物的脑内递送, 如经鼻腔入脑的递送策略、对流增强给药策略、利用高渗透性或血管活性物质开放血脑屏障策略等。其中, 聚焦超声联合微泡介导的药物入脑递送方式, 具有安全、便捷、可逆及可控等优势, 得到众多研究者的极大关注。目前, 空化效应被认为是超声开放血脑屏障的主要原因, 但有研究^[2]显示, 在无惯性空化迹象下, 血脑屏障仍然可以开放。因此, 仍需要进一步研究, 阐明超声联合微泡技术介导药物穿过血脑屏障入脑的确切机制。由于聚焦超声联合微泡技术介导的血脑屏障开放策略在治疗脑部肿瘤、脑转移癌及阿尔茨海默病中彰显极大的应用潜力, 因此发掘聚焦超声介导技术将成为未来临床脑部疾病药物治疗研究的重点。

参考文献

- [1] Zhao YZ, Lu CT, Li XK, et al. Ultrasound-mediated strategies in opening brain barriers for drug brain delivery [J]. Expert Opin Drug

- Deliv, 2013, 10(7):987-1001.
- [2] Meairs S. Facilitation of drug transport across the blood-brain barrier with ultrasound and microbubbles [J]. *Pharmaceutics*, 2015, 7(3): 275-293.
- [3] McDannold N, Vykhodtseva N, Raymond S, et al. MRI-guided targeted blood-brain barrier disruption with focused ultrasound: histological findings in rabbits [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2005, 31(11): 1527-1537.
- [4] 刘平, 高云华, 谭开彬, 等. 脑超声造影中超声造影剂剂量对血脑屏障通透性的影响 [J]. *中国超声医学杂志*, 2005, 21(7): 801-804.
- [5] Alonso A, Reinz E, Jenne JW, et al. Reorganization of gap junctions after focused ultrasound blood-brain barrier opening in the rat brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(7): 1394-1402.
- [6] 黄琴. MRI 引导聚焦超声联合载基因微泡靶向开放血脑屏障促进外源基因体内转染 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2013.
- [7] Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N, et al. Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits [J]. *Radiology*, 2001, 220(3): 640-646.
- [8] Alonso A, Reinz E, Fatar M, et al. Neurons but not glial cells overexpress ubiquitin in the rat brain following focused ultrasound-induced opening of the blood-brain barrier [J]. *Neuroscience*, 2010, 169(1): 116-124.
- [9] Alonso A, Reinz E, Fatar M, et al. Clearance of albumin following ultrasound-induced blood-brain barrier opening is mediated by glial but not neuronal cells [J]. *Brain Res*, 2011, 1411(1): 9-16.
- [10] Kinoshita M, McDannold N, Jolesz FA, et al. Noninvasive localized delivery of Herceptin to the mouse brain by MRI-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier disruption [J]. *Proc Natl Sci U S A*, 2006, 103(31): 11719-11723.
- [11] Benz CC, O'Hagan RC, Richter B, et al. HER2/Neu and the Ets transcription activator PEA3 are coordinately up regulated in human breast cancer [J]. *Oncogene*, 1997, 15(13): 1513-1525.
- [12] Bell R. What can we learn from Herceptin® trials in metastatic breast cancer? [J]. *Oncology*, 2002, 63(Suppl 1): 39-46.
- [13] Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2 [J]. *N Eng J Med*, 2001, 344(11): 783-792.
- [14] Fenner MH, Possinger K. Chemotherapy for Breast Cancer Brain Metastases [J]. *Onkologie*, 2002, 25(5): 474-479.
- [15] Lower EE, Drosick DR, Blau R, et al. Increased rate of brain metastasis with Trastuzumab therapy not associated with impaired survival [J]. *Clin Breast Cancer*, 2003, 4(2): 114-119.
- [16] Burgess A, Dubey S, Yeung S, et al. Alzheimer disease in a mouse model: MR imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood-brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior [J]. *Radiology*, 2014, 273(3): 736-745.
- [17] Leinenga G, Gotz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(278): 278ra33.

(收稿日期: 2017-07-01)

第四届全国暨国际超声分子影像学术会议通知(第二轮)

“第四届全国暨国际超声分子影像学术会议”由中国超声医学工程学会主办,中国超声医学工程学会超声分子影像专委会承办,重庆超声医学工程学会协办,热诚欢迎国内外同道及厂家参会。

一、会议时间: 2018 年 11 月 9~11 日。

二、会议地点: 中国重庆市君豪大饭店。

三、会议征文内容: 超声分子影像基础与临床应用研究、超声造影研究、相关仪器设备研制等。

四、会议形式: 国内外专家专题学术报告、会议发言、中青年论坛(将颁发中青年论坛优秀论文证书)、卫星会等。会上,将进行超声分子影像专委会换届改选。

五、征文要求

1. 600~800 字中文及英文论文摘要, 题目四号、正文五号宋体。参加中青年论坛者投寄英文摘要(最好发 Email)。

2. 摘要格式: 包括文题(文题下依次附作者姓名和单位)、目的、材(资)料与方法、结果和结论。可附简短讨论, 略去图表和参考文献。

3. 来稿请在论文下方注明作者单位、邮编、通讯地址及电话, 并标明“第四届全国暨国际超声分子影像学术会议”论文稿。

六、参会论文刊登于《临床超声医学杂志》增刊, 优秀论文推荐在《中国超声医学杂志》、《临床超声医学杂志》发表。

七、征文截止日期: 2018 年 8 月 31 日(以邮戳或 Email 显示日期为准)。

八、参会者授予国家级继续医学教育一类学分, 并发给论文证书。

九、会议报到时间、地点及收费

1. 时间: 2018 年 11 月 9 日(周五)全天报到, 11 月 11 日(周一)撤离。

2. 地点: 中国重庆市君豪大饭店大堂。该酒店在重庆市江北区金源路 9 号, 轻轨及多路公交车均可抵达。电话: 023-86338888。

3. 收费: 每位代表收会务费 1200 元, 住宿费每人每天 205 元。

投稿地址: 重庆市渝中区临江路 74 号重庆医科大学附属第二医院内《临床超声医学杂志》编辑部 杨永荷收(邮编: 400010)

投稿 Email: lccsq@vip.163.com 联系人: 李攀 杨永荷 张吉安(电话: 13637980781, 13628340506, 13883296466, 023-63811304)

总会通讯地址: 北京市海淀区大钟寺东路太阳园 5 号楼 1206 室, 中国超声医学工程学会办公室, 邮编: 100098

总会联系人: 李晶, 电话: 010-82130275; 古小博, 电话: 010-82138756(编辑部)

中国超声医学工程学会
中国超声医学工程学会超声分子影像专委会
2018 年 4 月 12 日