

. 综 述 .

纳米药物递送系统在缺血性脑卒中的应用

朱馨艺 邓 钢 陈谦学

【摘要】脑卒中是造成全球成年人死亡和残疾的主要原因之一。随着经济水平的提高,脑卒中逐渐年轻化。缺血性脑卒中最常见的脑卒中形式,病理生理学机制复杂,诊断和治疗过程具有挑战性,至今仍然缺少有效的治疗方法。纳米技术的飞速发展给缺血性脑卒中的治疗带来了新的希望。本文将回顾脑卒中的病理生理机制、经典治疗方法,并总结现代纳米技术在缺血性脑卒中的诊断和治疗中的应用。

【关键词】缺血性脑卒中;发病机制;纳米药物

【文章编号】1009-153X(2024)03-0172-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 743

Application of nanomedicine delivery system in ischemic stroke

ZHU Xin-yi, DENG Gang, CHEN Qian-xue. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Stroke is one of the main causes of death and disability in adults worldwide. With the improvement of economic conditions, stroke is becoming younger. Ischemic stroke is the most common form of stroke, with a complex pathophysiological mechanism, challenging diagnosis and treatment, and no effective treatment to date. The rapid development of nanotechnology has brought new hope for the treatment of ischemic stroke. This article will review the pathophysiological mechanisms of stroke, classical treatment methods, and summarize the application of modern nanotechnology in the diagnosis and treatment of ischemic stroke.

【Key words】Ischemic stroke; Pathophysiological mechanisms; Nanotechnology

脑卒中是造成全球成年人死亡和残疾的主要原因之一,随着经济水平的提高,脑卒中逐渐年轻化。脑卒中分为缺血性卒中(ischemic stroke, IS)和出血性卒中,其中 IS 约占 87%^[1,2]。组织型纤溶酶原激活剂(tissue plasminogen activator, t-PA)是目前美国 FDA 批准的唯一的溶栓药物,然而其治疗时间窗口窄,具有脑缺血再灌注损伤以及再出血风险,大多数 IS 病人的治疗效果不佳^[3]。一些临床前研究报道神经保护剂对 IS 有良好的治疗效果^[4],但依然没有成功实现临床转化。传统的体外通透性筛选模型无法完全模拟血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的复杂性,使体外研究有效的方法在临床试验失败了,而动物模型虽然能够更充分地模拟 BBB 的生理学特点,但因为跨物种差异限制了在药物开发中的应用^[5]。BBB 的存在阻止了多数大分子物质进入脑内^[6]。纳米生物技术可为大分子物质跨越 BBB 提供帮助。本文将回顾 IS 的病理生理机制、经典治疗方法,并总结现代纳米技术在其诊断和治疗中的应用。

1 IS 的发病机制

IS 是由血管闭塞或阻塞导致大脑某一区域的血流减少或中断引起的,这一过程消耗脑组织的氧气与葡萄糖,导致 ATP 合成中断,造成能量不足、内环境稳态受损及酸碱失衡,从而导致一系列病理变化,如脑水肿、神经炎症和神经细胞死亡,最终导致不可逆的神经功能损伤^[7]。这个过程会引发一系列的级联反应,其中包括氧化应激、神经元细胞自噬、谷氨酸介导的兴奋性毒性、活化小胶质细胞的炎症反应、线粒体功能障碍等^[8]。

氧化应激被认为是 IS 后脑损伤的重要原因之一。脑组织氧代谢活跃,在急性期,氧气和能量不足会引起一系列应激反应,从而上调活性氧(reactive oxygen species, ROS)分子和细胞因子^[9],这时脑组织的高耗氧量、高氧化脂质水平以及大脑中低内源性抗氧化能力会导致抗氧化防御系统不足以清除过量的 ROS 分子,导致了细胞成分的损伤^[10]。因此,脑卒中诱发的氧化应激主要与 ROS 产生过多有关^[11]。

自噬是一种细胞保护机制,用于维持细胞和器官稳态^[12]。轻、中度自噬为神经元的促生存机制,但过度自噬可导致自噬体的胞质累积和基本细胞成分的降解增强,为一种促死亡机制。有研究表明 IS 后

BBB 完整性的破坏是由过度自噬诱导的,导致有毒物质的渗透性增高^[13]。

过量的细胞外谷氨酸导致 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)过度激活,细胞 Ca²⁺超载,最终导致神经元死亡,这种现象被称为兴奋性毒性^[14]。IS 后,大脑处于缺血缺氧状态,导致谷氨酸释放增加、摄取减少,使缺血区域谷氨酸水平快速升高,激活 NMDAR,再激活钙离子及下游细胞信号,进而导致大脑钙依赖性酶的异常激活,引发细胞坏死、凋亡和自噬过程^[15]。

2 纳米药物治疗 IS 的优势

IS 的治疗目标主要是血运重建和减少继发性神经元损伤^[16]。目前,IS 的治疗方法包括血管内治疗、静脉溶栓、抗血小板治疗和神经保护治疗^[17]。传统疗法往往只能实现脑血管再通、恢复脑灌注,不能解决脑缺血发生后的继发性脑损伤和缺血再灌注损伤,并且具有药物利用率低、副作用多、生物相容性差等不足。纳米药物为 IS 的治疗提供了新的策略,对 IS 具有极其重要的意义。

纳米技术在 1959 年作为一个新的研究领域出现,开启了许多疾病诊断和治疗的新时代^[18]。临床使用的纳米颗粒可以包封亲水性药物,有效穿过 BBB,减少治疗剂量,减少副作用,改善生物相容性和治疗效果,或将药物靶向并递送至所需区域等^[18]。纳米药物的优势体现在很多方面:可以增加难溶性药物的溶解度,提高药物的稳定性并延长药物在体内的半衰期;靶向修饰的纳米药物可以帮助药物穿过 BBB,实现在所需部位的积累,以避免非特异性分布,帮助纳米药物主要被特定细胞吸收,例如受损的神经元。因此,具有靶向能力的纳米药物不仅可以提高治疗效果,还可以降低药物的注射剂量和毒性^[19]。在脑卒中方面,它可以被设计为在血栓周围和缺血半暗带发生的独特的细胞外过程的反应中释放其有效载荷,并有助于检测脑卒中进展不同阶段的病理特征^[20]。它有效递送药物穿过 BBB 的作用至关重要。

BBB 是生理正常的大脑最关键的组成部分之一,在中枢神经系统和身体其他部分之间形成了高度选择性的屏障^[21],用于治疗中枢神经系统疾病的候选药物的渗透通常受到 BBB 的限制,大约 100% 的大分子药物和超过 98% 的小分子药物在健康条件下都不能穿过 BBB^[22],这对 IS 的药物治疗始终是一个难题。在 IS 条件下,目前的动物模型和临床研究发

现表明,在缺血区域周围的 BBB 会发生破坏^[23]。癌症治疗研究显示,使用纳米颗粒递送抗癌药物,穿过高渗透性的渗漏血管之间的缝隙是实现选择性药物递送至肿瘤组织的基本方法,即高渗透和长滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应^[18]。纳米颗粒可通过类似于 EPR 效应的机制将神经保护剂递送到 IS 区域^[23]。这为进一步研究不同作用的纳米药物提供了无限的可能。

3 纳米载体在 IS 治疗中的研究进展

随着纳米材料和医学研究的逐步深入,纳米载体在 IS 治疗中的研究取得了阶段性进展。目前,几种有前途的纳米载体包括脂质基纳米载体、聚合物基纳米载体、无机纳米载体及细胞衍生的仿生纳米载体等^[24]。

3.1 脂质基纳米载体 通常呈非球形,以脂质体或固体核心脂质纳米颗粒的形式存在,具有独特的物理化学性质,具有优异的生物相容性^[25]。脂质基纳米材料的主要类别包括脂质体、固体脂质纳米颗粒、纳米结构脂质载体、纳米乳液、脂质纳米颗粒等。这些载体差异很大,取决于各自载体中使用的特定脂质成分。纳米结构脂质载体的开发是为了克服与固体脂质纳米颗粒相关的限制,在纳米结构脂质载体中加入液态脂质可以提高载药量,并减少储存时药物排出^[26, 27]。Fukuta 等^[28]评估静脉注射脂质体法舒地尔治疗大鼠 IS 的有效性,结果显示,脂质体法舒地尔有效地抑制了大鼠中性粒细胞侵袭和脑细胞损伤,从而改善运动功能障碍。Takayuki 等^[29]研究表明包封 FK506 的聚乙二醇修饰脂质体可通过降低给药剂量提高治疗效果。这些研究表明未来脂质基纳米载体药物可以作为脑卒中后很有前途的神经保护剂。

3.2 聚合物基纳米载体 聚合物由多个直链和支链共聚物或交联聚合物网络组成,基于聚合物的纳米载体具有多种结构形式,包括聚合物纳米颗粒、聚合物胶束、聚合物囊泡(或聚合物体)及树枝状聚合物;其中聚合物胶束体积小、制备方便、增溶性能好,具有较低的临界胶束浓度和较高的动力学稳定性^[30]。与其他囊泡相比,聚合物囊泡具有优异的稳定性和韧性,较低的渗透性,但缺点是膜流动性低。而超支化聚合物囊泡具有优异的性能,包括良好的稳定性、低渗透性、由于官能团多而具有剪裁性能,以及由于聚合物链之间的缠结较少而具有良好的流动性^[31]。Wang 等^[32]制备包被壳聚糖的 PLGA 纳米颗粒,并在其中封装 t-PA,在体内/外实验中证明能够通过纳米

颗粒和血凝块的相互作用加速溶栓。有学者设计了一种聚(N-异丙基丙烯酰胺)纳米凝胶、近红外荧光染料偶联硼麦芽糊精等^[33],这些合成聚合物可以很容易地功能化,且价格低廉,便于制备,在IS中具有广阔的应用前景。

3.3 无机纳米载体 包括氧化铁纳米颗粒、量子点、金纳米颗粒、碳基纳米载体、二氧化硅纳米颗粒等,在药物递送方面表现出独特的优势,包括高表面积、可控的尺寸和形状、潜在的成像功能、可调的孔结构和易于表面改性等^[34]。由氧化铁、Ni、Co等组成的磁性纳米颗粒具有大表面积、小粒径、强超顺磁性、出色的生物相容性和低毒性等优点,在溶栓治疗中,能够加快血管再通速度、增加血流速率、减少梗死体积,并且能够使用外部磁铁进行机械凝块溶解,并用热疗作为辅助治疗,改善溶栓治疗的效果^[35]。金纳米材料的特点之一是具有高X射线吸收系数,能够增强CT信号。Kim等^[36]通过向小鼠注射纤维蛋白靶向乙二醇壳聚糖包被的金纳米颗粒,然后应用rtPA治疗小鼠IS,结果表明通过高分辨率微型计算机断层扫描和与纤维蛋白结合的纳米粒子成像剂可以进行无创、定量评估血栓栓塞负荷和tPA治疗的有效性。Kwon等^[37]开发了一种基于凝血酶活化荧光肽的新型双成像纳米平台(TAP-SiO₂@AuNPs),对酶活性和血栓形成有高灵敏度,能够作为光学/micro-CT双重成像的探头,直接快速地诊断急性血栓形成,目前在动物模型中已经得到验证,但因为TAP-SiO₂具有高剂量依赖性毒性等限制性,需要进一步研究。需要注意的是,来自无机材料的纳米颗粒很难在体内降解,并且会持续很长时间^[35]。

3.4 仿生纳米载体 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^[38]。和其他纳米材料相比,它们具有良好的生物相容性、优异的靶向能力、低免疫原性或生物毒性和在活体组织中的降解性,显示了独特的优势^[39]。细胞外囊泡有携带特定信息的能力,在血液中能保持稳定,并保护有效载荷免受免疫系统的影响^[38]。细胞膜包被的纳米载体可以用作基质,可以整合一个或多个有效载荷。膜涂层的类型决定了细胞膜包被的纳米载体的功能,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,细胞膜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有效相互作用^[40]。除此之外,其他的仿生材料还有基于磷灰石的仿生纳米系统、基于磷脂和胆固醇

的仿生纳米系统、基于肿瘤微环境的仿生纳米系统等^[39]。Xu等^[41]设计了基于血小板膜的仿生载体,包装rtPA和神经保护剂(ZL006e)治疗IS,不仅实现了溶栓靶向,延长在血液循环中的时间,而且同时产生神经保护作用。Vankayala等^[42]报道一种红细胞衍生的囊泡组成的纳米结构系统,封装FDA批准的近红外荧光体,并在表面结合t-PA,对近红外荧光成像和模型血凝块溶栓有效。这些临床前研究的结果为未来的临床转化提供了良好的基础。

纳米材料涉及的药物递送系统因其天然的理化性质,包括纳米级结构、大表面积和高载药效率、靶向和同步递送治疗药物、保护不稳定药物不被降解、药物释放受控、增加循环时间和降低毒性等,在生物医学领域得到了广泛的应用。纳米材料的灵活性使其能够针对特定的治疗靶点进行设计,或通过各种配体和响应性连接子进行修饰,以实现智能药物递送,从而通过跨过血脑屏障,增加其在缺血部位的分布,并根据IS的病理特征控制药物释放^[43]。目前已经有很多学者设计出多种多样的纳米载体,并且在动物体内/体外实验中都验证了疗效,但对于将纳米药物应用于人类仍然是一个巨大的挑战。

4 总结与展望

IS的病理生理机制复杂,因为其治疗窗口短、BBB的存在以及大脑神经元受损对预后的影响,诊断和治疗都存在一定的困难。溶栓治疗对病人有高选择性,常规治疗药物(即溶栓和抗血小板药物、神经保护剂)的特异性不强,起效缓慢,治疗效果不佳,其临床价值有限。如今,纳米载体作为传统药物疗法的可能替代品的应用越来越受到关注。

尽管纳米递送系统发展迅速,但其应用仍处于初始阶段,临床转化面临挑战。第一,因为IS的发病机制复杂,纳米载体往往只能靶向其中一种或两种机制;第二,由于纳米颗粒的物理和化学特性以及在非靶器官和组织中的积累,其临床安全性还尚未清楚;第三,由于BBB的存在,仍有大部分纳米载体不能到达脑内;第四,纳米材料虽然有大量的动物研究,但在人身上的临床实验数据仍显不足,临床转化难以实现。

综上所述,每种治疗方法都有其适应症与优缺点,纳米载体作为当前研究热点,具有广阔的临床应用前景,但仍有很多问题需要去进一步研究、探索。相信在不久的将来,纳米载体能为IS的诊疗做出重大的贡献。

【利益冲突声明】: 本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】: 朱馨艺参与选题, 负责查阅文献、资料分析及文章撰写; 邓钢负责选题设计、文章审阅与修改; 朱馨艺、陈谦学参与修改论文及最终定稿。

【参考文献】

[1] PAUL S, CANDELARIO- JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies [J]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518.

[2] BADEN MY, SHAN Z, WANG F, *et al.* Quality of plant-based diet and risk of total, ischemic, and hemorrhagic stroke [J]. *Neurology*, 2021, 96(15): e1940-e53.

[3] BHASKAR S, STANWELL P, CORDATO D, *et al.* Reperfusion therapy in acute ischemic stroke: dawn of a new era [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 8.

[4] ZHU T, WANG L, WANG LP, *et al.* Therapeutic targets of neuro-protection and neurorestoration in ischemic stroke: applications for natural compounds from medicinal herbs [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112719.

[5] MC CARTHY DJ, MALHOTRA M, O'MAHONY AM, *et al.* Nano-particles and the blood-brain barrier: advancing from in-vitro models towards therapeutic significance [J]. *Pharm Res*, 2015, 32 (4): 1161-85.

[6] PENG B, TONG Z, TONG W Y, *et al.* In situ surface modification of microfluidic blood-brain-barriers for improved screening of small molecules and nanoparticles [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(51): 56753-66.

[7] QIN C, YANG S, CHU Y H, *et al.* Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interven-tions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 215.

[8] XING Y, BAI Y. A review of exercise-induced neuroplasticity in ischemic stroke: pathology and mechanisms [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(10): 4218-31.

[9] CHEN J, JIN J, LI K, *et al.* Progresses and prospects of neuroprotec-tive agents-loaded nanoparticles and biomimetic material in ische-mic stroke [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 868323.

[10] WANG Z, LI X, SPASOJEVIC I, *et al.* Increasing O-GlcNAcylation is neuroprotective in young and aged brains after ischemic stroke [J]. *Exp Neurol*, 2021, 339: 113646.

[11] TAO T, LIU M, CHEN M, *et al.* Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: challenges and prospective [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 216: 107695.

[12] REN J, TAEGTMEYER H. Too much or not enough of a good

thing—the Janus faces of autophagy in cardiac fuel and protein homeostasis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 84: 223-226.

[13] AJOOLABADY A, WANG S, KROEMER G, *et al.* Targeting auto-phagy in ischemic stroke: From molecular mechanisms to clinical therapeutics [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 225: 107848.

[14] ZHANG B, SAATMAN K E, CHEN L. Therapeutic potential of natural compounds from Chinese medicine in acute and subacute phases of ischemic stroke [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(3): 416-424.

[15] SHEN Z, XIANG M, CHEN C, *et al.* Glutamate excitotoxicity: po-tential therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmaco-ther*, 2022, 151: 113125.

[16] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(11): 1654-1663.

[17] MOUSSADDY A, DEMCHUK AM, HILL MD. Thrombolytic thera-pies for ischemic stroke: triumphs and future challenges [J]. *Neuro-pharmacology*, 2018, 134(Pt B): 272-279.

[18] MAEDA H, WU J, SAWA T, *et al.* Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review [J]. *J Control Release*, 2000, 65(1-2): 271-284.

[19] LI C, SUN T, JIANG C. Recent advances in nanomedicines for the treatment of ischemic stroke [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(7): 1767-1788.

[20] LANDOWSKI LM, NIEGO BE, SUTHERLAND BA, *et al.* Applica-tions of nanotechnology in the diagnosis and therapy of stroke [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(5): 592-605.

[21] BHARADWAJ VN, NGUYEN DT, KODIBAGKAR VD, *et al.* Nano-particle-based therapeutics for brain injury [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(1): 10.1002/adhm.20170066.

[22] PARDRIDGE WM. Blood-brain barrier delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(1-2): 54-61.

[23] FUKUTA T, OKU N, KOGURE K. Application and utility of liposo-mal neuroprotective agents and biomimetic nanoparticles for the treatment of ischemic stroke [J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2): 361.

[24] LU H, ZHANG S, WANG J, *et al.* A review on polymer and lipid-based nanocarriers and its application to nano-pharmaceutical and food-based systems [J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 783831.

[25] PATEL RB, RAO HR, THAKKAR DV, *et al.* Comprehending the potential of metallic, lipid, and polymer-based nanocarriers for treatment and management of depression [J]. *Neurochem Int*, 2022, 153: 105259.

[26] KHARE P, EDGECOMB SX, HAMADANI CM, *et al.* Lipid nano-particle-mediated drug delivery to the brain [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2023, 197: 114861.

[27] WANG S, SARWAT M, WANG P, *et al.* Hydrogels with cell adhesion peptide-decorated channel walls for cell guidance [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2020, 41(15): e2000295.

[28] FUKUTA T, ASAI T, SATO A, *et al.* Neuroprotection against cerebral ischemia/reperfusion injury by intravenous administration of liposomal fasudil [J]. *Int J Pharmac*, 2016, 506(1): 129–137.

[29] 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): 1362–1370.

[30] GHEZZI M, PESCHINA S, PADULA C, *et al.* Polymeric micelles in drug delivery: an insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions [J]. *J Control Release*, 2021, 332: 312–336.

[31] JIANG W, ZHOU Y, YAN D. Hyperbranched polymer vesicles: from self-assembly, characterization, mechanisms, and properties to applications [J]. *Chem Soc Rev*, 2015, 44(12): 3874–3889.

[32] WANG SS, CHOU NK, CHUNG TW. The t-PA-encapsulated PLGA nanoparticles shelled with CS or CS-GRGD alter both permeation through and dissolving patterns of blood clots compared with t-PA solution: an in vitro thrombolysis study [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2009, 91(3): 753–761.

[33] CORREA-PAZ C, DA SILVA-CANDAL A, POLO E, *et al.* New approaches in nanomedicine for ischemic stroke [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 757.

[34] LIN G, MI P, CHU C, *et al.* Inorganic nanocarriers overcoming multidrug resistance for cancer theranostics [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2016, 3(11): 1600134.

[35] ZENYCH A, FOURNIER L, CHAUVIERRE C. Nanomedicine progress in thrombolytic therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 258: 120297.

[36] KIM DE, KIM JY, SCHELLINGERHOUT D, *et al.* Quantitative imaging of cerebral thromboemboli in vivo: the effects of tissue-type plasminogen activator [J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1376–1385.

[37] KWON SP, JEON S, LEE SH, *et al.* Thrombin-activatable fluorescent peptide incorporated gold nanoparticles for dual optical/computed tomography thrombus imaging [J]. *Biomaterials*, 2018, 150: 125–136.

[38] 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: 482–493.

[39] 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): 161–174.

[40] FANG RH, GAO W, ZHANG L. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33–48.

[41] WU H, ZHANG T, LI N, *et al.* Cell membrane-based biomimetic vehicles for effective central nervous system target delivery: insights and challenges [J]. *J Control Release*, 2023, 360: 169–184.

[42] VANKAYALA R, CORBER SR, MAC JT, *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.

[43] TANG L, FU C, ZHANG A, *et al.* Harnessing nanobiotechnology for cerebral ischemic stroke management [J]. *Biomater Sci*, 2023, 11(3): 791–812.

(2023–12–25 收稿, 2024–03–08 修回)

(上接第 156 页)

[8] MAO H, NIAN J, WANG Z, *et al.* KDEL2 is an unfavorable prognostic biomarker and regulates CCND1 to promote tumor progression in glioma [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(7): 152996.

[9] SAKER Z, BAHMAD HF, FARES Y, *et al.* Prognostic impact of adenyl cyclase-associated protein 2 (CAP2) in glioma: a clinico-pathological study [J]. *Heliyon*, 2020, 6(1): e03236.

[10] BRAUER P, PARKER JL, GERONDOPOULOS A, *et al.* Structural basis for pH-dependent retrieval of ER proteins from the Golgi by the KDEL receptor [J]. *Science*, 2019, 363(6431): 1103–1107.

[11] CAPITANI M, SALLESE M. The KDEL receptor: new functions for an old protein [J]. *FEBS Lett*, 2009, 583(23): 3863–3871.

[12] TRYCHTA KA, BACK S, HENDERSON MJ, *et al.* KDEL receptors are differentially regulated to maintain the ER proteome under calcium deficiency [J]. *Cell Rep*, 2018, 25(7): 1829–1840 e6.

[13] SHAHEIN SA, ABOUL-ENEIN AM, HIGAZY IM, *et al.* Targeted anticancer potential against glioma cells of thymoquinone delivered by mesoporous silica core-shell nanoformulations with pH-dependent release [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 5503–5526.

(2023–01–06 收稿, 2023–11–02 修回)