

·综述·

纳米递送系统在脊髓损伤中的研究进展

叶启航¹, 李艺^{2,3}, 张云梦¹, 叶军明^{2,3}

摘要 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的神经系统疾病,其主要的临床治疗包括急救处理、手术、药物治疗和康复治疗。常规的药物治疗存在难以穿越血脊髓屏障(blood-spinal cord barrier, BSCB)、不能靶向受损的神经组织的问题。纳米递送系统具有良好的可控释放特性和靶向脊髓组织的能力,可以克服常规给药方式的不足,通过精细化设计组装和外表修饰赋予纳米递送系统出众的治疗效果。本文综述了在SCI中纳米粒子用于药物递送的研究进展,并着重介绍在SCI药物递送系统中的靶向策略及具有运用前景的纳米粒子及其各自特性与局限性,以及将纳米递送技术应用于临床SCI修复领域所需克服的努力与障碍。

关键词 脊髓损伤;纳米粒子;靶向治疗;纳米递送

中图分类号 R741;R744 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230415

本文引用格式:叶启航, 李艺, 张云梦, 叶军明. 纳米递送系统在脊髓损伤中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2024, 19(1): 45-50.

Research Progress of Nano Delivery Systems in Spinal Cord Injury YE Qihang¹, LI Yi^{2,3}, ZHANG Yunmeng¹, YE Junming^{2,3}. 1. The First Clinical School of Gannan Medical University, Jiangxi 341000, China; 2. Anesthesia Surgery Center, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Jiangxi 341000, China; 3. Ganzhou Key Laboratory of Anesthesiology, Jiangxi 341000, China

Abstract Spinal cord injury (SCI) is a severe neurological condition. The primary clinical interventions include emergency treatment, surgical procedures, drug therapy, and rehabilitation programs. However, Conventional drug therapy is difficult to cross the Blood-spinal cord barrier (BSCB) and cannot target damaged nerve tissue. In contrast, nano-drug delivery systems offer controlled release properties and can precisely target spinal cord tissue, thereby overcoming the limitations of traditional drug therapies. Through exquisite design, assembly and external modification, the nanomedical drug delivery system has outstanding therapeutic effects. This paper reviews the current research status of Nanoparticles for drug delivery in SCI. Furthermore, this article emphasizes the targeting strategies utilized in drug delivery systems for spinal cord injury, as well as the potential of nanoparticles and their respective characteristics and limitations. Finally, the efforts and obstacles to be overcome in the application of nanoparticle drug delivery technology in the field of clinical SCI repair are discussed.

Keywords spinal cord injury; nanoparticles; targeted therapy; nano delivery

1 脊髓损伤

1.1 流行病学

SCI是指因创伤或疾病导致的脊髓功能障碍性损伤。据估计,全球每年SCI病例总数在70~120万之间^[1],主要病因是交通事故、跌倒^[2]。SCI的发病率和病因受地区、年龄和性别等多种因素影响。就地区而言,中低收入国家的SCI发病率较高,且患者的死亡率也更高^[3]。在发达国家,道路交通事故是主要的致伤原因,而在发展中国家,跌倒成为最主要的病因^[4]。就年龄和性别而言,与年轻人和女性相比,老年人和男性更容易发生SCI。老年人的高发病率归因于身体机能下降和潜在的健康问题,如骨质疏松症、椎管狭窄等^[5]。男性SCI的发病率几乎是女性的2倍^[1],这是因为男女在职业选择和参与高强度运动方面的差异。儿童SCI中,高达80%的脊柱损伤发生在颈椎区域,而成人的这一比例为30%^[6]。儿童颈椎SCI发生率高的主要原因

是由于头体比大和脊柱旁肌肉组织相对发育不全所致^[6,7]。在所有损伤部位中,颈部SCI的发生率最高,占创伤性SCI的50%以上,其发病率远高于胸腰椎损伤^[8],并导致更多的残障情况。颈椎SCI创伤性SCI后经常发生多器官功能障碍,其心血管系统和呼吸系统经常衰竭,从而导致SCI后死亡^[8]。早期的诊断和治疗对于提高患者的生存率和生活质量至关重要。

1.2 病理生理

SCI的病理进展通常分为原发性损伤和继发性损伤两个阶段。原发性损伤包括由骨折和脊髓拉伸、屈曲、旋转、撕裂、压迫或移位引起的初始创伤和局部组织损伤^[9]。挫伤SCI后的初始损伤主要损害脊髓灰质,导致出血和血流中断。继发性损伤是指通过对创伤的一连串有害反应,损伤从原始部位扩散到邻近组织^[10]。继发性损伤的程度与原发性损伤成正比。继发性损伤包括许多不同的机制,包

作者单位

1. 赣南医科大学第一临床医学院

江西 赣州 341000

2. 赣南医科大学第一附属医院麻醉手术中心

江西 赣州 341000

3. 赣州市麻醉学重点实验室

江西 赣州 341000

基金项目

国家科学自然科学基金(原位注射bFGF-ECM-HP温敏型水凝胶治疗脊髓损伤的作用和作用机制, No. 81760230);江西省科学自然科学基金(近红外光响应PDA-HP水凝胶改善线粒体功能的脊髓损伤光热治疗研究, No. 20224BAB216047)

收稿日期

2023-06-15

通讯作者

叶军明

yjm7798@sina.

com

括三个关键的病理生理事件。首先,损伤部位广泛的小血管被破坏,导致缺血、缺氧和血栓形成;其次,缺血期间产生活性氧,并促成氧化应激。随后,原发性损伤造成的细胞膜破坏和去极化使细胞中的电压依赖性通道打开,导致钙超载。钙超载通过抑制细胞呼吸和刺激钙依赖性脂肪酶和蛋白酶,随后降解中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的重要蛋白质结构而导致损害。这一系列事件最终导致免疫细胞募集、细胞凋亡、突触连接破坏,以及轴突退化、收缩和脱髓鞘^[11]。最后受损组织被小胶质细胞和巨噬细胞清除,留下充满液体的腔和星形胶质细胞填充的胶质瘢痕^[12]。抑制轴突生长的分子得到表达,神经胶质疤痕和囊肿形成成为阻止神经纤维重新连接的物理屏障。

1.3 治疗策略

SCI的治疗对医务人员来说是一个巨大的挑战。尽管医学取得了进步,但大多数SCI的治疗都是姑息性的,功能恢复很少。目前SCI急性期的治疗措施包括院前急救、药物治疗、手术治疗和康复训练。手术是治疗SCI的选择之一,其目标在于稳定脊髓并在必要时进行髓内外减压^[13]。在药物治疗方面,神经保护是最重要的神经恢复策略之一,在SCI的急性期和亚急性期至关重要。目的是尽量减少和防止继发性髓质病变扩展,从而减少细胞凋亡或坏死,促进神经元细胞和轴突存活。一种方案是诊断和初步稳定后,全身给予大剂量推注甲基强的松龙(methylprednisolone, MP),然后在5 h内持续输注。然而,目前的MP给药方法效率低下,大剂量的使用伴随着严重的副作用,如败血症、胃出血和肺炎。因此需要寻求更有效且安全的替代方法来克服现有SCI治疗方法所带来的不足之处。

2 SCI的纳米递送靶向策略

在SCI的治疗中纳米粒子的靶向性同有效性一样非常重要,纳米粒子可以专门针对SCI的特定病理过程和组织结构进行靶向设计,靶向性纳米粒子能够在体内导向到受损的脊髓组织,治疗性物质可以更准确地送达至SCI区域,减少对非目标组织的影响,从而降低毒副作用。这对于SCI治疗尤其重要,因为脊髓周围的神经组织对药物的敏感性较高,不适当的药物分布可能导致额外的损伤。以下是SCI中一些重要的靶向策略。

2.1 表面功能化靶向

纳米粒的表面可以通过化学修饰,如引入特异性配体,如多肽、抗体、蛋白等使具有特定的靶向性。如Li等^[14]将穿透细胞HIV反式转录激活因子肽偶联到人血清白蛋白纳米粒上,利用血管内的中性粒细胞的胞吞作用,使纳米粒能够迅速募集到SCI炎症反应部位。Lin等^[15]通过NEP1-40肽与少突胶质细胞表面的抑制性蛋白受体结合,来将纳米粒子靶向CNS。Wu等^[16]利用白蛋白修饰,通过靶向白蛋白受体,从而使纳米粒能够在炎症部位精确地释放药物。Gao等^[17]通过纳米粒与小鼠IgG抗体偶联,促进Fc受体介导的M1极化巨噬细胞的体外吞噬作用,靶向M1型巨噬细胞来减弱SCI后其一氧化氮合酶的表达。

2.2 响应性靶向

涉及纳米粒在SCI治疗中的两种主要响应性靶向策略是

pH响应靶向和基质金属蛋白酶降解型靶向。

pH响应靶向策略:SCI中通常因为细胞缺氧、死亡以及炎症反应呈酸性环境,因此可用于设计触发释放药物。如在Zhu等^[18]的研究中,利用纳米层状双氢氧化物实现SCI中酸性微环境的针对性释放。其层间可以插入不同的阴离子,形成纳米级别的复合物,使这些阴离子在低pH值条件下,释放携带的药物。另一项研究设计了一种pH响应的介孔聚多巴胺纳米递送平台,在SCI部位改变的酸性微环境中靶向聚集释放药物^[19]。

基质金属蛋白酶响应:基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一种在SCI部位中高度活跃的蛋白酶。MMPs响应的纳米粒可以在MMPs的作用下,发生结构变化或局部降解,可以在受损区域有选择性地释放药物,实现局部治疗。Zhang等^[20]的研究通过使用明胶包被的介孔二氧化硅纳米粒子携带药物,MMPs对明胶进行降解。同样在Rao等^[21]的研究中,MMPs识别并切割的多肽被用于修饰纳米粒子,这种响应释放方式可以使抗炎因子的释放与炎症反应同步,为SCI的治疗提供了新的思路。

此外,纳米粒子活性氧响应释放也是另一种应用策略。纳米粒子可以在存在活性氧的环境下,通过连接体中的活性氧可裂解的键实现控制药物的释放^[22]。

2.3 磁导向靶向

通过在纳米粒子内引入磁性材料,可以利用外部磁场来引导纳米粒定位到特定区域。氧化铁纳米粒(iron-oxide nanoparticles, IONP)是最常见的磁性纳米粒之一,具有良好的生物相容性和稳定性,可作为载体用于递送治疗性物质到SCI部位。Kim等^[23]制备的含有IONP的模拟外泌体的纳米囊泡来携带治疗性生长因子,精确递送到靶细胞。在另一项研究中,通过将超顺磁IONP负载的骨髓间充质干细胞靶向至SCI部位^[24]。超顺磁性IONP表现出更强的磁化特性,即在较低的外部磁场下就能够实现饱和磁化,而且磁化强度随着磁场的增加而线性增加。而普通IONP则需要更强的外部磁场才能实现相似的饱和磁化,虽然磁化强度仍然随着外部磁场的增加而增强,但并不是线性的。

3 SCI的纳米递送系统

大多数用于治疗SCI的药物,存在血管系统内稳定性差、脱靶器官积聚或不能穿过BSCB而无法到达损伤部位等问题^[25-27],因此使用受到限制。这导致在临床前试验中有治疗效果的药物无法转化为患者组织内积累和再生改善^[28,29]。因此迫切需要开发非侵入性治疗的新方法以解决SCI相关药物递送的问题。纳米递送系统提供了一种潜在的非侵入性和多模式治疗策略,并具备以下优势:纳米载体有可能通过靶向递送和延长循环时间来提高药物的生物利用度^[30];纳米载体能穿过血BSCB和细胞膜壁等屏障^[31];较大的比表面积允许化合物(例如靶向部分和药物)结合到表面;纳米载体本身在没有药物的情况下,可以通过影响多种炎症反应的多模式机制将免疫群体调节为抗炎和促再生表型^[32]。因此,递送纳米系统代表了SCI治疗的一种有吸引

力的策略。下文将根据不同类型纳米粒介绍最新的SCI纳米递送策略。

3.1 聚合物纳米粒

因为良好的生物相容性,聚合物纳米粒是用于递送药物到脊髓最常用的纳米粒^[33]。其中聚乳酸-羟基酸共聚物(poly(lactic acid-hydroxy acid copolymer, PLGA)作为SCI中的药物递送系统,它的优势在于其对药物的可控释放性强,不容易受外界因素影响,同时PLGA是一种生物可降解聚合物,在体内水解成乳酸和乙醇酸,通过三羧酸循环进一步代谢成水和二氧化碳,最后在肺内排泄。其安全性已得到美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和欧洲药品管理局的认可,现已被FDA正式列为药用辅料^[34,35]。此外材料特性更灵活:可以调节其化学结构如乳酸比例、分子量和孔径大小等特性,来调整纳米粒的降解速率和药物释放速度,从而满足不同的治疗需求^[36]。近几年的研究中,PLGA水凝胶、微球和纳米粒已被用于脊髓再生和功能恢复^[37-39]。已经证实,PLGA与细胞结合是提高动物模型中治疗益处的有效策略^[40]。如Azizi等^[37]制备了负载有硫酸软骨素酶ABC的PLGA纳米球用于SCI治疗。这种纳米粒处理后能够促进模型动物的髓磷脂形成和神经胶质疤痕降解,类似地,Andrabi等^[41]利用基于PLGA的可生物降解纳米粒来递送抗氧化酶。发挥保护病变部位线粒体免受氧化应激和随后的继发性损伤,阻止细胞色素c的释放,抑制半胱天冬酶-3的活化,并保护脊髓免受细胞凋亡和进一步变性的作用,提示它可以在SCI的早期阶段成为一种有用的纳米药物,减少原发性损伤反应的影响,促进神经功能恢复。此外,研究显示,MP封装的PLGA纳米粒在SCI持续递送,比全身递送游离MP更有效^[42]。这些纳米递送系统代表了神经保护和轴突再生的合适候选者。然而,PLGA纳米粒的局限性在于载药量较低,需要经过多次制备和精细的设计才能实现较高的载药量,这意味着PLGA的制备较为复杂对技术水平和设备条件有较高的要求。此外由于PLGA本身具有一定的负电性,可能会限制其与一些阳离子药物的结合和递送。

壳聚糖纳米粒(Chitosan nanoparticles, CSNP)主要通过它的阳离子特性与其他带负电的生物材料(如天然多糖、生长因子等)的静电相互作用^[43,44],这种特性使壳聚糖能够在其结构上结合并保留生物活性分子形成复合材料^[45]。这个特性也让它可以与脑毛细血管内皮上带负电荷的质膜相互作用,穿过生理屏障^[46,47]。利用这些特性,Li等^[48]设计了壳聚糖修饰的中空二氧化锰纳米粒用于递送白藜芦醇,以帮助其通过BSCB,并且表现出缓慢释放药物,来缓解氧化应激,减少炎症来发挥神经保护作用。另一项研究使用壳聚糖作为纳米壳来输送CeO₂纳米粒,发挥神经保护的作用^[49]。

聚多巴胺纳米粒(polydopamine nanoparticles, PDANP)具有优良生物相容性^[50]和固有的抗氧化特性^[51]。其单体多巴胺是大脑中的一种天然神经递质。PDANP的抗氧化或抗炎机制是消除产生的活性氧^[52]。PDANP与其他药物输送系统相比,具有几个优点。首先,PDANP的制备条件简单,合成不需要有机

溶剂,为其研究和应用提供了极大的便利。此外,由于PDANP具有优异的附着力,可以涂覆各种类型的有机和无机纳米粒^[53]。表面化学官能团可以在碱性条件下进行化学反应,从而实现对聚多巴胺表面的二次修饰^[54]。这些特性使得聚多巴胺在纳米粒制备及功能化方面具有很大的潜力和优势。在一项研究中,同时通过PDANP的黏附特性广谱的捕获细胞因子(TNF α 、IL-6和IL-10),从而促进受伤大鼠模型的神经元存活和运动恢复^[39]。尽管PDANP有如上所述的优点,但PDANP的制备方法和质量控制仍需要进一步优化和标准化。此外,由于PDANP具有较强的自氧化性^[55],其长期稳定性也需要得到进一步的研究和改善。

3.2 脂质体

脂质体(liposome, LPO)可以在其疏水双层和亲水腔中加载不同种类的物^[56,57],保护有效载荷不降解,确保其在病变部位的积累并增强治疗效果。LPO作为一种有效的纳米药物载体,在临床上已得到应用,包括多柔比星脂质体注射液、两性霉素B脂质体注射液以及阿托伐他汀钙片等。这些药物的使用表明,LPO在临床治疗中具有优秀的生物相容性和安全性,能够实现针对性输送和延长药物半衰期等优点。在SCI治疗中,一些研究已经探讨了使用脂质体作为载体输送神经生长因子、炎症抑制剂等药物的可能性,并取得一定的进展^[57]。Zhang等^[58]的研究制造了维生素E琥珀酸接枝 ϵ -聚赖氨酸纳米粒并加载到阳离子脂质体中,有效减少神经凋亡,促进SCI的功能恢复。Tang等^[59]将LPO作为纳米载体,并将其表面伪装成巨噬细胞膜,以增强其在体内的稳定性和生物相容性。脂质体的药物释放通常是通过脂质体的溶解、破裂或渗透来实现的。然而,这种释放机制可能无法提供持续和可控的药物释放。为了实现更精确的药物释放控制,需要在脂质体上引入合适的靶向策略来实现可调节的药物释放。

3.3 金属和金属氧化物纳米粒

纳米金颗粒(Au nanoparticles, AuNP)可以用于药物递送、生物成像和光热疗法。在SCI中,AuNP可以用于局部和系统性的药物递送和治疗。AuNP具有其惰性和非免疫原性特性、良好的生物相容性和生物分布性、易于制备和修饰的特点。它可以很容易地用不同的生物分子合成和功能化,而不会改变其生物活性^[60]。AuNP通过结合药物递送,可以达到药物毒性和低生物利用度的效果^[61]。AuNP被证明可以增强胚胎脊髓衍生神经干细胞的分化促进神经轴突再生,减弱星形胶质细胞分化,从而抑制神经胶质纤维酸性蛋白屏障形成^[62]。同时AuNP在单核巨噬细胞极化调控方面也有一定的贡献^[63]。

氧化铈纳米粒(Cerium oxide nanoparticles, CONP)有良好的抗炎和抗氧化性,并且能够促进神经元分化并增加神经元存活能力^[64],因此可用于促进细胞增殖和治疗许多疾病,比如阿尔茨海默病、帕金森病和SCI^[65]。在SCI治疗中,CONP的自催化作用是一种很重要的催化特性,CONP能够自身参与氧化还原反应,并在反应结束后回到原来的形态,以维持催化剂的活性和稳定性。这种自催化特性使CONP在催化领域中具有广泛的应

用潜力。CONP可以模拟超氧化物歧化酶、过氧化氢酶和过氧化物酶等氧化酶的活性,并具有吸附羟自由基和一氧化氮^[66]的能力。这些特性使CONP成为一种良好的抗氧化剂^[67,68],通过清除细胞内产生的自由基,降低氧化应激引起的细胞损伤和炎症反应,在SCI中发挥神经保护的功能。另一方面,一些研究报告了有争议的影响;当应用于人肺上皮细胞时,观察到不良细胞反应,包括活性氧增加,氧化应激基因的诱导和凋亡细胞死亡^[69,70]。这可能归因于使用剂量的不同以及纳米颗粒的细胞依赖性反应,因此对于CONP纳米粒,剂量的选择需要仔细平衡其抗氧化特性和潜在的毒副作用。过高的剂量可能导致CONP产生更多的活性氧物种,反而增加细胞损伤,而过低的剂量可能不足以实现有效的治疗效果。

3.4 其他纳米粒子

纳米氧化锌颗粒(Zinc oxide nanoparticles, ZnONP)作为一种半导体纳米粒具有独特的光催化和电催化特性,使其能够作为一种有效的光催化剂,在SCI中ZnONP可以通过吸收光能产生电子和空穴,从而激活细胞内的信号通路进而促进神经元的再生和修复,有研究表明PI3K/Akt信号通路可能在SCI后ZnONP的保护作用中起着至关重要的作用^[71]。同时作为一种电催化剂,在电化学条件下可以在SCI的部位释放神经递质一氧化氮,促进神经元的生长和再生。此外ZnONP还具有抗炎、抗氧化的能力^[72],促进血管生成的作用。作为药物递送系统ZnONP制备方法简单,成本廉价可以大规模的制备。通过表面和内部孔道可以吸附和嵌入药物,从而实现高效的药物递送。但ZnONP的药物控制释放相对困难,受制于多种因素,例如孔径大小、表面活性剂、药物分子结构等因素。

介孔二氧化硅纳米粒(Mesoporous silica nanoparticles, MSNP)可以用于药物递送和治疗,通过高孔隙度的特点加载各种药物^[73,74],但由于不可生物降解性,它们的应用有很大的限制。而且有研究表明MS-NP会加重血脊髓屏障的破坏,增加了SCI后热休克蛋白和泛素的表达^[25],这对脊髓的恢复不利。

4 讨论和展望

在过去的十年中,用于SCI修复的纳米材料开发取得了重大进展。研究人员通过选择合适的纳米材料、调整粒径和表面特性,设计了多种用于SCI治疗的纳米递送系统。例如,聚合物纳米粒、脂质纳米粒或金属纳米粒等可以有效地负载和释放药物。通过改善药物的溶解度和稳定性,纳米粒可以促进药物跨越血脑屏障,增加药物在损伤区域的富集度,提高药物在中枢神经系统中的分布。利用纳米粒递送生长因子、细胞因子或基因治疗药物,可以增强神经细胞的存活和再生能力。纳米递送系统还可以调节免疫反应,减少炎症反应,并提供脱敏效应,减少SCI后的继发损伤和炎症反应。纳米材料的临床前研究显示改变SCI治疗的巨大潜力。然而,在回顾SCI纳米递送近几年的研究时,可以观察到一些问题和不足之处。目前的研究还缺乏整体的系统性,这导致我们对于纳米递送系统的最佳设计、最有效的药物选择以及最佳的递送策略等方面了解有限;大多数

研究都集中在短期效果的评估上,而缺乏对长期效果的评估,了解纳米递送系统的长期疗效对于确定其在SCI治疗中的实际应用非常重要;纳米粒作为药物递送载体的安全性和毒性问题需要更深入、更全面的毒性评估,以确保其在临床应用中的安全性。为解决这些问题,可以考虑以下方向和途径:①加强跨学科合作:纳米递送系统的研究需要跨越材料科学、生物学、药学等多个学科的合作。加强学科之间的合作与交流,可以促进新的想法和创新,并有助于解决当前面临的问题。②系统性研究设计:为了更好地了解纳米递送系统的效果和机制,需要设计更系统和全面的研究。这包括对不同纳米材料和药物的比较评估,对不同递送策略的研究,以及对长期效果的评估。③长期效果评估:为了评估纳米递送系统的长期效果,需要进行更多的长期随访研究。这将提供更全面的治疗效果评估,并帮助确定适合不同类型和程度SCI的患者的最佳治疗方案。④进一步的研究应该注重纳米递送系统的安全性和毒性评估。这可以包括体外和体内的实验,以评估纳米粒的生物相容性、细胞毒性、免疫反应和长期的系统毒性。采用多种方法,如细胞实验、小动物模型和体内组织学分析,可以全面评估纳米递送系统的安全性,并为其进一步的临床转化提供有力的支持。⑤研发多功能纳米递送系统:在设计纳米递送系统时,可以考虑增加其多功能性,以进一步提高治疗效果。例如,结合药物递送与成像功能,可以实现实时监测和评估治疗效果;结合生物活性分子的递送,如生长因子或基因治疗,可以促进神经再生和修复;结合其他药物递送系统,如结合水凝胶和纳米粒,增强药物的缓释作用。总体而言,SCI纳米递送系统的研究在取得进展的同时仍然面临一些挑战。通过以上提及的方向和途径,我们可以解决当前面临的问题,并逐步实现纳米粒药物递送系统在SCI治疗中的应用,从而为SCI患者提供更有效的治疗选择,促进其功能恢复。

参考文献

- [1] Ding W, Hu S, Wang P, et al. Spinal Cord Injury: The Global Incidence, Prevalence, and Disability From the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2022, 47: 1532-1540. DOI: 10.1097/BRS.0000000000004417.
- [2] Jazayeri SB, Maroufi SF, Mohammadi E, et al. Incidence of traumatic spinal cord injury worldwide: A systematic review, data integration, and update[J]. *World Neurosurg* X, 2023, 18: 100171. DOI: 10.1016/j.wnsx.2023.100171.
- [3] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume[J]. *World Neurosurg*, 2018, 113: e345-e63. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.02.033.
- [4] Chiu WT, Lin HC, Lam C, et al. Review paper: epidemiology of traumatic spinal cord injury: comparisons between developed and developing countries[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2010, 22: 9-18. DOI: 10.1177/1010539509355470.
- [5] Wilson JR, Cronin S, Fehlings MG, et al. Epidemiology and Impact of Spinal Cord Injury in the Elderly: Results of a Fifteen-Year Population-Based Cohort Study[J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37: 1740-1751. DOI: 10.1089/neu.2020.6985.
- [6] Alas H, Pierce KE, Brown A, et al. Sports-related Cervical Spine Fracture and Spinal Cord Injury: A Review of Nationwide Pediatric Trends [J]. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2021, 46: 22-28. DOI: 10.1097/BRS.00000000000003718
- [7] Copley PC, Tilliridou V, Kirby A, et al. Management of cervical spine

- trauma in children[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45: 777-789. DOI: 10.1007/s00068-018-0992-x.
- [8] Stein DM, Menaker J, Mcquillan K, et al. Risk factors for organ dysfunction and failure in patients with acute traumatic cervical spinal cord injury[J]. *Neurocrit Care*, 2010, 13: 29-39. DOI: 10.1007/s12028-010-9359-9.
- [9] Tator CH. Update on the pathophysiology and pathology of acute spinal cord injury[J]. *Brain Pathol*, 1995, 5: 407-413. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1995.tb00619.x.
- [10] Hulsebosch CE. Recent advances in pathophysiology and treatment of spinal cord injury[J]. *Adv Physiol Educ*, 2002, 26: 238-255. DOI: 10.1152/advan.00039.2002.
- [11] Ghoshmitra S, Diercks DR, Mills NC, et al. Role of engineered nanocarriers for axon regeneration and guidance: current status and future trends[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64: 110-125. DOI: 10.1016/j.addr.2011.12.013.
- [12] Mekhail M, Almazan G, Tabrizian M. Oligodendrocyte-protection and remyelination post-spinal cord injuries: a review[J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 96(3): 322-339. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2012.01.008.
- [13] Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23: 318-334. DOI: 10.1089/neu.2006.23.318.
- [14] Li J, Wei J, Wan Y, et al. TAT-modified tetramethylpyrazine-loaded nanoparticles for targeted treatment of spinal cord injury[J]. *J Control Release*, 2021, 335: 103-116. DOI: 10.1016/j.jconrel.2021.05.016.
- [15] Lin Y, Li C, Li J, et al. NEP(1-40)-modified human serum albumin nanoparticles enhance the therapeutic effect of methylprednisolone against spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17: 12. DOI:10.1186/s12951-019-0449-3.
- [16] Bin S, Zhou N, Pan J, et al. Nano-carrier mediated co-delivery of methyl prednisolone and minocycline for improved post-traumatic spinal cord injury conditions in rats[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2017, 43: 1033-1041. DOI: 10.1080/03639045.2017.1291669.
- [17] Gao W, Li J. Targeted siRNA delivery reduces nitric oxide mediated cell death after spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2017, 15: 38. DOI: 10.1186/s12951-017-0272-7.
- [18] Zhu R, Zhu X, Zhu Y, et al. Immunomodulatory Layered Double Hydroxide Nanoparticles Enable Neurogenesis by Targeting Transforming Growth Factor-beta Receptor 2[J]. *ACS Nano*, 2021, 15: 2812-2830. DOI: 10.1021/acsnano.0c08727.
- [19] Yang J, Wang M, Zheng S, et al. Mesoporous polydopamine delivering 8-gingerol for the target and synergistic treatment to the spinal cord injury[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21: 192. DOI: 10.1186/s12951-023-01896-1.
- [20] Zhang B, Ding Z, Dong J, et al. Macrophage-mediated degradable gelatin-coated mesoporous silica nanoparticles carrying pirfenidone for the treatment of rat spinal cord injury[J]. *Nanomedicine*, 2021, 37: 102420. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102420.
- [21] Rao S, Lin Y, Du Y, et al. Designing multifunctionalized selenium nanoparticles to reverse oxidative stress-induced spinal cord injury by attenuating ROS overproduction and mitochondria dysfunction[J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7: 2648-2656. DOI: 10.1039/c8tb02520g.
- [22] Ma D, Shen H, Chen F, et al. Inflammatory Microenvironment-Responsive Nanomaterials Promote Spinal Cord Injury Repair by Targeting IRF5[J]. *Adv Health Mater*, 2022, 11: e2201319. DOI: 10.1002/adhm.202201319.
- [23] Kim HY, Kumar H, Jo MJ, et al. Therapeutic Efficacy-Potentiated and Diseased Organ-Targeting Nanovesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells for Spinal Cord Injury Treatment[J]. *Nano Lett*, 2018, 18: 4965-4975. DOI: 10.1021/acs.nanolett.8b01816.
- [24] Zhang RP, Xu C, Liu Y, et al. Visual bone marrow mesenchymal stem cell transplantation in the repair of spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10: 404-411. DOI: 10.4103/1673-5374.153688.
- [25] Sharma HS, Muresanu DF, Lafuente JV, et al. Nanoparticles Exacerbate Both Ubiquitin and Heat Shock Protein Expressions in Spinal Cord Injury: Neuroprotective Effects of the Proteasome Inhibitor Carfilzomib and the Antioxidant Compound H-290/51[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52: 882-898. DOI: 10.1007/s12035-015-9297-9.
- [26] Khadka B, Lee JY, Kim KT, et al. Recent progress in therapeutic drug delivery systems for treatment of traumatic CNS injuries[J]. *Future Med Chem*, 2020, 12: 1759-1778. DOI: 10.4155/fmc-2020-0178.
- [27] Pandit R, Chen L, Gotz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 165-166: 1-14. DOI:10.1016/j.addr.2019.11.009.
- [28] Kwon BK, Okon E, Hillyer J, et al. A systematic review of non-invasive pharmacologic neuroprotective treatments for acute spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28: 1545-1588. DOI: 10.1089/neu.2009.1149.
- [29] Song YH, Agrawal NK, Griffin JM, et al. Recent advances in nanotherapeutic strategies for spinal cord injury repair[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 148: 38-59. DOI: 10.1016/j.addr.2018.12.011.
- [30] Wong PT, Choi SK. Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems[J]. *Chem Rev*, 2015, 115: 3388-3432. DOI: 10.1021/cr5004634.
- [31] Juillerat-Jeanneret L. The targeted delivery of cancer drugs across the blood-brain barrier: chemical modifications of drugs or drug-nanoparticles? [J]. *Drug Discov Today*, 2008, 13: 1099-1106. DOI: 10.1016/j.drudis.2008.09.005.
- [32] Lasola JJM, Kamdem H, McDaniel MW, et al. Biomaterial-Driven Immunomodulation: Cell Biology-Based Strategies to Mitigate Severe Inflammation and Sepsis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1726. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01726.
- [33] Patel T, Zhou J, Piepmeier JM, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64: 701-705. DOI: 10.1016/j.addr.2011.12.006.
- [34] Han FY, Thurecht KJ, Whittaker AK, et al. Bioerodable PLGA-Based Microparticles for Producing Sustained-Release Drug Formulations and Strategies for Improving Drug Loading[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 185. DOI: 10.3389/fphar.2016.00185.
- [35] Ruman U, Fakurazi S, Masarudin MJ, et al. Nanocarrier-Based Therapeutics and Theranostics Drug Delivery Systems for Next Generation of Liver Cancer Nanodrug Modalities[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 1437-1456. DOI: 10.2147/IJN.S236927.
- [36] De Ruiter GC, Onyeneho IA, Liang ET, et al. Methods for in vitro characterization of multichannel nerve tubes[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 84: 643-651. DOI: 10.1002/jbm.a.31298.
- [37] Azizi M, Farahmandghavi F, Joghataei MT, et al. ChABC-loaded PLGA nanoparticles: A comprehensive study on biocompatibility, functional recovery, and axonal regeneration in animal model of spinal cord injury[J]. *Int J Pharm*, 2020, 577: 119037. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119037.
- [38] Song Z, Wang Z, Shen J, et al. Nerve growth factor delivery by ultrasound-mediated nanobubble destruction as a treatment for acute spinal cord injury in rats[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1717-1729. DOI: 10.2147/IJN.S128848.
- [39] Wei G, Jiang D, Hu S, et al. Polydopamine-Decorated Microcomposites Promote Functional Recovery of an Injured Spinal Cord by Inhibiting Neuroinflammation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13: 47341-47353. DOI: 10.1021/acsaami.1c11772.
- [40] Park J, Zhang Y, Saito E, et al. Intravascular innate immune cells reprogrammed via intravenous nanoparticles to promote functional recovery after spinal cord injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116: 14947-14954. DOI:10.1073/pnas.1820276116.
- [41] Andrabi SS, Yang J, Gao Y, et al. Nanoparticles with antioxidant enzymes protect injured spinal cord from neuronal cell apoptosis by attenuating mitochondrial dysfunction[J]. *J Control Release*, 2020, 317: 300-311. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.12.001.
- [42] Kim YT, Caldwell JM, Bellamkonda RV. Nanoparticle-mediated local delivery of Methylprednisolone after spinal cord injury[J]. *Biomaterials*, 2009, 30: 2582-2590. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.12.077.
- [43] Nooshabadi VT, Khanmohamadi M, Valipour E, et al. Impact of exosome-loaded chitosan hydrogel in wound repair and layered dermal reconstitution in mice animal model[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2020, 108: 2138-2149. DOI: 10.1002/jbm.a.36959.

- [44] Li S, Dong S, Xu W, et al. Antibacterial Hydrogels[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2018, 5: 1700527. DOI: 10.1002/advs.201700527.
- [45] Khanmohammadi M, Sakai S, Taya M. Characterization of encapsulated cells within hyaluronic acid and alginate microcapsules produced via horseradish peroxidase-catalyzed crosslinking[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2019, 30: 295-307. DOI: 10.1080/09205063.2018.1562637.
- [46] Kravanja G, Primožic M, Knez Z, et al. Chitosan-based (Nano) materials for Novel Biomedical Applications[J]. *Molecules*, 2019, 24: 1960. DOI:10.3390/molecules24101960.
- [47] Cortes H, Alcalá-Alcalá S, Caballero-Floran IH, et al. A Reevaluation of Chitosan-Decorated Nanoparticles to Cross the Blood-Brain Barrier[J]. *Membranes (Basel)*, 2020, 10: 212. DOI: 10.3390/membranes10090212.
- [48] Li Y, Zou Z, An J, et al. Chitosan-modified hollow manganese dioxide nanoparticles loaded with resveratrol for the treatment of spinal cord injury [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 2498-512. DOI:10.1080/10717544.2022.2104957
- [49] Fang X, Song H. Synthesis of cerium oxide nanoparticles loaded on chitosan for enhanced auto-catalytic regenerative ability and biocompatibility for the spinal cord injury repair[J]. *J Photochem Photobiol B*, 2019, 191: 83-87. DOI: 10.1016/j.jphotobiol.2018.11.016.
- [50] Wu D, Zhou J, Chen X, et al. Mesoporous polydopamine with built-in plasmonic core: Traceable and NIR triggered delivery of functional proteins[J]. *Biomaterials*, 2020, 238: 119847. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2020.119847.
- [51] Wang L, He Y, He T, et al. Lymph node-targeted immune-activation mediated by imiquimod-loaded mesoporous polydopamine based-nanocarriers[J]. *Biomaterials*, 2020, 255: 120208. DOI:10.1016/j.biomaterials.2020.120208.
- [52] Zeng WN, Wang D, Yu QP, et al. Near-Infrared Light-Controllable Multifunction Mesoporous Polydopamine Nanocomposites for Promoting Infected Wound Healing[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 2534-2550. DOI:10.1021/acsami.1c19209.
- [53] Van Der Westen R, Hosta-Rigau L, Sutherland DS, et al. Myoblast cell interaction with polydopamine coated liposomes[J]. *Biointerphases*, 2012, 7: 8. DOI:10.1007/s13758-011-0008-4.
- [54] Lee H, Dellatore SM, Miller WM, et al. Mussel-inspired surface chemistry for multifunctional coatings[J]. *Science*, 2007, 318: 426-430. DOI:10.1126/science.1147241.
- [55] Karan A, Khezerlou E, Rezaei F, et al. Morphological Changes in Astrocytes by Self-Oxidation of Dopamine to Polydopamine and Quantification of Dopamine through Multivariate Regression Analysis of Polydopamine Images[J]. *Polymers (Basel)*, 2020, 12: 2483. DOI: 10.3390/polym12112483.
- [56] Sun X, Pang Z, Ye H, et al. Co-delivery of pEGFP-hTRAIL and paclitaxel to brain glioma mediated by an angiopep-conjugated liposome [J]. *Biomaterials*, 2012, 33(3): 916-24. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.10.035
- [57] Bulbake U, Doppalapudi S, Kommineni N, et al. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review[J]. *Pharmaceutics*, 2017, 9: 12. DOI: 10.3390/pharmaceutics9020012.
- [58] Zhang J, Li Y, Xiong J, et al. Delivery of pOXR1 through an injectable liposomal nanoparticle enhances spinal cord injury regeneration by alleviating oxidative stress[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6: 3177-3191. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.03.001.
- [59] Tang W, Yang Y, Yang L, et al. Macrophage membrane-mediated targeted drug delivery for treatment of spinal cord injury regardless of the macrophage polarization states[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2021, 16: 459-470. DOI: 10.1016/j.ajps.2021.03.005.
- [60] Khlebtsov N, Dykman L. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of in vitro and in vivo studies[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 1647-1671. DOI: 10.1039/c0cs00018c.
- [61] Papastefanaki F, Jakovcevski I, Pouliat N, et al. Intraspinal Delivery of Polyethylene Glycol-coated Gold Nanoparticles Promotes Functional Recovery After Spinal Cord Injury[J]. *Mol Ther*, 2015, 23: 993-1002. DOI: 10.1038/mt.2015.50.
- [62] Ko WK, Kim SJ, Han GH, et al. Transplantation of neuron-inducing grafts embedding positively charged gold nanoparticles for the treatment of spinal cord injury[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 7: e10326. DOI: 10.1002/btm2.10326.
- [63] Lin S, Li D, Zhou Z, et al. Therapy of spinal cord injury by zinc modified gold nanoclusters via immune-suppressing strategies[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19: 281. DOI: 10.1186/s12951-021-01035-8.
- [64] Bailey ZS, Nilson E, Bates JA, et al. Cerium Oxide Nanoparticles Improve Outcome after In Vitro and In Vivo Mild Traumatic Brain Injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37: 1452-1462. DOI: 10.1089/neu.2016.4644.
- [65] Sadowska-Bartos I, Bartosz G. Redox nanoparticles: synthesis, properties and perspectives of use for treatment of neurodegenerative diseases[J]. *J Nanobiotechnology*, 2018, 16: 87. DOI: 10.1186/s12951-018-0412-8.
- [66] Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 2407. DOI: 10.3390/ijms20102407.
- [67] Kim JW, Mahapatra C, Hong JY, et al. Functional Recovery of Contused Spinal Cord in Rat with the Injection of Optimal-Dosed Cerium Oxide Nanoparticles[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2017, 4: 1700034. DOI:10.1002/advs.201700034.
- [68] Ciofani G, Genchi GG, Liakos I, et al. Effects of cerium oxide nanoparticles on PC12 neuronal-like cells: proliferation, differentiation, and dopamine secretion[J]. *Pharm Res*, 2013, 30: 2133-2145. DOI: 10.1007/s11095-013-1071-y.
- [69] Park EJ, Choi J, Park YK, et al. Oxidative stress induced by cerium oxide nanoparticles in cultured BEAS-2B cells[J]. *Toxicology*, 2008, 245: 90-100. DOI: 10.1016/j.tox.2007.12.022.
- [70] Mittal S, Pandey AK. Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: role of ROS mediated DNA damage and apoptosis[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 891934. DOI: 10.1155/2014/891934.
- [71] Liu J, Huang Z, Yin S, et al. Protective effect of zinc oxide nanoparticles on spinal cord injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 990586. DOI: 10.3389/fphar.2022.990586.
- [72] Lin S, Zhao HS, Xu C, et al. Bioengineered Zinc Oxide Nanoparticle-Loaded Hydrogel for Combinative Treatment of Spinal Cord Transection[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 796361. DOI: 10.3389/fbioe.2021.796361.
- [73] Ashley CE, Carnes EC, Phillips GK, et al. The targeted delivery of multicomponent cargos to cancer cells by nanoporous particle-supported lipid bilayers[J]. *Nat Mater*, 2011, 10: 389-397. DOI: 10.1038/nmat2992.
- [74] Tarn D, Ashley CE, Xue M, et al. Mesoporous silica nanoparticle nanocarriers: biofunctionality and biocompatibility[J]. *Acc Chem Res*, 2013, 46: 792-801. DOI: 10.1021/ar3000986.

(本文编辑:王晶)