

中药化学成分透血脑屏障机制及促透方法研究进展

金露薇, 魏元锋*, 高 缘

中国药科大学中药学院, 江苏 南京 211198

摘 要: 血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是机体参与固有免疫的内部屏障之一,但同时也是药物治疗中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的主要制约因素。具 CNS 疾病治疗作用的中药中所含化学成分只有少数能透过 BBB 从而发挥治疗作用,而绝大部分中药化学成分则无法进入以脑为主的 CNS。BBB 的存在大大制约了中药在 CNS 疾病治疗领域中的应用,因此,中药透 BBB 的作用机制及促透方法的研究,对于进一步提高中药对 CNS 疾病的治疗作用,扩展中药的应用范围等具有重要意义。结合国内外文献报道,综述了中药透 BBB 的作用机制及促透机制、促透方法的研究新进展。

关键词: 血脑屏障; 中药; 渗透机制; 促透方法; 中枢神经系统

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2013)15-2183-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2013.15.027

Research progress in penetration mechanism of chemical constituents in Chinese materia medica into blood-brain barrier and penetration enhancing methods

JIN Lu-wei, WEI Yuan-feng, GAO Yuan

Institute of Traditional Chinese Medicine, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Key words: blood-brain barrier; Chinese materia medica; penetration mechanism; penetration enhancing methods; central nervous system

中药在治疗中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病方面有其独特的优势,如标本兼治、副作用小等。某些中药中所含的复杂化学成分可进入以脑为主的 CNS,发挥治疗作用。血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是哺乳动物 CNS 特有的防御机构,脑组织内的脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMEC)紧密相连,内皮细胞之间无间隙,且毛细血管外表面几乎均为星形胶质细胞(astrocyte, AC)包围,这种特殊结构形成了保护大脑的生理屏障^[1],该生理屏障在阻挡病原微生物及毒性产物、异物颗粒包括染料颗粒等从血流进脑组织和脑脊液内,以保护 CNS 免受损害的同时,也阻碍了中药中大部分化学成分进入 CNS,或使得进入 CNS 的药物浓度甚低,从而严重影响了中药疗效的发挥。本文综合分析了中药中不同种类化学成分透过 BBB 的机制以及目前对 BBB 的促透机制及促透手段,以期为进一步提

高中药对 CNS 疾病的治疗作用及治疗 CNS 类疾病中药的进一步开发提供研究思路。

1 中药透过 BBB 的机制研究

药物成分透过 BBB 主要有 4 条途径: 1) 水溶性小分子直接经细胞间隙扩散; 2) 脂溶性分子的跨膜扩散; 3) 特异受体介导的胞饮作用; 4) 特异载体通道和酶系统的激活^[2]。中药所含化学成分复杂,目前能透过 BBB 的主要为极性或脂溶性小分子物质。不同化学成分透过 BBB 的途径不同,同一化学成分亦有可能通过一种或多种途径透过 BBB。

1.1 中药中极性小分子透 BBB 的机制

洋川芎内酯 I(senkyunolide I)为川芎中主要入脑成分^[3],该成分水溶性好,相对分子质量较小,可直接通过细胞间隙扩散,快速入脑^[4];天麻是中医治疗头痛的常用中药,其主要化学成分天麻素(gastrodin)是由天麻苷元与一分子葡萄糖构成,苷元部分结构简单,相对分子质量小,可视为葡萄糖

收稿日期: 2013-03-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81202988)

作者简介: 金露薇(1989—),女,浙江杭州人,硕士在读,研究方向为中药新型给药系统。Tel: 15895957410 E-mail: VV19890903@163.com

*通信作者 魏元锋 Tel: 15251756256 E-mail: weiyuanfengyuer@yeah.net

的取代基,该物质可通过 BMEC 上特异性的葡萄糖载体转运至脑内^[5];清开灵有效组分中的小分子极性化合物如栀子苷、牛胆酸、猪去氧胆酸、去氧胆酸等,均能透过 BBB,其透过率从高到低依次为栀子苷、牛胆酸、猪去氧胆酸和去氧胆酸,其透过机制有待于进一步研究^[6]。

1.2 中药中脂溶性小分子透 BBB 的机制

挥发油为中药中所含的一大类脂溶性小分子物质,芳香开窍类中药多以挥发油为主要药效部位,该类物质不仅能通过跨膜扩散等途径自由通过 BBB 发挥药效,而且可以改变 BBB 的结构以促进 BBB 的开放。石菖蒲具有芳香开窍、醒脑益智的功效,其主要有效部位石菖蒲挥发油经 ig 给予大鼠后,发现有 2 个主要成分 β -细辛醚、 α -细辛醚能进入脑组织^[7],用电镜观察大鼠大脑皮层 BBB 的超微结构在给药前后的变化,给予石菖蒲后 BBB 超微结构发生改变,内皮细胞壁变薄,局部有缺损,基膜外 AC 及其足板出现水肿,结构模糊,表明石菖蒲可以影响大鼠 BBB 的超微结构,使内皮细胞之间的紧密连接松弛,增加 BBB 的通透性^[8]。香兰素(vanillin)是天麻的有效成分之一,为脂溶性小分子物质,iv 后能迅速通过正常大鼠和脑缺血再灌注模型大鼠的 BBB 进入脑组织,且药物浓度较快到达高峰,香兰素可能直接经细胞间隙扩散或经特异受体介导的吞饮作用入脑^[9]。马钱子碱在医学上作为 CNS 的兴奋剂使用,小鼠 iv 及 ig 马钱子碱后,可穿透 BBB 从而对 CNS 产生作用,可能与该物质具有较高的脂溶性有关^[10]。

1.3 中药中其他能透过 BBB 的物质及透过机制研究

麝香的主要有效成分麝香酮(muscone)为大环酮类化合物。大鼠尾静脉给药后,麝香酮能迅速通过 BBB 进入脑组织中,且药物浓度很快达到峰值,与其他主要脏器相比麝香酮在脑组织中蓄积时间长、衰减慢,可能与麝香酮的脂溶性及脑中富含脂质等有关^[11]。黄酮类成分透 BBB 的报道较少,目前已有报道的如槲皮素对 BBB 的透过率达到 65.54%^[12];洋葱黄酮类提取物对 BBB 的透过率为 60.58%^[13],其透 BBB 机制仍有待进一步研究。皂苷类成分如人参皂苷是人参的主要活性成分,实验证实大鼠 ig 人参皂苷 Rg₁ 1 h 后即可在皮层、海马和纹状体检测到人参皂苷 Rg₁ 原型成分,可见其原型成分可以通过 BBB 发挥其中枢营养作用和其他中枢效应^[14]。

2 促透机制研究进展

已有的研究报道表明,直接或间接地调节与 BBB 通透性相关的内源性生化因子,是增加 BBB 通透性的主要机制。

2.1 P-糖蛋白(P-gp)

BBB 上的 P-gp 是在 BBB 上起外排作用的一种蛋白,是化学电荷屏障的重要组成部分,被认为是导致临床上小分子药物无法进入脑内的最主要原因。药物在进入细胞后,其中一部分与 P-gp 形成可逆性结合。ATP 与 P-gp 的核苷酸结合位点结合进而发生反复和快速的磷酸化和去磷酸化,因此, P-gp 依赖 ATP 水解释放的能量将部分扩散入脑的药物泵回血液,限制许多亲脂性药物入脑^[15-16]。应用 P-gp 抑制剂可以抑制 P-gp 的转运功能从而实现促透效果,抑制剂发挥作用的主要机制包括:抑制底物与 P-gp 结合位点结合,包括竞争性抑制和非竞争性抑制;抑制 ATP 水解;抑制 P-gp 的转录与翻译过程;将 P-gp 从细胞膜中移除^[17]。许多中药单体如五味子乙素^[18]、姜黄素^[19]、没药甙酮^[20]等对 P-gp 有显著的抑制作用。

2.2 5-羟色胺(5-HT)

脑微血管中 5-HT 量增加,直接与 BMEC 膜上的受体结合,引起内皮细胞强烈收缩,使内皮细胞间的紧密连接开放;5-HT 通过活化其受体,刺激血管内皮细胞吞饮囊泡及跨膜转运活动增强,从而引起 BBB 开放^[21]。已有实验证明石菖蒲^[22]、冰片^[23]能够增加小鼠大脑内 5-HT 的量,短暂性增加 BBB 的通透能力。

2.3 一氧化氮(NO)

内源性 NO 参与 BBB 通透性的调节,实验研究发现,NO 直接或通过影响 BBB 内皮细胞 Na⁺、K⁺形成的高极化激活电流,并增加其胞饮作用,从而调节离子、营养物质和其他分子的跨 BBB 转运,证实 NO 可调节生理条件下 BMEC 的通透性,另外,NO 亦可以通过血管平滑肌的作用来调节血流、血压,并对血管内皮细胞产生作用而影响 BBB 等微血管的通透性^[24]。如酸枣仁汤^[25]、冰片^[26]等可能通过促进 BMEC 合成并释放 NO,使血管扩张,血液流速加快,BBB 通透性增大,从而发挥对 CNS 的治疗作用。

2.4 其他

影响 BBB 开放的因素有很多,包括生理因素、病理因素和某些药物的作用等。内皮素(ET)是体

内最强的缩血管物质,脑组织 ET 水平的增加可导致 BBB 通透性增加^[27];组胺(HA)是为数不多的能引起 BBB 开放的中枢神经系统神经递质之一,目前在软膜血管和培养的内皮上证明 HA 引起的脑血管通透性的增加是受 H₂ 受体和细胞内 Ca²⁺ 所调节,而其降低受 H₁ 受体与环磷酸腺苷(cAMP)调节^[28]。

3 促透方法研究进展

目前有多种方法能够可逆性开放 BBB,使药物透过率增加。根据中药中化学成分种类和性质的不同,可采取不同的方法开启 BBB,以提高药物疗效,同时也可根据某些开启 BBB 的机制来开发新的复方制剂。

3.1 通过制剂方法促透

3.1.1 纳米粒(nanoparticle, NP) NP 是以高聚物为膜材,将液体或固体药物包裹成直径为纳米级的小球,其作为靶向制剂的载体载药入脑是近年来重要的研究热点,已部分应用于治疗脑部肿瘤^[29]。载药纳米粒透过 BBB 的可能机制:1) BMEC 可通过胞吞作用携带纳米粒,使药物扩散入脑;2) 吸附于脑毛细血管壁,延长药物在毛细血管壁的滞留时间并提高血管内外药物的浓度梯度,从而通过被动扩散促进药物通过血管内皮进入脑内;3) 纳米粒表面活性剂聚山梨酯 80 能够抑制高效外排泵的作用,尤其是抑制 P-gp 的外排作用,从而延长药物作用时间;4) 使 BBB 的紧密连接开放,从而使药物入脑;5) 通过跨膜方式透过 BBB 并释放药物入脑;6) 纳米粒表面活性物质可提高 BMEC 膜脂质的溶解度,使膜流动性增加,提高 BBB 对药物的通透性^[30]。如以姜黄素为模型药物制备的固体脂质纳米粒,与相应的普通制剂比较,能显著提高脑内的药物浓度,同时提高了药物的稳定性^[31]。另有研究表明, NP 可将葛根素导入脑组织内,葛根素脂质体对葛根素的相对生物利用度为 168.2%,说明葛根素制成脂质体后,由于脂质体的作用促进了葛根素对生物膜的转运,从而改善了葛根素的口服吸收性^[32]。

3.1.2 脂质体(liposome) 脂质体具有很高的亲脂性,可通过被动转运、与 BMEC 膜发生膜融合或通过内吞途径转运至脑实质^[33]。如灯盏花素以脂质体包合,大鼠 iv 给药后,与市售普通注射液相比,脂质体脑细胞外液中的药物浓度显著提高^[34];又如将三氧化二砷制成脂质体后,对 BBB 的透过性明显优于单纯砷剂^[35]。

3.1.3 微乳(microemulsion) 微乳可增加难溶性药物的溶解度,促进药物的吸收,提高药物的生物利用度,靶向释药。如将聚氧乙烯蓖麻油和陈皮油微乳化后,其 BBB 通透性明显增加,且陈皮油微乳使脑组织中依文思蓝高浓度持续的时间延长,这可能是由于结合了挥发油开窍作用和微乳载体的特点^[36]。尽管微乳具有一定的开放 BBB 作用,但靶向性有限,如果能够通过一定的物理化学修饰,使其选择性作用于 BMEC,将对其脑靶向研究有重要意义。

3.2 通过特殊给药途径促透

3.2.1 鼻腔给药 由于鼻黏膜在解剖生理上与脑部存在着独特的联系,因此有望在脑内递药领域有所突破。药物经鼻吸收后通过鼻腔嗅上皮的双极嗅细胞沿嗅神经入脑,发挥中枢治疗作用。鼻腔给药可以提高药物在脑内的浓度,达到靶向给药的目的,具有生物利用度高、吸收迅速、起效快、无损伤性、使用方便等特点,已成为制剂领域研究的热点之一^[37]。实验证实,白芷鼻黏膜给药达峰时间快,进入脑组织时间快,且脑组织中欧前胡素和异欧前胡素量较高,为白芷鼻腔给药治疗偏头痛提供了科学依据^[38]。黄芩磷脂复合物经鼻腔给药后,黄芩苷可由“鼻-脑”通路实现药物的脑靶向分布^[39]。另有报道栀子苷鼻腔给药的生物利用度接近 50%,并且由于鼻腔与脑部的独特联系,可实现鼻-脑直接传递给药,加上剂型的适当修饰如制备 NP 及脂质体,从而发挥鼻腔给药脑靶向治疗作用^[40]。

3.2.2 经内耳给药 内耳的外淋巴液通过耳蜗小管和脑脊液相连,圆窗膜是中耳和内耳的重要界面,药物及 1 μm 微球均能通过。临床上采用的鼓室给药方法,可避开血-外淋巴屏障将药物直接穿过圆窗膜送达内耳,从而进入内耳外淋巴液^[41]。如将丹酚酸 B、丹参酮 II_A 和三七总皂苷制成固体脂质 NP 后鼓室注射给药,与 iv 比较,鼓室注射药物在脑脊液的局部生物利用度显著提高,提示经内耳途径给药有望成为一种新的脑靶向方法,值得进一步研究^[42]。

3.3 通过化学修饰方法促透

3.3.1 结构修饰 基于药物透 BBB 机制与药物分子结构之间的关系,主要可从 3 个方面对药物分子进行结构修饰,以改善 BBB 通透性:1) 对于相对分子质量较小的化合物,可以通过改变化合物的理化性质,如增加亲脂性、降低相对分子质量、替换

羧酸基团、改变可旋转化学键的数量及减少 P-gp 外排等方式进行药物结构修饰,增加被动转运,从而提高脑通透性;2)将药物修饰成与内源性化合物相似的结构,使之可以与载体转运系统相结合,从而透过 BBB;3)修饰成受体可携带的药物,通过受体转运系统穿越 BBB^[43]。

3.3.2 制成前体药物 (prodrug) 前药是药物分子生物可逆的衍生物,其在体内经酶和(或)化学转化释放出有活性的母体。药物这一过程可以用于改善口服吸收,提高药物脂溶性,增加药物的生物利用度,加强靶向性^[44]。如银杏内酯 B 前药脂水分分配系数明显高于银杏内酯 B,证明前药具有更高的脂溶性,推测其应有良好的 BBB 通透性^[45]。

以上 2 种化学修饰手段可用于中药中提取的单体化合物,若以多组分体系的中药提取物作为用药部位,以上 2 种方法并不适用。

3.3.3 其他方法 有研究表明,采用亲水性壳聚糖衍生物表面修饰微乳,增加微乳表面的亲水性,以抑制巨噬细胞的吞噬作用,可提高微乳的脑靶向性,载药微乳稳定性提高,且可降低微乳中表面活性剂的用量(20%以上),从而降低不良反应发生率^[46]。

3.4 通过配伍促透

中药通过配伍以实现相关化学成分的靶向性已越来越被人们所认识,中药配伍后的脑靶向性是其治疗脑源性疾病中显示出明显优势的重要因素之一。因此,在中药复方配伍理论的指导下,开展中药有效组分配伍应用的研究,有效地开启 BBB 以提高药物进入脑组织的能力,可为解决 CNS 疾病治疗药物开发的瓶颈问题提供新的思路。

3.4.1 通过配伍冰片 作为常用中药,冰片是一种能有效促进药物透过 BBB 的辅助剂,研究表明,冰片可使大鼠 BBB 的超微结构发生可逆性改变^[47],大鼠服冰片后下丘脑内 HA 和 5-HT 量显著增高,说明冰片可通过升高大鼠下丘脑 HA 和 5-HT 的量,介导 BBB 开放^[48]。砷剂为水溶性药物,且相对分子质量较大,因此不易透过 BBB,大鼠 ig 10%冰片石蜡油液及股动脉注射亚砷酸后,其血液和脑组织匀浆中砷的浓度明显高于对照组^[49]。麝香、冰片是安宫牛黄丸中芳香开窍的主要成分,在古代两者常配伍应用于中风神昏的治疗,研究表明,麝香配伍冰片可以在 BMEC、基底膜和 AC 足突 3 个层面上分别起作用,从而减轻缺血再灌注后 BBB 损伤及脑水肿,改善缺血再灌注后神经功能障碍,且 2 味

药配伍应用优于单药^[50]。

3.4.2 通过配伍挥发油 石菖蒲中含有大量挥发油,大鼠 ig 对羟基红花黄色素 A (HSYA) 混悬液后,分别配伍冰片及石菖蒲的挥发油提取液,HPLC 测定大鼠血浆及脑组织内 HSYA 浓度,结果表明冰片及石菖蒲均对 BBB 有开启作用,且石菖蒲可影响 HSYA 在大鼠体内的分布^[51];石菖蒲提取液可有效促进葛根素、川芎嗪透过 BBB,增加 BBB 的通透性,比目前研究较多的冰片开启 BBB 的作用更显著,该研究还指出,石菖蒲可抑制 P-gp 活性,减弱 P-gp 对药物的外排作用,使药物在脑内蓄积量增加,药物生物活性增强,这是其增加 BBB 通透性的作用机制之一^[52]。芳香类药物川芎可使舒郁健脑方活性成分酸枣仁皂苷 A 透过 BBB,提高脑组织中的量,增强该复方宁心安神的功效^[53]。冠心 II 号复方中使药降香能提高君药丹参中丹参素吸收入血的程度,使丹参素向肝、脑中转移,为阐明“君-使”对药“丹参-降香”的相使作用提供了依据^[54]。

3.5 其他促透方法

有研究表明,经远端静脉输注甘露醇可以暂时开放 BBB,甘露醇注射后 5~10 min 起效,30 min 左右消失,甘露醇只是使血管内皮细胞皱缩而不造成其不可逆损伤^[55]。另外,采用低频超声体外照射诱导微泡造影剂破坏开放 BBB 的方法,可以实现 BBB 的靶向开放,且不需打开颅骨,实现无创,为 CNS 疾病的治疗开辟新的研究途径^[56]。

4 结语与展望

BBB 是保护以脑为主的大脑的主要生理屏障,但同时 BBB 的存在也限制了中药及其复方在 CNS 疾病治疗领域的应用,综合运用各种手段以提高中药对 BBB 的通透性,是提高中药治疗包括脑部疾病在内的 CNS 疾病的重要手段。目前,有多种促药物透过 BBB 手段,其中,通过配伍促透为中药的一大特色,已被古人应用于临床,而其他手段,如制剂、化学修饰等多处于实验探索阶段。进一步完善这些促透手段,使其逐步成熟并最终应用于临床,以更好地发挥中医药对脑肿瘤、脑卒中和神经退化失调等 CNS 疾病的治疗作用,是广大医药工作者未来研究的一个重要方向。

参考文献

- [1] Kanga E J, Major S, Jorksa D, et al. Blood-brain barrier opening to large molecules does not imply blood-brain barrier opening to small ions [J]. *Neurobiol Dis*, 2013,

- 52: 204-218.
- [2] Chen Y, Liu L H. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012(64): 640-665.
- [3] 沈 岚, 林 晓, 洪燕龙, 等. 大川芎方效应组分血浆及脑脊液 HPLC 特征指纹图谱研究 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(13): 2017-2021.
- [4] 熊耀坤, 梁 爽, 杜 焰, 等. HPLC 法测定洋川芎内酯 I 的平衡溶解度和表观油水分配系数 [J]. 药物分析杂志, 2012, 32(9): 1644-1647.
- [5] 蔡 铮, 侯世祥, 刘中秋, 等. 灌胃天麻素小鼠脑组织中天麻苷元的药动学研究 [J]. 中草药, 2009, 40(3): 389-391.
- [6] 高永红, 王永炎, 肖盛元, 等. 清开灵有效组分透过体外模拟血脑屏障的研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(2): 26-28.
- [7] 梁雪冰, 吴 杰, 赵国平, 等. 运用 HPLC 和 GC-MS 研究开心散有效抗抑郁成分大鼠吸收情况 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(2): 365-367.
- [8] 胡 园, 袁 默, 刘 屏, 等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 349-351.
- [9] 卢 薇, 黄玉芳, 丁 兴. 天麻有效成分香兰素入脑途径的研究 [J]. 江苏中医药, 2006, 27(2): 55-57.
- [10] 李晓天, 张丽容, 王天奎, 等. 马钱子碱在小鼠体内的组织分布 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006, 11(3): 342-344.
- [11] 陈文培, 黄玉芳, 王海东. 麝香“归经入脑”的实验研究 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(4): 288-291.
- [12] 任思冲, 所起凤, 杜文婷, 等. 槲皮素对血脑屏障的透过及胶质瘤 U251 细胞活性的影响 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2010, 41(5): 751-754.
- [13] 何 丹, 杜文婷, 范雪娇, 等. 洋葱中黄酮类提取物对血脑屏障透过及神经保护作用研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(12): 1674-1679.
- [14] 王玉珠, 薛 燕, 陈 雾, 等. 人参皂苷 Rg₁ 及其代谢产物脑内分布的研究 [A] // 第八次全国药物与化学异物代谢学术会议论文摘要 [C]. 大连: 第八次全国药物与化学异物代谢学术会, 2006.
- [15] Padowski J M, Pollack G M. Influence of time to achieve substrate distribution equilibrium between brain tissue and blood on quantitation of the blood-brain barrier P-glycoprotein effect [J]. *Brain Res*, 2011, 1426: 1-17.
- [16] 金雪红, 包仕尧. P-糖蛋白与血脑屏障 [J]. 国际脑血管病杂志, 2006, 14(4): 282-285.
- [17] 王玉璘, 王少峡, 郭 虹, 等. 血脑屏障中 P-糖蛋白的调节机制 [J]. 中国药理学通报, 2011, 27(9): 1196-1200.
- [18] Sun M, Xu X L, Lu Q H, et al. Schisandrin B: A dual inhibitor of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 1 [J]. *Cancer Lett*, 2007, 246(1/2): 300-307.
- [19] 王 磊, 柯 红, 王一羽, 等. 姜黄素逆转 P 糖蛋白介导的膀胱肿瘤多药耐药的实验研究 [J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 707-708.
- [20] Xu H B, Xu Z L, Li L, et al. Reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by guggulsterone in multidrug-resistant human cancer cell lines [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 694(1/3): 39-44.
- [21] Krabbea G, Matyasha V, Pannasch U, et al. Activation of serotonin receptors promotes microglial injury-induced motility but attenuates phagocytic activity [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(3): 419-428.
- [22] 王 虹. 石菖蒲对 5-HT 含量的影响 [A] // 2006 第六届中国药学会学术年会论文集 [C]. 广州: 2006 第六届中国药学会学术年会, 2006.
- [23] Li W R, Yao L M, Mi S Q, et al. Relation of openness of blood-brain barrier by borneol with histamine and 5-hydroxytryptamine [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(3): 937-939.
- [24] Martinsa T, Burgoynea T, Kenny B A, et al. Methamphetamine-induced nitric oxide promotes vesicular transport in blood-brain barrier endothelial cells [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 65: 74-82.
- [25] 王 欣, 刘持年, 王育虎, 等. 酸枣仁汤对大鼠脑组织、血中 NO、NOS 与 ET-1 的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2009, 33(2): 152-153.
- [26] Liu R, Zhang L, Lan X, et al. Protection by borneol on cortical neurons against oxygen-glucose deprivation/reperfusion: involvement of anti-oxidation and anti-inflammation through nuclear transcription factor kappa B signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2011, 176: 408-419.
- [27] Leung J W C, Chung S S M, Chung S K. Endothelial endothelin-1 over-expression using receptor tyrosine kinase tie-1 promoter leads to more severe vascular permeability and blood brain barrier breakdown after transient middle cerebral artery occlusion [J]. *Brain Res*, 2009, 1266: 121-129.
- [28] 吴大正, 胡之璧. 黄芪皂苷甲对组胺引起的大鼠脑软膜微血管内皮增加的影响 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 54-57.
- [29] Ragnai M N, Brown M, Ye D. Internal benchmarking of a human blood-brain barrier cell model for screening of nanoparticle uptake and transcytosis [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2011, 77(3): 360-367.

- [30] 王斌艳, 夏爱晓, 陈莘莘, 等. 载药纳米粒透过血脑屏障机制的研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2010, 37(1): 40-42.
- [31] 孙 敏. 姜黄素聚氰基丙烯酸丁酯纳米粒的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2011.
- [32] 罗承峰. 葛根素固体脂质纳米粒的药动学及其代谢产物研究 [D]. 广州: 广州医学院, 2010.
- [33] Torchilin V P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers [J]. *Drug Discov*, 2005, 4(2): 145-160.
- [34] 吕文莉, 李 锦, 平其能. 微透析法测定灯盏花素脂质体大鼠血脑屏障渗透系数 [A] // 第三届国际药物制剂论坛论文集 [C]. 上海: 第三届国际药物制剂论坛, 2007.
- [35] 王广义, 刘晶玉, 张 旭, 等. 三氧化二砷脂质体透过载瘤大鼠血脑屏障的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(10): 1816-1818.
- [36] 姚 静, 周建平, 卢 韵, 等. 聚氧乙烯蓖麻油微乳对血脑屏障通透性的影响 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(1): 29-32.
- [37] Lochhead J J, Thorne R G. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 614-628.
- [38] 龚志南, 徐莲英, 宋经中, 等. 中药白芷乳剂大鼠鼻腔给药的体内研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 10(6): 370-373.
- [39] 李 楠, 叶英杰, 杨 明, 等. 黄芩苷磷脂复合物单侧鼻腔给药脑靶向性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(4): 283-286.
- [40] 杨 明, 陈晓燕, 张海燕, 等. 栀子苷 4 种不同给药途径的药动学研究 [J]. 中国新药杂志, 2010, 19(9): 746-749.
- [41] 陈振振, 陆 洋, 杜守颖. 脑靶向制剂的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(19): 307-310.
- [42] Zhang X, Chen G, Wen L, *et al.* Novel multiple agents loaded PLGA nanoparticles for brain delivery via inner ear administration: *In vitro* and *in vivo* evaluation [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 48(4/5): 595-603.
- [43] 陈红莉, 姜 标, 李援朝. 结构修饰策略改善药物血脑屏障通透性 [J]. 中国药物化学杂志, 2011, 21(6): 489-494.
- [44] Rautio J, Kumpulainen H, Heimbach T, *et al.* Prodrugs: design and clinical application [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2008, 7(3): 255-270.
- [45] 潘 见, 吴泽宇, 惠爱玲, 等. 银杏内酯 B 及其前药脂水分配系数的测定 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(10): 2397-2400.
- [46] 姚 静, 周建平, 平其能, 等. 类透明质酸壳聚糖微乳对小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 药科学报, 2006, 41(7): 615-618.
- [47] 葛朝莉, 韩漫夫, 白润涛, 等. 冰片促进血脑屏障开放的超微结构研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(10): 1183-1185.
- [48] Li W R, Yao L M, Mi S Q, *et al.* Relation of openness of blood-brain barrier by borneol with histamine and 5-hydroxytryptamine [J]. *Chin J Clin Rehabil*, 2006, 10(3): 167-169.
- [49] 肖玉强, 张良玉, 唐海涛, 等. 冰片促进砷剂透过血脑屏障实验研究 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2007, 6(3): 244-246.
- [50] 刘亚敏, 赵光峰, 夏鑫华, 等. 麝香配伍冰片对缺血再灌注损伤后血脑屏障的影响 [J]. 北京中医药, 2009, 28(6): 459-462.
- [51] 吴 雪, 欧阳丽娜, 向大位, 等. 冰片及石菖蒲促进羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的实验研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 734-737.
- [52] 吴 雪. 芳香开窍药冰片及石菖蒲对脑得生主要活性成分透过血脑屏障影响的研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2010.
- [53] 王 平, 王 晨, 楼一层. 冰片、川芎对复方舒郁健脑方剂透过血脑屏障的作用研究 [J]. 湖北中医药大学学报, 2011, 13(5): 21-23.
- [54] 范 菲, 王世祥, 房敏峰, 等. 降香对丹参素兔药代动力学及组织分布的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(24): 2284-2287.
- [55] 孟 然, 周 晋, 王德生, 等. 甘露醇暂时渗透性开放血脑屏障的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, 20(4): 62-64.
- [56] 陈路锋, 张 震, 徐 克. 超声联合微泡开放血-脑屏障及其影像学评价的研究进展 [J]. 中国医学影像学杂志, 2012, 2(25): 157-160.