

冰片和薄荷醇在促进纳米制剂跨越生理屏障中的应用

高彩芳^{1,2}, 朱颖³, 夏加璇¹, 洪超¹, 陆伟根^{2*}, 王建新^{1*}

1. 复旦大学药学院, 中西医结合研究院药物研究所, 上海 201203

2. 上海医药工业研究院, 上海 201203

3. 广州中医药大学, 广东 广州 510000

摘要: 对冰片和薄荷醇促渗透能力进行总结, 并对冰片和薄荷醇增加纳米制剂穿透人体主要的生理屏障以促进药物吸收或提高药物在疾病部位的分布进行了综述, 为通过传统中医药技术与现代制剂技术的结合提高纳米制剂的治疗效果提供思路与借鉴。

关键词: 冰片; 薄荷醇; 纳米制剂; 生理屏障; 现代制剂技术

中图分类号: R283.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)12-2763-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.12.006

Application of borneol and menthol in promoting nanopreparations across physiological barriers

GAO Cai-fang^{1,2}, ZHU Ying³, XIA Jia-xuan¹, HONG Chao¹, LU Wei-gen², WANG Jian-xin¹

1. School of Pharmacy, Institute of Materia Medica, Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Fudan University, Shanghai 201203, China

2. Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203, China

3. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510000, China

Abstract: In this review, the ability of borneol and menthol as the common penetration enhancers in traditional Chinese medicines was summarized, and the effect of borneol and menthol on the ability of nanopreparations across the main physiological barriers of the human body promoting drug absorption or increasing the distribution of drugs was also reviewed, which aims to provide reference for promoting the treatment effect of nanopreparations through the combination of traditional Chinese medicine and modern preparation technology.

Key words: borneol; menthol; nanopreparations; biological barriers; modern preparation technology

中药是中华民族的文化瑰宝,是经过千百年积累而来的用于祛除病痛的手段。中药的种类繁多、药理作用多样,冰片和薄荷作为2种常见的促透中药,在促进其他药物的多途径吸收方面发挥着重要的作用。冰片(borneol)为无色透明或白色半透明的片状松脆结晶,是由樟科植物龙脑樟枝叶经水蒸气蒸馏并重结晶而得。其可用于闭证神昏、目赤肿痛、喉痹口疮、疮疡肿痛、溃后不敛等^[1]。在中医中,冰片常作为佐使药、引经药配伍应用。人们利用冰片其“芳香走窜,引经上行”“独行则势弱,佐使则有功”的特性,在处方中加入冰片,可以明

显提高疾病的治疗效果^[2]。薄荷醇(menthol)为无色针状结晶,是薄荷和欧薄荷精油中的主要活性成分,属于环类单萜。薄荷醇可用作牙膏、化妆品、食品等的赋香剂;医药上内服可用于治疗头痛、鼻咽疼痛;作用于黏膜,有清凉止痒的效果^[3-5]。另外,薄荷醇可促进药物在皮肤的吸收,常用作一些外用药物的透皮促吸收剂,如与芍药苷、丹参酮、吡哆美辛等合用时可发挥薄荷醇明显的促进透皮吸收的效果^[6-8]。有研究表明,薄荷醇可以有效促进法莫替丁、黄豆苷元、布洛芬、功劳木生物碱等药物在肠道的吸收^[9-11]。

收稿日期: 2018-05-21

作者简介: 高彩芳(1992—),女,硕士研究生,从事新型给药系统研究。Tel: (021)51980086 E-mail: fdgaocaifang@126.com

*通信作者 王建新,教授,从事新型给药系统研究。Tel: (021)51980088 E-mail: jxwang@shmu.edu.cn

陆伟根,研究员,从事药物新制剂与新剂型研究与开发。Tel: (021)20572000 E-mail: sipiluwg@163.com

纳米技术是 21 世纪的三大关键技术之一,通过该技术制备的纳米粒子具有良好的尺寸和表面性能,被广泛地用于医药领域,如诊断、治疗疾病和递送药物。常见的纳米粒子包括纳米粒、脂质体、聚合物胶束、树枝状大分子和纳米乳等^[12-15]。目前临床上使用的绝大多数药物水溶性较差,并且容易受到 pH、光照、高温和酶等外部条件的影响。将这类药物包载入纳米制剂中,可以改善药物的溶解性和稳定性;结合靶向技术还可以使其特异性地分布于肿瘤或者目标组织器官,提高药物对靶部位疾病的疗效和降低对其他组织器官的毒副作用。

人体存在多种生理屏障,如血脑屏障(blood brain barrier, BBB)、胃肠道屏障和皮肤屏障等。这些屏障在维持机体正常生理功能的同时也限制了药物及其纳米制剂入脑或者入血的效率,给疾病的治疗造成了极大的挑战。冰片和薄荷醇均具有促渗透能力,且属于中药活性成分,临床应用历史悠久、安全性好,是很有价值的渗透促进剂^[16]。近十几年来,有关冰片和薄荷醇促进药物透过血脑、皮肤和胃肠道等生理屏障提高药物在血中浓度的文献报道屡见不鲜,本文对冰片和薄荷醇促进纳米制剂跨越这几种生理屏障的研究进展进行综述。

1 冰片和薄荷醇促进纳米制剂透过 BBB

BBB 是由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞的终足、周细胞和基底膜构成的严密结构。BBB 在维持脑内环境稳态和保障中枢神经系统的正常生理功能发挥着重要的作用,然而同时也严重限制了药物的入脑转运。据统计,几乎 100% 的大分子药物(多肽、蛋白和基因等)和 98% 的小分子药物都无法透过 BBB,这给中枢神经系统疾病的治疗带来了极大的挑战^[17-19]。研究表明,冰片和薄荷醇属于芳香开窍药,二者能使 BBB 生理性开放,增加 BBB 通透性,从而促进药物如磺胺嘧啶和伊文思蓝,透过 BBB 进入脑组织^[20]。

Zhang 等^[21]研究了冰片(ig 给药)对抑酞酶修饰纳米粒(Apr-NP-Hup)的脑靶向功能的促进作用,实验结果显示,冰片能使 Apr-NP-Hup 脑靶向指数提高 1.38 倍;水迷宫实验评价结果证明,冰片明显提高了 Apr-NP-Hup 对 AD 模型大鼠的记忆力修复效果。作用机制可能与冰片降低脑毛细血管细胞(BCEC)上紧密连接相关蛋白(ZO-1)的表达,增加细胞膜的流动性,以及耗竭 BCEC 上的 ATP,降低 P-糖蛋白(P-gp)的表达相关。

Ding 等^[22]研究表明冰片可促进包载长春西汀的混合胶束在脑组织中的峰浓度($C_{\max}$)和药-时曲线下面积(AUC_{0-t})明显增大,提高了长春西汀的生物利用度和脑部蓄积。这也验证了冰片“芳香开窍、引药上行”的功效。

刘薇芝等^[23]采用薄膜分散法制备冰片-葛根素脂质体,研究了其在脑组织中的分布。结果表明,冰片-葛根素脂质体组的 $AUC_{0-120\text{ min}}$ 是葛根素脂质体组的 1.53 倍,且冰片-葛根素脂质体透过 BBB 进入脑组织的浓度最高、摄取量最大。葛根素脂质体组和冰片-葛根素脂质体组的相对摄取率(Re)分别为 1.68 和 2.58,最大峰浓度比(C_e)分别为 1.15 和 1.42,与葛根素脂质体组比较,冰片-葛根素脂质体组的 Re 更大,其机制可能是冰片修饰脂质体后,冰片发挥了促渗透作用,提高了 BBB 通透性,从而进一步增加脑部对葛根素的摄取。

吕长江等^[24]制备冰片鸦胆子油纳米乳,并比较了鸦胆子油注射剂、鸦胆子油纳米乳和冰片鸦胆子油纳米乳对大鼠脑胶质瘤肿瘤的治疗效果,其中冰片鸦胆子油纳米乳具有较强的抑瘤作用,提示冰片可能通过促进鸦胆子油通过 BBB 来提高抑瘤作用。

Ren 等^[25]制备了冰片修饰的阿昔洛韦固体脂质纳米粒,研究冰片促进阿昔洛韦入脑的能力。对小鼠 iv 阿昔洛韦(GCV)、阿昔洛韦固体脂质纳米粒(GCV-SLN)、冰片修饰阿昔洛韦固体脂质纳米粒(GCVb-SLN)后的药动学和生物分布进行研究,结果表明小鼠血浆中 GCVb-SLN 和 GCV-SLN 的 AUC 大于 GCV;脑中 GCVb-SLN 的 AUC 与 GCV、GCV-SLN 相比显著增加,提示冰片修饰 GCV-SLN 可增强 GCV 的入脑转运。吴红兵等^[26]制备了 10% 冰片修饰的齐多夫定棕榈酸酯脂质体,小鼠尾静脉注射后,与溶液剂相比,脑内齐多夫定的绝对摄取量由普通脂质体组 1.43 倍增加到冰片修饰后的 1.96 倍($P<0.05$),冰片修饰的药物直接入脑量是普通脂质体的 3.73 倍($P<0.05$),证实冰片修饰可以促进齐多夫定脂质体透过 BBB 转运入脑,显著增加脑部的药物摄取量。

Xu 等^[27]和李晶晶等^[28]制备了冰片和叶酸共修饰的阿霉素聚酰胺-胺纳米给药系统(BO-PAMAM/DOX),并用于脑胶质瘤的治疗。结果显示冰片修饰能够降低聚酰胺-胺(PAMAM)载体对大鼠源脑胶质瘤细胞(C6)和人脑微血管内皮细胞(HBMEC)细胞的毒性,且冰片修饰的 PAMAM 聚

合物的体外 BBB 模型上转运率是冰片未修饰组的 2 倍, 体内抗脑胶质瘤药效学实验中 BO-PAMAM/DOX 的肿瘤生长抑制率 (42.75%) 是游离阿霉素 (17.70%) 的 2.42 倍, 且延长了荷瘤大鼠的中位生存期, 证明冰片在增加 BBB 转运方面发挥着重要的作用。

魏曼等^[29]以冰片与二油酰基磷脂酰乙醇胺 (DOPE) 共价连接合成 BO-DOPE, 然后以 BO-DOPE 和聚乙二醇化硬脂酸 (PEG-SA) 为混合脂材, 采用复乳-溶剂挥发法制备了冰片 PEG 共修饰固体脂质纳米粒 (bp-SLN)。细胞毒性和摄取实验结果表明, 固体脂质纳米粒在低浓度时, bp-SLN 和聚乙二醇化的固体脂质纳米粒 (p-SLN) 对 HBMEC 的毒性无显著差异, 细胞存活率均在 90% 以上, 而在高浓度时, bp-SLN 比 p-SLN 的细胞毒性显著降低。HBMEC 对冰片修饰的固体脂质纳米粒 (b-SLN) 的摄取最强, 对 bp-SLN 的摄取弱于 b-SLN。体内靶向结果显示, 冰片、bp-SLN 脑内出现极强的荧光信号, 证明载体经冰片修饰后具有良好的透过 BBB 的作用。

Yi 等^[30]制备了葛根素的纳米晶体混悬液, 并选择冰片促进其脑部蓄积量。体外 BBB 模型显示冰片可以显著增加葛根素的渗透性。药动力学显示, 与冰片可以增加纳米晶体混悬液中葛根素的 AUC_{plasma} 和 AUC_{brain}, 提高了葛根素的口服生物利用度和脑内分布效率, 且与冰片的剂量在研究范围内呈现正相关。

李鑫^[31]制备了冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳, 大鼠体内药动力学实验表明, 相对于盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳, 冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳的半衰期 ($t_{1/2}$) 提高了 1.08 倍, AUC 提高了 1.09 倍, 增加了盐酸二甲双胍的口服生物利用度; 大鼠组织分布研究发现, 相对于盐酸二甲双胍和盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳, 冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳的脑靶指数显著提高; 说明冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳组具有一定的脑靶向性。

本课题组曾将冰片和薄荷醇通过共价连接的方式修饰在白蛋白载体上, 对其脑靶向作用进行研究, 发现薄荷醇和冰片修饰白蛋白纳米粒在脑中的荧光强度分别是白蛋白纳米粒的 2.54 和 7.36 倍, 且小动物活体成像和冰冻切片结果与上述结果一致。以酪蛋白作为脑靶向载体, 载入 10-羟基喜树碱制备成

纳米粒用于治疗脑胶质瘤, 体外实验证明薄荷醇修饰酪蛋白纳米粒能够增加细胞摄取、肿瘤球穿透能力和细胞毒性。体内抗脑胶质瘤结果表明, 与酪蛋白纳米粒相比, 薄荷醇修饰酪蛋白纳米粒组荷瘤小鼠的体质量下降较为缓和, 且中位生存期延长, 有显著性差异。

与薄荷醇相比, 研究冰片促纳米制剂跨过 BBB, 靶向入脑的文献报道较多, 并且二者透过 BBB 的内在机制尚不明确。所以将薄荷醇单独或者通过共价连接的方式用于纳米制剂进行更多的研究以确证其配伍的效果; 其次二者透过 BBB 的机制仍需进行后续的研究。

2 冰片和薄荷醇促进纳米制剂透过胃肠道屏障

影响药物/纳米制剂口服吸收的主要生理屏障包括酶屏障、黏液屏障和肠上皮细胞屏障等。冰片和薄荷醇都是良好的胃肠道吸收促进剂, 可以改变口服药物的药动力学参数, 抑制药物的首关效应, 提高药物的绝对生物利用度与进入体循环药物浓度, 如川芎嗪、盐酸小檗碱、丹酚酸、豆腐果苷、胰岛素、法莫替丁和尼群地平^[32-34]。

Ru 等^[35]采用乳化溶剂挥发法制备了 3 种粒径 (75.8、141.1、237.2 nm) 包载 9-硝基喜树碱的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 纳米粒, Caco-2 细胞摄取和转运结果显示, 冰片能够显著促进小粒径纳米粒的摄取率和转运效率; 大鼠体内药动力学研究表明, 加冰片的小粒径纳米粒的 AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} 分别是小粒径纳米粒的 1.50 和 1.42 倍, 即冰片的加入可以显著增加小粒径纳米粒中 9-硝基喜树碱的口服生物利用度。谢忠意等^[36]采用薄膜分散法制备了载 9-硝基喜树碱的聚合物胶束 (mPEG-DSPE), 并在体内和体外模型上考察了冰片对胶束口服吸收的促进作用, 摄取和转运结果分别显示冰片+胶束组中 9-硝基喜树碱的摄取量和转运量是胶束组的 2.59 和 3.03 倍; 大鼠在体单向肠灌流实验发现冰片+胶束组的吸收速率常数 (K_a) 和表观吸收系数 (P_{app}) 分别为无冰片组的 1.79 和 1.62 倍, 大鼠 ig 冰片 30 min 后, 给予胶束溶液的 AUC_{0-t}、AUC_{0-∞} 分别是普通胶束组的 1.93 和 1.95 倍。推测这可能与冰片打开细胞间紧密连接, 促进纳米粒的细胞旁路吸收途径及提高细胞膜的流动性, 促进小粒径纳米粒的内吞入胞有关。

有关冰片和薄荷醇促进游离药物克服胃肠道屏障入血, 提高口服生物利用度和疗效的研究较多,

但二者用于纳米制剂进一步提高难溶性药物口服生物利用度的研究却甚少。针对难溶性药物的口服吸收问题,只采用纳米技术是远远不够的,还应该多结合冰片和薄荷醇这类中药,以促进难溶性药物的口服吸收。

3 皮肤屏障

皮肤是人体的天然屏障,分为表皮层和真皮层。真皮层主要由结缔组织构成,其中包含大量的毛细血管、淋巴和神经丛。表皮层是由角质层和活性表皮组成的 0.06~0.80 mm 不等厚度的表皮组织。角质层是表皮的最外层,是大多数物质转运的最主要屏障。研究表明,冰片和薄荷醇能够提高抗生素(甲硝唑、酮康唑和阿昔洛韦等)、解热镇痛抗炎药(水杨酸、双氯芬酸钠和吲哚美辛等)、抗肿瘤药物(5-氟尿嘧啶)、维生素类药物(烟酰胺)、激素类药物(醋酸地塞米松)、麻醉类药物(利多卡因)和中药提取物(蛇床毒素和青藤碱)等的经皮渗透效率,促进这些药物的经皮吸收^[5,37-38]。

杨飞等^[39]采用超声注入-探头超声法制备冰片修饰的秋水仙碱醇质体,体外扩散实验表明冰片修饰的秋水仙碱醇质体经皮扩散 48 h 后的单位面积累积渗透量为 103.52 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$,渗透速率分别是未加冰片修饰的秋水仙碱醇质体的 1.26 倍、秋水仙碱-冰片乙醇溶液的 1.77 倍和秋水仙碱乙醇溶液的 5.14 倍。证明冰片修饰能够有效地促进醇质体携带药物透入皮肤,该方式的经皮渗透效果良好。

Li 等^[40]采用乙醇注入法制备了氯诺昔康的醇质体,通过体外经皮实验研究加不同渗透促进剂(月桂醇、油酸、氮酮和薄荷醇)对氯诺昔康醇质体凝胶的促吸收效果,结果发现含 5%薄荷醇能有效增强载氯诺昔康醇质体的皮肤渗透能力。热板、醋酸扭体实验和二甲苯诱导的鼠耳肿胀实验表明,与普通的醇质体相比,优化的氯诺昔康醇质体凝胶呈现出更强的镇痛和抗炎活性。

Lin 等^[41]在体外大鼠皮肤上研究了加入薄荷醇的对兰索拉唑纳米结构脂质载体凝胶(LPZ-NLC-HG)渗透量的影响。结果含 3.75%薄荷醇的 LPZ-NLC-HG 稳态通量 [27.3 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$] 是不加薄荷醇 LPZ-NLC-HG [11.4 $\mu\text{g}/(\text{cm}^2\cdot\text{h})$] 的 2 倍多。薄荷醇可能是通过促进膜扩张、打开极性通道和扰乱角质层的脂质结构来增强药物的皮肤渗透量。凌莹^[42]通过体外透皮实验考察采用促渗剂薄荷醇对于吲哚美辛微乳经皮吸收与透过的影响,结果表明

采用薄荷醇可以进一步促进药物透过皮肤,增加药物在接收液中的含量。

研究表明,冰片的促渗作用主要是在角质层,可能是改变脂质分子的排列和增加其流动性。而薄荷醇促进透皮吸收的作用原理为改变角质层细胞类脂双分子层结构,增加其流动性并能刺激皮下毛细血管的血液循环^[43-44]。将冰片和薄荷醇用于经皮给药系统增加药物的表观扩散系数和经皮渗透效率,促进药物的经皮吸收,为多种疾病的治疗提供了一种更加便利、无痛和安全有效的方法。

4 其他生理屏障

人体中除了上述 3 种主要生理屏障外,还有角膜屏障和黏膜屏障等。有研究报道,冰片对胰岛素透过口腔黏膜吸收具有显著促进作用,对中药复方制剂中大黄酚、人参皂苷 Rg_1 等的鼻腔黏膜吸收也具有促进作用^[45-46];冰片可促进病毒一号滴眼液中秦皮甲素渗入兔眼内^[47],增加伊文思蓝在眼部的浓度。薄荷醇能够促进黄芩苷通过离体角膜,且对角膜无明显的刺激^[48];另外薄荷醇与地西泮配伍,能够通过多种机制增加药物与鼻腔黏膜的接触时间,刺激鼻腔的副交感神经引起鼻腔血流量增加而促进地西泮的吸收^[49]。薄荷醇与环丙沙星合用后,环丙沙星在口腔黏膜上的渗透系数下降,但贮库效应加强^[50]。

柴国宝等^[51]考察了冰片-薄荷醇低共熔物对神经毒素纳米粒鼻腔给药入脑的影响,添加冰片-薄荷脑低共熔物的神经毒素纳米粒脑药动学符合二室模型, t_{max} 、 C_{max} 和 AUC 分别为 0.68 h、27.32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 132.68 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$,其入脑的速度与程度均优于单用薄荷脑或者冰片。结果发现神经毒素纳米粒在冰片-薄荷脑低共熔物作用下,可显著增加其鼻腔吸收入脑的药量,且能较快达到 C_{max} ,消除缓慢。其原因可能是冰片和薄荷醇延长了药物在鼻腔中的滞留时间,促进药物的鼻黏膜吸收。

Zou 等^[52]采用纳米沉淀法制备了共载冰片和紫杉醇的纳米粒,来逆转卵巢癌细胞耐药株 A2780/PTX 的耐药性。结果表明,共载冰片和紫杉醇的纳米粒在 A2780/PTX 细胞上呈现出较高的细胞摄取和细胞毒性,且在荷瘤小鼠上显示出相似的肿瘤蓄积。共载冰片和紫杉醇的纳米粒能够明显降低荷瘤鼠的肿瘤生长。这说明由于冰片可以抑制 P-gp 的活性,致使冰片和紫杉醇共载纳米粒能够很好地逆转多药耐药性。

与上述的三大屏障相比,纳米制剂在其他生理屏障的相关研究报道甚少,与冰片和薄荷醇的联合使用更是微乎其微。但与这些屏障相关的疾病一直在困扰着人们的生活,所以研究能够有效地跨过这些屏障的药物与制剂具有广阔的前景和实用价值。

5 展望

冰片和薄荷是一类具有“芳香开窍,引药上行”作用的中药渗透促进剂,在化学药物克服BBB、肠上皮屏障和皮肤屏障方面有着广泛的应用,但其在纳米制剂方面的应用还任重而道远。在中医理论的指导下,将冰片和薄荷这2个传统中药与现代纳米给药技术通过物理混合或者化学共价结合的方式相结合,发挥二者各自的优势,用于中枢神经系统、炎症和肿瘤等疾病的治疗具有良好的应用前景,而且有助于推动中药的现代化进程。冰片和薄荷跨越各大生理屏障的内在机制尽管已经有部分报道,但仍需投入更大的精力进行更深入的探讨和研究。

参考文献

- [1] 陈艳红,冯玉林.冰片的研究进展[J].中国社区医师:医学专业,2013,15(6):10-11.
- [2] 魏雪芳,陈杰.冰片提高生物利用度的研究进展[J].中草药,2005,36(7):151-153.
- [3] Patel T, Ishiiji Y, Yosipovitch G. Menthol: A refreshing look at this ancient compound [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2007, 57(5): 873-878.
- [4] Kamatou G P P, Vermaak I, Viljoen A M, *et al.* Menthol: A simple monoterpene with remarkable biological properties [J]. *Phytochemistry*, 2013, 96: 15-25.
- [5] 齐红艺,李莉,吴纯洁.薄荷醇促渗透作用的研究进展[J].时珍国医国药,2006,17(9):1776-1778.
- [6] Lan Y, Wang J, Li H, *et al.* Effect of menthone and related compounds on skin permeation of drugs with different lipophilicity and molecular organization of stratum corneum lipids [J]. *Pharm Dev Technol*, 2016, 21(4): 389-398.
- [7] Zhang L, Du S, Lu Y, *et al.* Puerarin transport across rat nasal epithelial cells and the influence of compatibility with paeoniflorin and menthol [J]. *Drug Design Dev Therapy*, 2017, 11: 2581-2593.
- [8] Bhatia S P, Mc Ginty D, Letizia C S, *et al.* Fragrance material review on menthol [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(11): S209-S214.
- [9] 陈华兵,翁婷,常雪灵,等.布洛芬微乳的制备及透皮吸收研究[A]//中国药学会药剂专业委员会学术年会论文集[C].广州:中国药学会药剂专业委员会, 2002.
- [10] 许卫铭,王晖,吴铁,等.法莫替丁肠道吸收及薄荷醇对其吸收促进作用的影响[J].中国新医药,2004,3(3):44-45.
- [11] 何莹,许卫铭,何波.法莫替丁的肠道吸收及薄荷醇的促进作用[J].河北医学,2008,14(8):969-971.
- [12] 夏和生,王琪.纳米技术进展[J].高分子材料科学与工程,2001,17(4):1-6.
- [13] 吴云,严国俊,蔡宝昌.纳米技术在中药领域的研究进展[J].中草药,2011,42(2):403-408.
- [14] Hu T, Jiang J G. Application of nanotechnology in traditional Chinese medicine [J]. *Curr Nanosci*, 2012, 8(3): 474-484.
- [15] Liu S, Huang Y I, Liu F, *et al.* Nano traditional Chinese medicine: Current progresses and future challenges [J]. *Curr Drug Targets*, 2015, 16(13): 1548-1562.
- [16] 李东晓,邓文龙.冰片促透作用研究进展[J].中药药理与临床,2007,23(1):87-88.
- [17] Chen Y, Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 640-665.
- [18] Miranda A, Blanco-Prieto M, Sousa J, *et al.* Breaching barriers in glioblastoma. Part I: Molecular pathways and novel treatment approaches [J]. *Int J Pharm*, 2017, 531(1): 372-388.
- [19] Zhan C, Lu W. The blood-brain/tumor barriers: challenges and chances for malignant gliomas targeted drug delivery [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(12): 2380-2387.
- [20] 徐伟,王宗锐.薄荷醇及冰片对磺胺嘧啶和伊文思蓝在脑中分布的影响[J].中药药理与临床,1995(6):31-33.
- [21] Zhang L, Han L, Qin J, *et al.* The Use of Borneol as an Enhancer for Targeting Aprotinin-Conjugated PEG-PLGA Nanoparticles to the Brain [J]. *Pharm Res*, 2013, 30(10): 2560-2572.
- [22] Ding J, Sun Y, Li J, *et al.* Enhanced blood-brain barrier transport of vinpocetine by oral delivery of mixed micelles in combination with a message guider [J]. *J Drug Targeting*, 2017, 25(6): 532-540.
- [23] 刘薇芝,胡汉昆,刘萍,等.冰片-葛根素脂质体的制备及其脑靶向性研究[J].中国药房,2015,26(28):3964-3966.
- [24] 吕长江,张蓉蓉,周军,等.冰片鸦胆子油纳米乳的制备及对大鼠脑胶质瘤的抑瘤作用研究[J].中国现代应用药学,2014,31(7):780-786.
- [25] Ren J, Zou M, Gao P, *et al.* Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid

- nanoparticles in mice after intravenous administration [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 141-148.
- [26] 吴红兵, 王绍宁, 石 莉, 等. 冰片对齐多夫定棕榈酸酯脂质体在小鼠体内分布的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(8): 590-592.
- [27] Xu X, Li J, Han S, *et al.* A novel doxorubicin loaded folic acid conjugated PAMAM modified with borneol, a nature dual-functional product of reducing PAMAM toxicity and boosting BBB penetration [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 88: 178-190.
- [28] 李晶晶, 郭曼曼, 韩顺平, 等. 共修饰冰片和叶酸的阿霉素聚酰胺-胺纳米给药系统的制备及体外评价 [J]. 药科学报, 2015, 50(7): 899-905.
- [29] 魏 曼, 张 楠, 张宇佳, 等. 冰片在促进药物跨血脑屏障转运中的应用 [J]. 中南药学, 2017, 15(10): 1409-1412.
- [30] Yi T, Tang D, Wang F, *et al.* Enhancing both oral bioavailability and brain penetration of puerarin using borneol in combination with preparation technologies [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 422-429.
- [31] 李 鑫. 冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 亚微乳的制备及其初步药代动力学研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [32] 肖衍宇, 陈志鹏, 平其能, 等. 冰片对川芎嗪促吸收作用的研究 [J]. 药科学报, 2009, 44(8): 915-921.
- [33] 胡慧玲, 王战国, 蒋学华, 等. 冰片对盐酸小檗碱在大鼠小肠吸收的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2009, 29(4): 281-284.
- [34] 滕 毅, 杨海玲. 冰片在药代动力学方面的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(4): 469-475.
- [35] Ru G, Han L, Qing J, *et al.* Effects of borneol on the pharmacokinetics of 9-nitrocamptothecin encapsulated in PLGA nanoparticles with different size via oral administration [J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(9): 3417-3423.
- [36] 谢忠意. 冰片与胶束合用促进 9-硝基喜树碱的口服吸收的研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2016.
- [37] 陈 群. 冰片促透作用的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2004, doi: 10.3969/j.issn.1008-0805.2004.09.068.
- [38] 殷立新, 刘宝库. 薄荷醇的促透皮吸收作用 [J]. 中国医药工业杂志, 1999, 30(2): 44-46.
- [39] 杨 飞, 李 芳, 焦海胜, 等. 秋水仙碱醇质体的制备及体外经皮渗透研究 [J]. 中国药理学杂志, 2009, 44(5): 349-352.
- [40] Li K, Gao S, Tian B, *et al.* Formulation optimization and *in vitro* and *in vivo* evaluation of lornoxicam ethosomal gels with penetration enhancers [J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 15(3): 424-435.
- [41] Lin W J, Duh Y S. Nanostructured lipid carriers for transdermal delivery of acid labile lansoprazole [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2016, 108: 297-303.
- [42] 凌 莹. 混合助表面活性剂和薄荷醇在吡哆美辛微乳经皮系统中的效果评价 [D]. 天津: 天津大学, 2013.
- [43] 李丽芳, 张美萍, 孙荣荣, 等. 冰片、薄荷醇及氮酮对乳炎清凉巴布剂透皮吸收的影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2017, 36(2): 10-13.
- [44] 许碧莲, 王宗锐. 薄荷醇与樟脑对烟酰胺的促皮渗透作用的研究 [J]. 中国现代应用药学, 1998, 15(6): 32-34.
- [45] 陈新梅, 朱家璧, 孙卫东, 等. 冰片对人参皂苷 Rg₁ 鼻腔吸收的促进作用及鼻腔纤毛毒性研究 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(4): 261-264.
- [46] 王 宏, 王俊芳, 谢海林, 等. 冰片对中药复方制剂中大黄酚的鼻黏膜与皮肤透过吸收作用研究 [J]. 现代中医药, 2008, 28(1): 51-53.
- [47] 樊岚岚, 唐由之, 陆丽珠, 等. 冰片促秦皮甲素透过兔角膜上皮细胞实验研究 [J]. 中国中药杂志, 2003, 28(1): 85-86.
- [48] 欧阳丽影, 杨 铮, 张肖宁, 等. 薄荷醇对黄芩苷角膜透过性的影响 [J]. 药物分析杂志, 2014, 34(2): 234-237.
- [49] 盛 平, 张瑞涛, 王 晖, 等. 薄荷醇影响地西洋鼻腔吸收的药效学 [J]. 中国医院药学杂志, 2012, 32(24): 1957-1960.
- [50] 赵怀军, 王 晖, 冯建青, 等. 薄荷醇对环丙沙星黏膜吸收的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002, 7(4): 314-316.
- [51] 柴国宝, 潘越芳, 李范珠. 冰片-薄荷脑低共熔物对神经毒素纳米粒鼻腔给药载药入脑的影响 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(6): 698-701.
- [52] Zou L, Wang D, Hu Y, *et al.* Drug resistance reversal in ovarian cancer cells of paclitaxel and borneol combination therapy mediated by PEG-PAMAM nanoparticles [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36): 60453-60468.