

• 综 述 •

巨噬细胞膜仿生纳米制剂在脑部疾病中的研究进展及对中药活性成分成药性的思考

向 燕¹, 杨启悦², 龙 宇¹, 张羽璐¹, 万金艳¹, 刘松雨¹, 李 楠^{1*}

1. 成都中医药大学药学院, 四川 成都 611137

2. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075

摘 要: 纳米制剂虽可改善药物理化性质, 但其易被单核吞噬细胞识别和清除, 不仅会降低药物体内半衰期, 也易引起免疫原反应, 影响药物安全有效使用。而将细胞膜与新型纳米技术结合后, 在增加细胞相容性的同时, 又可保留纳米制剂的优点, 进一步增强靶器官或组织的靶向性, 提高疗效。目前, 脑屏障的存在限制了所有大分子物质和 98% 小分子药物进入脑部, 成为脑部治疗面临的主要问题。巨噬细胞是常见的免疫细胞, 在脑部疾病的发展与预后中发挥重要作用。因此, 将巨噬细胞膜与纳米制剂结合, 使其成为免疫系统自身物质后避免被识别和清除, 增加药物体内循环量; 再利用巨噬细胞的血脑屏障透过性, 增加药物脑部含量, 提高药物临床疗效。中药成分复杂, 疗效显著, 但大部分存在溶解性差、稳定性差等问题, 导致给药后体内生物利用度低, 影响应用。基于国内外文献, 整合巨噬细胞膜仿生纳米制剂在脑部疾病中的应用及其对中药活性成分成药性的作用, 以期促进中药资源开发与利用。

关键词: 仿生物膜; 巨噬细胞; 纳米制剂; 脑部疾病; 中药活性成分; 成药性

中图分类号: R286.10 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2020)18-4771-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.18.022

Research progress on macrophage membrane nano-biomimetic preparations on brain diseases and its inspiration on druggability of active components of traditional Chinese medicine

XIANG Yan¹, YANG Qi-yue², LONG Yu¹, ZHANG Yu-lu¹, WAN Jin-yan¹, LIU Song-yu¹, LI Nan¹

1. School of Pharmacy, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China

2. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China

Abstract: Although nano preparations could improve the physicochemical properties of drugs, they are easy to be recognized and cleared by mononuclear phagocytes, which will not only reduce the half-life of drugs, but also cause immunogen reaction, thus affecting the safe and effective use of drugs. The combination of cell membrane and new nanotechnology will increase the cell compatibility with the advantages of nano preparations, further enhance the targeting effect of target organs or tissues, and improve the efficacy. At present, the existence of the brain barrier restricts the entry of all macromolecular substances and 98% small molecule drugs into the brain, becoming the main problem in the treatment of encephalopathy. Macrophages are common immune cells and play an important role in the development and prognosis of brain diseases. Therefore, the combination of macrophage membranes and nano preparations becomes the immune system's own substances to avoid recognition and clearance, and increase the circulation of drugs, then reuse the blood-brain barrier permeability of macrophages to increase the drug into brains to improve the clinical efficacy. Traditional Chinese medicine has complex components and significant curative effect, but most of them have problems in poor solubility and stability, which lead to low bioavailability *in vivo* and affect the application. Therefore, based on domestic and foreign

收稿日期: 2020-01-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673615); 四川省中医药管理局项目 (2018QN009); 成都中医药大学校级科研基金资助项目 (QNXZ2018018); 全国中药特色技术传承人才培养项目 (T20194828003)

作者简介: 向 燕 (1995—), 女, 在读硕士, 从事中药新剂型、新技术、新工艺研究。Tel: 18408257768 E-mail: 1533867230@qq.com

*通信作者 李 楠 (1981—), 女, 博士, 教授, 从事生物药剂学与药物代谢动力学。Tel: 13880703849 E-mail: 55743198@qq.com

literatures, this article integrates the application of macrophage membrane modified nano-preparations in encephalopathy and its effects on the medicinal properties of active ingredients of traditional Chinese medicine, in order to promote the development and utilization of traditional Chinese medicine resources.

Key words: biomembrane; macrophage; nano-biomimetic preparation brain diseases; active components of Chinese materia medica; druggability

脑部疾病如脑卒中、脑胶质瘤、阿尔茨海默病等具有高发病率、高致残率和高致死率,严重威胁人们健康与生命。大多数有效药物因血脑屏障(blood-brain-barrier, BBB)和血脑脊液屏障(blood-cerebrospinal fluid barrier, BCSFB)等障碍难以入脑。虽纳米技术可改善药物理化性质,但其易被单核细胞吞噬系统(monocyte phagocytic system, MPS)识别和清除,降低药物体内半衰期。药物经聚乙二醇(PEG)修饰后可避免被 MPS 清除,主要是通过以药物为核心形成水合层和空间屏障而减少血清蛋白与颗粒的非特异性结合,但 PEG 易引起免疫原反应^[1-2]。仿生膜纳米制剂即采用生物膜活性物质包裹纳米制剂,使其既可保留纳米载药系统优点,又可提高生物相容性。常见生物膜载体有红细胞膜、巨噬细胞膜和肿瘤细胞膜等。研究表明,巨噬细胞有维持脑内环境稳态的作用,亦可影响疾病的发展与预后。因此,本文基于国内外相关文献,对巨噬细胞膜仿生纳米制剂(MM-NP)在脑部疾病中的应用进行综述。

中药资源丰富,疗效显著,且无明显不良反应,可通过清热解毒、开窍醒神、补血活血等发挥脑病治疗作用。但是大多数中药活性成分存在溶解性低、稳定性差等问题,如唇形科植物黄芩对脑中风有治疗作用,但其有效成分黄芩苷溶解性差,口服后生物利用度低。目前,学者常将其制备成纳米粒、脂质体和固体分散体等改善其理化性质。因此,本文

以提高中药活性成分的成药性为目的,结合仿生膜纳米制剂思想,提高脑病的治疗,进一步促进中药资源的开发与利用。

1 MM-NP 载药特性

巨噬细胞主要源于骨髓干细胞中单核细胞和卵黄囊巨噬细胞,是体内最大的吞噬细胞,也是炎症和组织修复过程中的主要效应器^[3]。巨噬细胞可参与先天性和适应性免疫反应,通过吞噬、破坏和清除微生物、凋亡细胞以及对抗原加工和呈现等途径保护机体。在病原体信号和膜表面的趋化因子(如趋化因子受体 CCR2、CCR6 和 CXCR1 等)以及黏附因子(如 L-选择素和 P-选择素糖蛋白配体 1 等)等作用下,可召集巨噬细胞趋附于炎症部位,激活反应。巨噬细胞可极化成不同表型,主要分为经典激活 M1 型和选择激活 M2 型。研究表明,脂多糖(LPS)和 γ 干扰素(IFN- γ)刺激可使巨噬细胞产生 M1 型极化,而在白细胞介素-4(IL-4)、IL-10 和转化生长因子- β (TGF- β)等刺激与相应信号结合下产生 M2 型极化,而 M2 型可进一步分为 M2a、M2b 和 M2c 3 种亚型。其中, M1 型是宿主抵御多种病原体及抗肿瘤免疫的介质,可促进 T 细胞产生 Th1 型细胞因子; M2 型具有抗炎和促进伤口愈合的作用,可促进肿瘤微环境中癌细胞的生长和转移,可促进 T 细胞产生 Th2 型细胞因子^[4]。

MM-NP 主要通过 2 种方式制备(图 1),一是

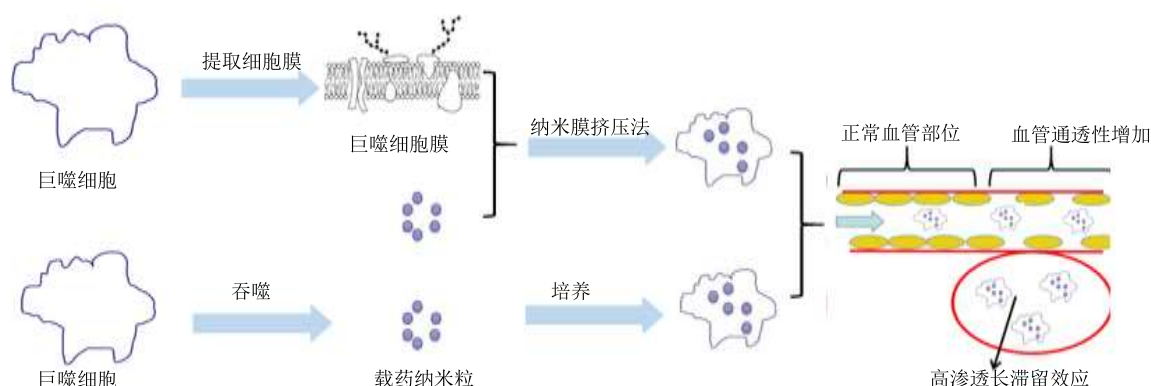


图 1 MM-NP 的制备及其在病理状态下潜在靶向释药机制

Fig. 1 Preparation of MM-NP and its potential target effect mechanism under pathological state

包裹纳米制剂。挤压法制备的 MM-NP 步骤较繁琐,但所得制剂重复性高;另一种方法操作简单,但因纳米制剂中的辅料可能会影响细胞活性、代谢,且微环境会影响细胞表型。因此,在制备 MM-NP 时,需根据实验条件选择适宜的制备方法。因巨噬细胞膜的包裹,其治疗脑病更具优势与特色:(1)对肿瘤组织或炎症部位有主动靶向性,如巨噬细胞的浸润产生大量肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMS),其中 TAMS 被认为是治疗肿瘤的新靶点之一^[5]。(2) MM-NP 有 BBB 透过性,有利于增强药物脑靶向作用^[6];(3)具细胞相容性,无免疫原反应,提高制剂安全性;(4)减少 MPS 识别和清除作用,提高药物稳定性,延长药物在体循环时间,提高生物利用度。

2 MM-NP 在脑部疾病中的应用

巨噬细胞在脑中以小胶质细胞存在,依赖集落刺激因子 1 受体(CSF1R)信号,具有促进神经活力和修剪突触作用,也可表达一系列神经元生长和存活因子,在调节脑血管生成和体液平衡有重要作用^[7-9]。巨噬细胞对炎症组织的作用有两面性,一方面可与肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 和一氧化氮(NO)等炎性因子共同激活抗菌防御机制;另一方面也可释放 IL-12 和 IL-23 引导抗微生物 TH1 和 TH17 细胞的分化和扩展,加重炎症反应^[10]。

2.1 MM-NP 提高药物脑靶向作用的病理机制

2.1.1 肿瘤组织周围的“EPR 效应” 当血管系统输送的营养无法满足肿瘤细胞生长需求时,肿瘤组织会诱导形成新的血管系统,但新生血管系统在结构上与正常组织差异较大,如血管形状不规则、扩张、渗漏或缺损,内皮细胞排列不齐,有宽窗等。此外,新生血管系统的血管周细胞和基底膜缺失或异常,血管壁常无平滑肌层,血管管腔较宽,II 型血管紧张素受体(AT II)功能受损,淋巴引流不足^[12-14]。肿瘤组织周围特殊微环境高渗透滞留(enhanced permeability and retention, EPR)效应,为纳米药物靶向聚集于此提供基础。EPR 效应与相对分子质量、生物相容性、表面电荷等因素有关,如相对分子质量>40 000 时 EPR 效应更强,带正电荷且核电数大的肿瘤靶向性更高,但各影响因素间存在相互制约^[15-17]。

2.1.2 炎症组织周围的 EPR 效应 炎症组织周围存在与肿瘤周围组织类似的微环境。在炎症部位,免疫介导的小分子组胺、血清素和前列腺素等使血

管舒张和渗透性增加,导致在生理状态下无法进入的物质可进入炎症部位,即炎症组织的 EPR 效应^[18]。同时,炎症反应也被认为是机体对外界或入侵物质的免疫反应。炎症初期,中心粒细胞率先在一系列信号因子的介导下,募集免疫细胞共同抵御外来入侵,维持内环境稳态,而巨噬细胞属于中心粒细胞。因此,巨噬细胞相关生理特性及脑部病理特征为 MM-NP 靶向炎症部位创造了良好条件。

2.2 MM-NP 对脑部疾病的治疗作用

2.2.1 脑胶质瘤 脑胶质瘤(glioma)是人类最常见恶性肿瘤之一,常发生在大脑皮层神经胶质细胞中,具有致残率高、死亡率高和预后差等特点,患者常有头痛、疲劳、认知障碍、抑郁、行为改变等症状,常伴有神经疾病,如癫痫、轻瘫、视知觉障碍和感觉障碍^[11]。因脑胶质瘤周围存在大量肿瘤相关巨噬细胞(TAMs),为 MM-NP 靶向肿瘤部位提供条件。

Lai 等^[19]用直接挤压法制备巨噬细胞包被 DSPE-PEG 近红外(NIR-ib)荧光染料 IR-792 纳米粒(M-DI-NPs),并将其用于脑胶质瘤,结果表明 M-DI-NPs 可选择性透过 BBB 并聚集于肿瘤组织,利用光热效应杀死肿瘤细胞,此法不仅可实现肿瘤组织靶向成像,也可杀灭肿瘤组织,类似的报道较多^[20-22]。Xuan 等^[23]将巨噬细胞包被的金纳米粒(M-Au-NPs)用于肿瘤的治疗,结果表明 M-Au-NPs 可提高血药浓度,巨噬细胞可与肿瘤细胞的内皮细胞特异性识别,且 M-Au-NPs 对肿瘤的靶向性高于红细胞膜包被的纳米粒。此外,研究表明 M1 型巨噬细胞不仅具有肿瘤细胞的特性,而且吞噬能力更强。Pang 等^[24]以聚乳酸羟基乙酸共聚物(PLGA)为载体制备阿霉素(doxorubicin, DOX)纳米粒(DOX-NPs),将其与 M1 型巨噬细胞培养得到 DOX-M1-NPs。体外实验表明 M1 型巨噬细胞保留了较强的吞噬能力,可将纳米粒有效输送至肿瘤部位,体内实验结果表明 DOX-M1-NPs 较游离 DOX-NPs 在肿瘤组织分布更广泛,表现出较强的抗肿瘤特性。因此,MM-NP 不仅可用于脑胶质瘤的靶向诊断成像,也可实现较高的治疗作用。

2.2.2 帕金森(Parkinson disease, PD) PD 是常见的神经退行性疾病,60 岁以上人群中有 1% 的人患有 PD,此病主要表现为震颤、僵硬和运动迟缓,与路易体和黑质多巴胺能神经元(SNpc)的丧失有关^[25]。选择性给 SNpc 提供供养剂可有效减少神经

细胞凋亡。因此,利用 MM-NP 具有的 BBB 透过性递药入脑,靶向释放药物,可提高 PD 治疗率。

有学者将过氧化氢酶偶联到具有相反电荷的合成聚电解质上形成聚离子复合胶束,将其负载到骨髓巨噬细胞 (bone marrow macrophages, BMM) 中制备仿生膜纳米制剂,并应用于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 小鼠 PD 模型。结果表明 BMM 负载的过氧化氢酶在血液中有缓释作用,体内分布结果表明其在血液中可能释放部分纳米酶进入中枢神经系统,减少 MPTP 中毒小鼠中小胶质细胞活化和星形胶质细胞数量,增加多巴胺神经元的存活率和黑质纹状体 *N*-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 水平^[26]。纳米酶从巨噬细胞到内皮细胞和神经靶细胞转运主要通过内吞作用,包括细胞膜融合、巨噬细胞的桥接导管以及纳米酶脂质涂层等。为防止过氧化氢酶降解,有学者将过氧化氢酶与阳离子嵌段共聚物聚乙二醇 (PEI-PEG) 组装成嵌段共聚物复合物,得到尺寸为 60~100 nm, pH 和离子强度稳定,并保留抗氧化活性的纳米酶,此酶具有活性且可迅速被 BMM 吞噬,药效学结果表明其可明显减少 MPTP 所致 PD 模型的氧化应激^[27]。基因疗法也可用于 PD 治疗,胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 是有效保护剂, Biju 等^[28]利用骨髓干细胞中与表达 GDNF 基因的慢病毒体外合成的巨噬细胞特异性启动子,将其导入小鼠体内,结果表明其能显著改善 MPTP 诱导的黑质和纹状体 TH+ 终末酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性神经元变性,刺激轴突再生,逆转开放实验中的低活性。

2.2.3 脑血管病 脑血管疾病是脑部血管疾病的

统称,包括脑动脉粥样硬化、脑中风和脑动脉炎等病,常引起脑组织缺血或出血性意外。炎症学说被认为是介导脑血管疾病全过程。程立婷等^[29]采用沉淀法制备乳酸羟基乙酸共聚物纳米粒 (PLGA-NPs),并用纳米膜挤压法制备巨噬细胞膜包被纳米粒 (MM-PLGA-NPs),以期靶向于动脉粥样硬化组织,制得球形的具有明显的核/壳结构,平均粒径为 (167±6.12) nm 的制剂,药效学结果表明其可有效识别血管细胞黏附分子-1 受体并具有较高的体内靶向作用。综合国内外文献,以巨噬细胞为载体用于脑血管类疾病的研究报道较少,但炎症部位存在的类似 EPR 效应表明 MM-NP 是一个前景较好的新型脑部递药系统。

3 MM-NP 对中药活性成分成药性的作用

目前,巨噬细胞-纳米制剂主要集中在化学药物的报道上,少有对中药活性成分进行系统研究。而中药用药历史悠久、疗效显著、无明显毒副作用等,如源于石杉属千层塔 *Lycopodium serratum* Thunb. 中的石杉碱甲 (huperzine A) 是一种天然、高效的具有可逆选择性的乙酰胆碱酯酶 (AChE) 抑制剂,临床上广泛用于 AD 的治疗。虽某些成分体外活性强,但其可能具有溶解性能差、稳定性不好等问题,导致体内半衰期 ($t_{1/2}$) 短,生物利用度低,限制了药物的临床应用。目前,学者已将某些具有脑病治疗的潜力药物制备成新型递药系统。而利用巨噬细胞的 BBB 透过性和无免疫原反应等特点,将中药活性成分制备成细胞-纳米制剂后,可进一步提高药物安全性和脑靶向性。MM-NP 和 NP 经血液循环跨过 BBB 进入病灶部位的可能过程见图 2,由图 2 可知

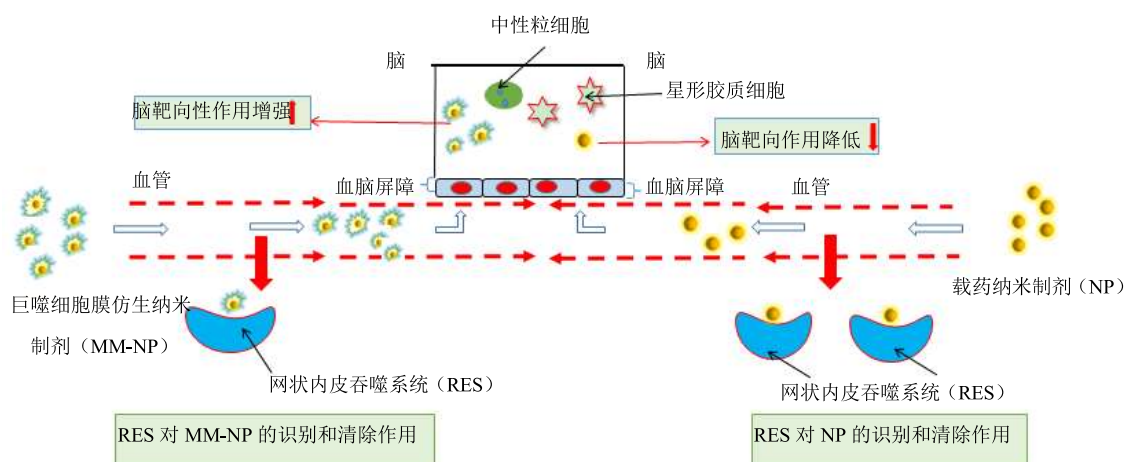


图2 MM-NP 和 NP 增强药物脑部含量的潜在机制

Fig. 2 Potential mechanism of MM-NP and NP enhancing brain targeting effect

MM-NP 可有效降低网状内皮吞噬系统 (RES) 对制剂的识别和清除,并在 EPR 效应增加药物脑部含量。但将中药活性成分制备为 MM-NP 时,需同时考虑传统中医药特色理论和中药活性成分自身理化性质。

影响 MM-NP 因素多样,如纳米粒的粒径、电荷和形态等。因巨噬细胞带正电荷,基于静电相互作用力理论,正电荷的纳米制剂与巨噬细胞结合力更强,且电荷量越大结合力越强,如经壳聚糖修饰的纳米制剂,但正电荷的纳米制剂细胞毒性较高。

因此,制备时需进行毒性实验确保制剂安全性^[30-32]。此外,粒子形态、粒径、粒子和细胞比例等均会影响巨噬细胞对粒子的摄取率,而细胞对较大尺寸粒子的摄取无明显形态效应,可能是因为这些颗粒可与多个细胞同时结合^[33-34]。

4 治疗脑病的中药活性成分

具有脑病治疗作用的中药活性成分可大致分为黄酮类、萜类和生物碱类等。由表 1 可知,中药活性成分多制备成纳米粒、纳米乳剂和脂质体等改善

表 1 治疗脑部疾病中的中药活性成分

Table 1 Active components of traditional Chinese medicine in treatment of brain diseases

疾病	代表成分	分类	理化性质	制剂类型
脑胶质瘤	白藜芦醇	酚类	生物利用度低	纳米乳、胶束、脂质体包合物、纳米粒 ^[35-36]
	长春新碱	生物碱类	脂溶性强,神经毒性大,易产生耐药性	低密度脂蛋白纳米粒、长循环脂质体、微球、固体脂质纳米粒 ^[37-40]
	雷公藤红素	萜类	不良反应大,水溶性低	微乳、纳米混悬剂、树状大分子纳米药物 ^[41-43]
	槲皮素	黄酮类	水溶性低,稳定性差,口服生物利用度低	纳米混悬剂、脂质体、纳米粒、微乳、胶束 ^[44-45]
AD	川芎嗪	生物碱	肝首过效应,半衰期短,低稳定性,血管刺激性	脂质体、胶束、脂质乳剂 ^[46-48]
	小檗碱	生物碱	口服生物利用度低	脂质体、纳米粒、磷脂复合物、纳米 ^[49-52]
	淫羊藿苷	黄酮苷类	水溶性低,肝首过效应,生物利用度低	纳米粒、脂质体、胶束 ^[53-55]
	吴茱萸碱	生物碱	水不溶性	微乳、聚合物纳米粒 ^[56-57]
PD	苦参碱	生物碱	生物利用度低	长循环脂质体、自纳米乳 ^[58-59]
	三七皂苷	苷类	表观渗透率低,胃肠道反应,口服生物利用度低	脂质体、纳米囊泡 ^[60-61]
脑卒中	黄芪甲苷	皂苷类	水溶性差,渗透性低,口服生物利用度低	自乳化释药系统、纳米粒、凝胶剂 ^[62-63]
	黄芩苷	黄酮类	水溶性差,口服生物利用度低	脂质体、磷脂复合物、纳米粒、金属配合物 ^[64]
	丹酚酸 B	酚酸类	化学稳定性差,生物利用度低	纳米粒、脂质体 ^[65-66]
	灯盏花素	黄酮类	口服生物利用度低	前体脂质体、脂质乳剂、纳米粒 ^[67-68]
	银杏内酯	萜类	溶解性低,渗透性高	纳米混悬剂、脂质体、纳米粒 ^[69]

其理化性质。但此类制剂进入体内后,不仅易被免疫系统的非特异性识别和清除,也易被吞噬系统丰富的脏器吞噬,造成非靶器官浓度过高,而靶器官浓度低。因此,可利用 MM-NP 对 NP 进一步修饰,以期发挥更佳的治疗作用。必要时,可在巨噬细胞膜修饰制剂表面加以配体增强脑靶向作用。如程立婷等^[29]在巨噬细胞膜表面保留整合素 $\alpha_4\beta_1$,利用其可以与血管黏附分子-1 (VCAM-1) 间的特异识别作用以增强病灶部位靶向作用。

NP 制备过程中常加入辅料以增加药物成药性。

如制备脂质体时加入维生素 C 增强其氧化作用,但辅料与药物比例会影响制剂包封率和载药量。某些中药兼具药物和辅料特性,因此,可考虑将“药辅合一”思想载入 MM-NP 的制备,既是对中医药理论的传承与发展,实现传统理论与现代研究对接,又可促进中医药的发展。研究中药复方在脑病治疗的应用中发现,具有“药辅合一”特性的药物多有“开窍醒神”之功,此类药物多具辛香之味,辛则善行,香可走窜,善于入脑,可通过影响 BBB 的通透性促进药物进入脑部,见表 2。目前主要研究芳香开窍药

表 2 “药辅合一”的“开窍醒神”类中药

Table 2 Chinese materia medica with properties of medical and accessories that could awake consciousness and open cardiac orifice

名称	药理作用	调控 BBB 可能机制	代表纳米制剂	参考文献
冰片	开窍醒神，用于癫痫神昏等症	抑制 P-糖蛋白 (P-gp)；改善 BBB 的紧密连接；改善细胞膜流动性和胞饮作用；改善脑部神经递质含量	纳米乳、纳米粒、固体脂质纳米粒	70-73
麝香	开窍醒神，用于闭证神昏	抑制 P-gp 和基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的表达以增强 BBB 通透性	凝胶	74-75
苏合香	开窍，辟秽，用于中风痰厥等	抑制 P-gp 表达而促进 BBB 开放	β -环糊精包合物	76-77
安息香	开窍醒神，用于闭证神昏、痰厥等	提高正常脑组织 BBB 通透性，降低病理状态下 BBB 通透性		78
石菖蒲	开窍醒神，用于癫痫抽搐、神昏谵语等	改善 BBB 的紧密连接；促进 6-HT 的释放；抑制 P-gp 等	自纳米乳、包合物	79-81

的药物作用，鲜有研究其辅料特性。因此，后期可加大力度研究此类药物的辅料作用。除芳香开窍类药物可做辅料外，多糖、皂苷类成分等亦可用做辅料。

5 结语与展望

MM-NP 在脑病治疗的有广阔的前景，可提高药物生物利用度，安全用药的同时，又能促进临床疗效的发挥。但 MM-NP 制药技术处于初级阶段，尚存不足之处。

休眠状态下，巨噬细胞不同刺激下可产生 M1 和 M2 2 种表型的巨噬细胞，制备 MM-NP 时需大规模培养巨噬细胞，但是扩增可能会引起细胞表型的改变，较难获得质量均一的巨噬细胞膜。因此，可在巨噬细胞培养过程中设立标准化培养方案以保证所得巨噬细胞的纯净。MM-NP 的储存环境（温度、湿度）对制剂封装率、稳定性有一定影响。此外，为维持细胞活性，建议 MM-NP 制备后尽快使用，必要时可将其冷冻干燥以延长使用时间。

目前，MM-NP 主要集中在脑胶质瘤的报道上，可能与 TAMs 被报道出是肿瘤治疗的新靶点有关，故其研究较多。但因巨噬细胞有 BBB 透过性，可利用此特点拓宽应用范围；且大部分报道只对 MM-NP 疗效进行考察，未对探讨药物释放机制，后续应加强此方面的研究；此外，MM-NP 的研究报道主要集中在化学药物，鲜有研究中药活性成分，因此，可充分利用中药在脑病治疗优势将其制备成 MM-NP，以扩大中药资源开发与临床用药品种。

某些具有芳香性中药因其“芳香性走窜”，可引

药上行，如冰片、麝香和苏合香等。因此，在将中药活性成分制备成 MM-NP 时，可利用某些活性成分有“开窍醒神”之功，以辅料形式加入制剂，发挥辅料特性的同时，协助主药增强疗效。

参考文献

- [1] 刘源, 周建平, 王伟. 聚乙二醇修饰靶向纳米制剂的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2017, 48(3): 268-275.
- [2] 孙漩嵘, 张隆超, 施绮雯, 等. 细胞-纳米药物递送系统的研究进展 [J]. 药学学报, 2017, 52(7): 98-104.
- [3] Perdiguero E G, Schulz C, Geissmann F. Development and homeostasis of “resident” myeloid cells: The case of the microglia [J]. *Glia*, 2010, 31(12): 438-445.
- [4] Andón F T, Digifico E, Maeda A, et al. Targeting tumor associated macrophages: The new challenge for nanomedicine [J]. *Semin Immunol*, 2017, 34: 103-113.
- [5] Komohara Y, Fujiwara Y, Ohnishi K, et al. Tumor-associated macrophages: Potential therapeutic targets for anti-cancer therapy [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99(Pt B): 180-185.
- [6] Srivastava A, Srivastava P, Verma R. Role of bone marrow-derived macrophages (BMDMs) in neurovascular interactions during stroke [J]. *Neurochem Int*, 2019, 129: 104480.
- [7] Li Q, Barres B A. Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(4): 225-242.
- [8] 朱婷, 孙桂波, 孟祥宝, 等. 小胶质细胞/巨噬细胞的极化及在脑卒中修复中的作用 [J]. 中国药理学通报,

- 2019, 35(8): 1046-1050.
- [9] Erbllich B, Zhu L, Etgen A M, *et al.* Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits [J]. *PLoS One*, 2011, 6: e26317.
- [10] Wynn T A, Chawla A, Pollard J W. Origins and hallmarks of macrophages: Development, homeostasis, and disease [J]. *Nature*, 2013, 496(7446): 445.
- [11] Tamtaji O R, Mirzaei H, Shamshirian A, *et al.* New trends in glioma cancer therapy: Targeting Na⁺/H⁺ exchangers [J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(2): 658-665.
- [12] Maeda H. Vascular permeability in cancer and infection as related to macromolecular drug delivery, with emphasis on the EPR effect for tumor-selective drug targeting [J]. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 2012, 88(3): 53-71.
- [13] Khaled G. Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: A royal gate for targeted anticancer nanomedicines [J]. *J Drug Target*, 2007, 15(7/8): 457-464.
- [14] Raucher D, Dragojevic S, Ryu J. Macromolecular drug carriers for targeted glioblastoma therapy: Preclinical studies, challenges, and future perspectives [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 624.
- [15] Maeda H, Nakamura H, Fang J. The EPR effect for macromolecular drug delivery to solid tumors: Improvement of tumor uptake, lowering of systemic toxicity, and distinct tumor imaging *in vivo* [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2013, 65(1): 71-79.
- [16] Nakamura H, Jun F, Maeda H. Development of next-generation macromolecular drugs based on the EPR effect: challenges and pitfalls [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2015, 12(1): 53-64.
- [17] He C, Hu Y, Yin L, *et al.* Effects of particle size and surface charge on cellular uptake and biodistribution of polymeric nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(13): 3657-3666.
- [18] Dong X Y, Chu D F, Wang Z J. Leukocyte-mediated delivery of nanotherapeutics in inflammatory and tumor sites [J]. *Theranostics*, 2017, 7(3): 751-763.
- [19] Lai J, Deng G, Sun Z, *et al.* Scaffolds biomimicking macrophages for a glioblastoma NIR-Ib imaging guided photothermal therapeutic strategy by crossing blood-brain barrier [J]. *Biomaterials*, 2019, 211: 48-56.
- [20] Madsen S J, Baek S K, Makkouk A R, *et al.* Macrophages as cell-based delivery systems for nanoshells in photothermal therapy [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(2): 507-515.
- [21] Tao Y, Ning M, Dou H. A novel therapeutic system for malignant glioma: nanoformulation, pharmacokinetic, and anticancer properties of cell-nano-drug delivery [J]. *Nanomedicine*, 2013, 9(2): 222-232.
- [22] Hirschberg H, Madsen S J. Bypassing the blood-brain barrier: delivery of therapeutic agents by macrophages [J]. *Proc Spie*, 2010, 7548: 75483Z-75483Z-5.
- [23] Xuan M, Shao J, Dai L, *et al.* Macrophage cell membrane camouflaged au nanoshells for *in vivo* prolonged circulation life and enhanced cancer photothermal therapy [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2016, 8(15): 9610-9618.
- [24] Pang L, Zhu Y, Qin J, *et al.* Primary M1 macrophages as multifunctional carrier combined with PLGA nanoparticle delivering anticancer drug for efficient glioma therapy [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1922-1931.
- [25] Tysnes O B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8): 901-905.
- [26] Brynskikh A M, Zhao Y, Mosley R L, *et al.* Macrophage delivery of therapeutic nanozymes in a murine model of Parkinson's disease [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2010, 5(3): 379-396.
- [27] Batrakova E V, Li S, Reynolds A D, *et al.* A macrophage-nanozyme delivery system for Parkinson's disease [J]. *Bioconjug Chem*, 2007, 18(5): 1498-1506.
- [28] Biju K, Zhou Q, Li G, *et al.* Macrophage-mediated GDNF delivery protects against dopaminergic neurodegeneration: A therapeutic strategy for Parkinson's disease [J]. *Mol Ther*, 2010, 18(8): 1536-1544.
- [29] 程立婷, 李 翀. 靶向动脉粥样硬化病灶的细胞膜仿生递药系统的初步研究 [J]. *药学报*, 2018, 53(2): 297-303.
- [30] Kettler K, Veltman K, Dik V D M, *et al.* Cellular uptake of nanoparticles as determined by particle properties, experimental conditions, and cell type [J]. *Environ Toxicol Chem*, 2014, 33(3): 481-492.
- [31] Lin S, Zhao Y, Nel, André E, *et al.* Zebrafish: An *in vivo* model for nano EHS studies [J]. *Small*, 2013, 9(9/10): 1608-1618.
- [32] Crecente-Campo J, Guerra-Varela J, Peleteiro M, *et al.* The size and composition of polymeric nanocapsules dictate their interaction with macrophages and biodistribution in zebrafish [J]. *J Control Rel*, 2019, 308: 98-108.
- [33] Friess F, Roch T, Seifert B, *et al.* Phagocytosis of spherical and ellipsoidal micronetwork colloids from crosslinked poly (ϵ -caprolactone) [J]. *Int J Pharm*, 2019, 567: 118461.
- [34] Gallud A, Bondarenko O, Feliu N, *et al.* Macrophage activation status determines the internalization of

- mesoporous silica particles of different sizes: Exploring the role of different pattern recognition receptors [J]. *Biomaterials*, 2016, 121: 28-40.
- [35] 王建泽, 颜仁梁, 王兴荣, 等. 白藜芦醇纳米乳的制备及大鼠体内的药动学研究 [J]. 中草药, 2019, 50(10): 2319-2324.
- [36] 徐 娇, 龚 涛. 白藜芦醇制剂研究进展 [J]. 海峡药学, 2017, 29(1): 14-16.
- [37] Liang M, Gao C, Wang Y, *et al.* Enhanced blood-brain barrier penetration and glioma therapy mediated by T7 peptide-modified low-density lipoprotein particles [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1652-1663.
- [38] Zhang J, Chen Y C, Li X, *et al.* The influence of different long-circulating materials on the pharmacokinetics of liposomal vincristine sulfate [J]. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 4187-4197.
- [39] Thakur V, Kush P, Pandey R S, *et al.* Vincristine sulfate loaded dextran microspheres amalgamated with thermosensitive gel offered sustained release and enhanced cytotoxicity in THP-1, human leukemia cells: *In vitro* and *in vivo* study [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 61: 113-122.
- [40] 刘肖莹, 杨婷惠, 尚广亮, 等. 姜黄素纳米递药系统的构建及性能表征 [J]. 中草药, 2019, 50(16): 3802-3807.
- [41] 沈 展, 陈文斌. 转铁蛋白功能化的 β -榄香烯-雷公藤红素共传递微乳协同靶向抗结直肠癌研究 [J]. 中草药, 2019, 50(2): 471-480.
- [42] 葛鹏金. 负载雷公藤红素的功能化树枝状高分子纳米药物传递系统的构建及靶向抗癌研究 [D]. 厦门: 厦门大学, 2018.
- [43] 张明珠, 李怡静, 苏文晶, 等. 雷公藤红素纳米混悬剂的制备及其抗肿瘤作用研究 [J]. 现代药物与临床, 2016, 31(10): 1528-1534.
- [44] 徐 浩, 高艺璇, 王向涛. 槲皮素纳米混悬剂的制备、表征及抗乳腺癌研究 [J]. 中草药, 2019, 50(1): 42-51.
- [45] 孙 阳, 于水澜, 吴勃岩, 等. 槲皮素自微乳的抗肿瘤作用及其机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(14): 97-101.
- [46] Xia H, Cheng Z, Cheng Y, *et al.* Investigating the passage of tetramethylpyrazine-loaded liposomes across blood-brain barrier models *in vitro* and *ex vivo* [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 69: 1010-1017.
- [47] Xie H J, Zhao J, Zhuo-Ma D Z, *et al.* Inhibiting tumour metastasis by DQA modified paclitaxel plus ligustrazine micelles in treatment of non-small-cell lung cancer [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3465-3477.
- [48] Wei L, Marasini N, Li G, *et al.* Development of ligustrazine-loaded lipid emulsion: Formulation optimization, characterization and biodistribution [J]. *Int J Pharm*, 2012, 437(1/2): 203-212.
- [49] Wang X, Wang Q, Liu Z, *et al.* Preparation, pharmacokinetics and tumour-suppressive activity of berberine liposomes [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2017, 69(6): 625-632.
- [50] Lin Y H, Lin J H, Chou S C, *et al.* Berberine-loaded targeted nanoparticles as specific *Helicobacter pylori* eradication therapy: *In vitro* and *in vivo* study [J]. *Nanomedicine*, 2015, 10(1): 57-71.
- [51] Yu F, Ao M, Zheng X, *et al.* PEG-lipid-PLGA hybrid nanoparticles loaded with berberine-phospholipid complex to facilitate the oral delivery efficiency [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 825-833.
- [52] Pund S, Borade G, Rasve G. Improvement of anti-inflammatory and anti-angiogenic activity of berberine by novel rapid dissolving nanoemulsifying technique [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(3): 307-314.
- [53] Zheng Y, Lu L, Yan Z, *et al.* mPEG-icariin nanoparticles for treating myocardial ischaemia [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 801-811.
- [54] Sun X, Wei J, Lyu J, *et al.* Bone-targeting drug delivery system of biomineral-binding liposomes loaded with icariin enhances the treatment for osteoporosis [J]. *J Nanobiotechnol*, 2019, 17(1): 10.
- [55] Cui L, Sun E, Zhang Z H, *et al.* Enhancement of epimedium fried with suet oil based on *in vivo* formation of self-assembled flavonoid compound nanomicelles [J]. *Molecules*, 2012, 17(12): 12984-12996.
- [56] Nianping F. *In vitro* cellular uptake of evodiamine and rutaecarpine using a microemulsion [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 2465-2472.
- [57] Lv Y, Ding G, Zhai J, *et al.* A superparamagnetic Fe₃O₄-loaded polymeric nanocarrier for targeted delivery of evodiamine with enhanced antitumor efficacy [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2013, 110: 411-418.
- [58] Liu X Y, Ruan L M, Mao W W, *et al.* Preparation of RGD-modified long circulating liposome loading matrine, and its, *in vitro*, anti-cancer effects [J]. *Int J Med Sci*, 2010, 7(4): 197-208.
- [59] Ruan J, Liu J, Zhu D, *et al.* Preparation and evaluation of self-nanoemulsified drug delivery systems (SNEDDSs) of matrine based on drug-phospholipid complex technique [J]. *Int J Pharm*, 2010, 386(1/2): 282-290.
- [60] Fan Q, Zhang Y, Hou X, *et al.* Improved oral bioavailability of notoginsenoside R₁ with sodium glycocholate-mediated liposomes: preparation by supercritical fluid technology and evaluation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Pharm*, 2018, 552(1/2): 360-370.
- [61] Zhang J, Han X, Li X, *et al.* Core-shell hybrid liposomal

- vesicles loaded with panax notoginsenoside: preparation, characterization and protective effects on global cerebral ischemia/reperfusion injury and acute myocardial ischemia in rats [J]. *Int J Nanomed*, 2012, 7: 4299-4310.
- [62] 张小飞, 果秋婷, 邹俊波, 等. 黄芪甲苷自乳化释药系统的制备及大鼠在体肠吸收研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3037-3043.
- [63] 陈 希. 黄芪甲苷固体脂质纳米粒凝胶的制备及其对创伤修复和疤痕抑制的研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [64] 李俊杰, 文学平, 徐凌云. 黄芩苷新剂型及其药理学研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2017, 26(17): 2046-2051.
- [65] Isacchi B, Fabbri V, Galeotti N, *et al*. Salvianolic acid B and its liposomal formulations: Anti-hyperalgesic activity in the treatment of neuropathic pain [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2011, 44(4): 552-558.
- [66] He Q, Zhang J, Chen F, *et al*. An anti-ROS/hepatic fibrosis drug delivery system based on salvianolic acid B loaded mesoporous silica nanoparticles [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(30): 7785-7796.
- [67] Fei X, Chen X, Liang G, *et al*. Preparation, characterization, and biodistribution of breviscapine proliposomes in heart [J]. *J Drug Target*, 2009, 17(5): 408-414.
- [68] Xiong F, Wang H, Chen Y J, *et al*. Characterization, biodistribution and targeting evaluation of breviscapine lipid emulsions following intravenous injection in mice [J]. *Drug Deliv*, 2010, 18(2): 159-165.
- [69] Wang P, Cao X, Chu Y, *et al*. Ginkgolides-loaded soybean phospholipid-stabilized nanosuspension with improved storage stability and *in vivo* bioavailability [J]. *Colloids Surf B Biointerf*, 2019, 181: 910-917.
- [70] 陈忠坚, 章 媛, 郑烨娇, 等. 冰片促进药物透过血脑屏障作用的研究进展 [J]. 中成药, 2019, 41(9): 2170-2173.
- [71] 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.
- [72] Tang S, Wang A, Yan X, *et al*. Brain-targeted intranasal delivery of dopamine with borneol and lactoferrin co-modified nanoparticles for treating Parkinson's disease [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 700-707.
- [73] Wang L, Zhao X, Du J, *et al*. Improved brain delivery of pueraria flavones via intranasal administration of borneol-modified solid lipid nanoparticles [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2019, 14(16): 2105-2119.
- [74] Wang G Y, Wang N, Liao H N. Effects of muscone on the expression of P-gp, MMP-9 on blood-brain barrier model *in vitro* [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(8): 1105-1115.
- [75] Wang G, Nie Q, Zang C, *et al*. Self-assembled thermoresponsive nanogels prepared by reverse micelle→positive micelle method for ophthalmic delivery of muscone, a poorly water-soluble drug [J]. *J Pharm Sci*, 2016, 105(9): 2752-2759.
- [76] 丁 洁, 张 莹, 巫 悦, 等. 麝香、安息香和苏合香对血脑屏障脑区特异性开放作用及其机制 [J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(4): 279-282.
- [77] 刘魁英, 廖 磊, 张薇薇, 等. 苏合香包合物改善小鼠记忆障碍、镇痛、催醒作用药效学研究 [J]. 北京中医药, 2015, 34(8): 667-670.
- [78] 倪彩霞, 曾 南, 汤 奇, 等. 芳香开窍药对正常小鼠血脑屏障通透性的影响 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(2): 88-89.
- [79] 高 旅, 吴丽萍, 史正刚, 等. 中药调控血脑屏障通透性的作用研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 200-207.
- [80] 钟芮娜, 汪小涵, 王欣桐, 等. 石菖蒲挥发油自纳米乳的制备与质量评价 [J]. 中国中药杂志, 2018, 43(20): 4062-4068.
- [81] 杨小催, 柯雪红, 陈锦富, 等. 石菖蒲挥发油包合工艺及包合物稳定性研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(2): 202-205.