

中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤研究进展

张悦¹, 刘爱迪¹, 范旭东¹, 岳天祥¹, 朴寄纲^{1,2*}, 李范珠^{1,2*}

1. 浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江省神经药理学与转化研究重点实验室, 浙江 杭州 310053

摘要: 脑胶质瘤恶性程度高、预后差且易复发, 严重威胁人类生命安全。现阶段临床脑胶质瘤治疗以手术治疗、放化疗等手段为主。然而手术治疗难以彻底切除, 且放化疗对患者的副作用较为明显。多种中药有效成分表现出良好的脑胶质瘤抑制效果, 但大部分药物存在溶解性差、稳定性差等问题, 导致给药后体内生物利用度低, 且由于血脑屏障的存在, 中药治疗脑胶质瘤仍存在药物靶向性差和不良反应多等问题, 导致治疗效果不佳。针对上述问题, 近年来研究人员开发出各类药物递送系统以增加药物的脑内递送。中药靶向递送系统可经血液循环到达脑部深处, 提高中枢神经系统药物的浓度及滞留时间, 提高中药的脑胶质瘤靶向效率并减少不良反应, 提高脑胶质瘤的治疗效果。综述可用于脑胶质瘤防治的中药有效成分以及国内外中药靶向递送系统在脑胶质瘤治疗中的最新研究进展, 以期对中药活性成分靶向治疗脑胶质瘤提供思路。

关键词: 中药; 靶向; 递送系统; 脑胶质瘤; 多酚; 黄酮; 生物碱; 皂苷; 矿物药; 血脑屏障; 生物利用度

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)17-5358-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.17.028

Research progress of Chinese materia medica targeted delivery system in the treatment of glioma

ZHANG Yue¹, LIU Ai-di¹, FAN Xu-dong¹, YUE Tian-xiang¹, PIAO Ji-gang^{1,2}, LI Fan-zhu^{1,2}

1. School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China

2. Key Laboratory of Neuropharmacology and Translational Medicine of Zhejiang Province, Hangzhou 310053, China

Abstract: Glioma, characterized by its high malignancy, poor prognosis, and easy recurrence, is severely threatening human life. Currently, clinical treatment of glioma includes surgery, radiotherapy, and chemotherapy. However, surgery could barely achieve complete eradication of glioma, and radiotherapy can cause noticeable side effects to patients. A variety of active ingredients of Chinese materia medica (CMM) have shown favorable inhibitory effects on glioma, most of which are impeded by poor solubility and stability, resulting in low *in vivo* bioavailability after drug administration. Moreover, due to the existence of the blood-brain barrier, problems such as poor drug targeting efficiency and adverse side effects exist in the treatment of glioma with CMM, leading to poor therapeutic efficacy. In recent years, researchers have developed various drug delivery systems to increase the intracerebral delivery of drugs to address these problems. Targeted drug delivery systems can penetrate deep into the brain via blood circulation and increase the concentration and retention time of CMM in the central nervous system with enhanced targeting efficiency and therapeutic efficacy and reduced adverse effects. This paper reviews the latest research progress of the active ingredients of CMM based targeted delivery system for glioma prevention and treatment at home and abroad, hoping to provide insight into the active ingredients of CMM based glioma targeted treatment.

Key words: Chinese materia medica; targeting; delivery system; glioma; polyphenols; flavonoids; alkaloids; saponins; mineral drugs; blood brain barrier; bioavailability

收稿日期: 2021-07-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81873014); 国家自然科学基金资助项目(82074027); 浙江省自然科学基金资助项目(LZ21H280001)

作者简介: 张悦(1997—), 女, 硕士研究生, 研究方向为新型给药系统及靶向制剂的研究。Tel: 18657786960 E-mail: zhangyue640@163.com

*通信作者: 李范珠, 男, 沈阳药科大学1992级硕士药剂学专业校友, 教授, 曾任浙江中医药大学药学院院长, 国务院特殊津贴专家, 主要从事新型给药系统及靶向制剂的研究。Tel: 18957130268 E-mail: lifanzhu@zcmu.edu.cn

朴寄纲, 男, 博士, 讲师, 主要从事新型给药系统及靶向制剂的研究。E-mail: jgpiao@zcmu.edu.cn

脑胶质瘤是一种源于神经胶质细胞的肿瘤,是大脑中最常见的原发性恶性肿瘤,占颅脑肿瘤总数的 35%~60%^[1],其恶性程度高、预后差且易复发,全球发病率呈逐年上升趋势,严重威胁人类生命安全。现阶段临床脑胶质瘤治疗以手术治疗为主,术后结合放射治疗以及化学治疗等手段以抑制肿瘤复发及转移,延长患者生存时间^[2]。然而,脑胶质瘤细胞呈浸润性生长易对周围正常组织造成放射性损伤,手术治疗难以彻底切除,且放化疗对患者的副作用较为明显^[3]。

从中医药整体观出发并在扶正祛邪、以毒攻毒等多种理论指导下,中药治疗具有多途径、多靶点、多功效的作用优势,因其毒副作用小、相对安全性高、抑制作用持久等优点获得了广泛关注,取得了较好的脑胶质瘤治疗效果^[4]。脑胶质瘤病名虽未见于历代中医文献,但可归属于“头痛”“真头痛”“痫证”“厥逆”等范畴。经过现代中医的长期临床观察,目前认为脑胶质瘤病机属本虚标实证,治疗脑胶质瘤倾向于扶正与祛邪相结合。目前,多种中药有效成分已被证实对脑胶质瘤具有一定抑制效果,部分中药在体外抗脑胶质瘤疗效显著,但大部分药物存在溶解性差、稳定性差等问题,导致给药后体内生物利用度低,且由于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在,中药治疗脑胶质瘤仍存在药物靶向性差和不良反应多等问题。BBB 主要由脑毛细血管内皮细胞(brain capillary endothelial cells, BCECs)组成,可分化为周细胞、星形胶质细胞和神经元,BCECs 阻止了药物从血液到大脑的跨细胞转运,极大地限制了药物的被动扩散^[5]。因此,如何克服 BBB 的阻碍作用,提高药物在肿瘤靶部位的富集并降低毒副作用,是脑胶质瘤治疗亟需解决的关键问题。为解决上述问题,近年来,研究人员开发了各类药物递送系统(drug delivery system, DDS)以增加药物的脑内递送。中药靶向递送系统可经血液循环到达脑部深处,延长药物在中枢神经系统浓度及滞留时间,提高中药脑胶质瘤靶向效率并减少不良反应,提高脑胶质瘤治疗效果^[6]。本文查阅“中国知网”“万方”、PubMed 等数据库的中英文文献,总结了可用于脑胶质瘤防治的中药复方、中药有效成分以及国内外中药靶向递送系统,综述了中药及其靶向递送系统在脑胶质瘤治疗中的最新研究进展。

1 用于脑胶质瘤防治的中药复方

近年来,中药复方在抗脑胶质瘤方面的研究日

益增多,中药复方主要从整体出发,通过调整患者机体脏腑、气血、阴阳等功能,以达到祛邪扶正、标本兼治的目的。Liu 等^[7]将脑胶质瘤细胞 U87 和 U251 细胞用不同浓度的蛇枝黄芩汤处理,检测细胞增殖、迁移、侵袭和凋亡。研究发现,蛇枝黄芩汤诱导了胶质瘤细胞中 miR-1298-5p 的表达从而抑制胶质瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,并诱导细胞凋亡,并实现血管内皮生长因子的内皮抑素表达的下调。Zhang 等^[8]发现四味消瘤饮对人脑胶质瘤细胞系 U87 肿瘤模型具有抑制作用。此外,四味消瘤饮具有抑制脑胶质瘤血管生成的作用,其机制可能是通过调节血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和下调血管内皮生长因子的内皮抑素表达。陈素红等^[9]研究发现扶正消瘤方可能通过降低胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factors-1, IGF-1)、VEGF、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)等抑制脑胶质瘤的血管生成、肿瘤细胞免疫抑制因子的生成等,达到了抑制肿瘤迅速增殖生长的作用。

2 用于脑胶质瘤防治的中药有效成分

具有脑胶质瘤防治作用的代表性中药活性成分及其作用机制见表 1。

2.1 多酚及黄酮类

多酚和黄酮类化合物存在于多种中药中。多酚类指含有多个酚羟基的化合物,黄酮类化合物因常连接有酚羟基等官能团,常归属于多酚类化合物。黄酮类化合物难溶于水,易溶于甲醇、乙醇、醋酸乙酯等有机溶剂。其中,姜黄素、白藜芦醇、水飞蓟素和槲皮素等化合物均被报道具有脑胶质瘤治疗作用。

姜黄素(curcumin)是从姜黄的根茎中提取出来的一种多酚类化合物,具有抗炎、抗氧化和抗肿瘤等广泛的药理作用^[33]。据研究报道,姜黄素能通过下调信号传导与 STAT3 通路^[10]、抑制 Wnt 和 HDGF 通路^[11]以及抑制基质金属蛋白酶的表达^[12]等途径起到抗脑胶质瘤作用。

白藜芦醇(resveratrol)是一种多酚类化合物,常存在于决明子、藜芦、虎杖等常用中药中,具有调节脂质代谢、抑制血小板聚集、保护心血管、抗炎、抗肿瘤等多种生物学活性^[34]。据报道,白藜芦醇可以通过上调 LRIG1 基因表达抑制脑胶质瘤生长增殖,促进其凋亡,发挥抗脑胶质瘤生长的作用^[13]。此外,白藜芦醇可以减少 Akt 磷酸化并诱导 p53 表

表 1 具有脑胶质瘤防治作用的代表性中药活性成分及其作用机制

Table 1 Representative active components of CMM with prevention and treatment effect of glioma and its mechanisms

类型	名称	机制	文献
多酚及黄酮类	姜黄素	下调转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 通路	10
		抑制无翅基因 (wingless/integrated, Wnt) 和肝癌衍生生长因子 (hepatoma-derived growth factor, HDGF) 通路	11
		抑制基质金属蛋白酶的表达	12
	白藜芦醇	上调 Bax 和上调含亮氨酸重复和免疫球蛋白样结构域 1 (leucine-rich repeats and immunoglobulin-like domains protein 1, LRIG1) 基因表达的表	13
		减少蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt or PKB) 磷酸化、诱导 p53 表达和下游 p53 靶基因的转录	14
	水飞蓟宾	蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和凋亡诱导因子 (apoptosis inducing factor, AIF) 核转位的钙蛋白酶依赖性机制	15
		激活自噬, 触发 BNIP3 依赖的线粒体损伤和 AIF 的核易位	16
	槲皮素	轴膜/白细胞介素 6/信号转导及转录激活因子 3 (axolemma/interleukin 6/signal transducer and activator of transcription 3, Ax1/IL-6/STAT3) 通路改善脑胶质瘤的肿瘤微环境	17
		下调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 蛋白表达, 上调 p53 蛋白表达	18
皂苷及萜类	人参皂苷	Akt 激活通路, p53/p21 信号通路	19
		ROS 产生, 细胞外信号调节激酶 (mitogen-activated extracellular signal-regulated kinase, MEK) 信号通路	20
		诱导肿瘤细胞产生 ROS	21
	β-榄香烯	抑制谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 诱导细胞铁死亡	22
		上调 Fas/FasL 和 Bax, 激活 Caspase-3、8、9, 下调 Bcl-2	23
	雷公藤甲素	激活 ROS/JNK, 阻断蛋白激酶 B/雷帕霉素受体蛋白 (protein kinase B/mammalian target of rapamycin, Akt/mTOR) 信号通路	24
		抑制胰岛素样生长因子-1/磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (insulin-like growth factors-1/phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, IGF1/PI3K/Akt) 信号传导	25
	小檗碱	抑制磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 和 Wnt-β-catenin 通路, 下调 circRNA-104075 和 Bcl-9	26
		干扰 wtp53 和 mutp53	27
生物碱类	苦参碱	ERK1/2 信号传导产生 IL-1β 和 IL-18, 抑制炎症 Caspase-1 的激活	28
		抑制 PI3K/Akt 信号通路, 激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路	29
	吴茱萸碱	刺激 U87 细胞产生肿瘤坏死因子-α 相关的凋亡诱导配体 (tumor necrosis factor-α-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)	30
含砷矿物药	As ₂ O ₃	抑制 miR-182-5p 的表达, 上调 Sestrin-2 (SESN2) mRNA	31
	As ₂ S ₂	上调 Bax 和下调 Bcl-2 表达	32

达和随后的下游 p53 靶基因 (如 Bax、Pig8 和 TP53INP) 的转录起到抗脑胶质瘤作用^[14]。

水飞蓟宾 (silybin) 为从中药水飞蓟中提取所得的黄酮类化合物。Jeong 等^[15]研究发现水飞蓟宾通过人胶质瘤细胞中 PKC、ROS 和 AIF 核转位的钙蛋白酶依赖性机制诱导细胞凋亡。此外, 最新研究

发现, 水飞蓟素能通过抑制糖酵解激活自噬, 并通过促进 p53 磷酸化消耗谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 和半胱氨酸 (cysteine, Cys) 来提高细胞内过氧化氢浓度, 从而触发 BNIP3 依赖的线粒体损伤和 AIF 的核易位, 促进水飞蓟素诱导的神经胶质瘤细胞死亡^[16]。

槲皮素 (quercetin) 是一种天然黄酮类化合物, 广泛存在于多种中药中。近年研究发现, 槲皮素能抑制乳腺癌、肺癌和脑胶质瘤等多种肿瘤细胞的增殖并诱导细胞凋亡。Jin 等^[17]研究发现, 槲皮素可以通过 Axl/IL-6/STAT3 通路改善脑胶质瘤的肿瘤微环境, 起特异性抗肿瘤作用。此外, 槲皮素还能通过上调 p53 蛋白表达和下调 Bcl-2 蛋白表达来诱导 C6 细胞凋亡^[18]。

2.2 皂苷及萜类

萜类是指分子式为异戊二烯的整数倍的烯烃类化合物, 不溶于水, 易溶于有机溶剂。皂苷是指苷元为三萜或螺旋甾烷类化合物的一类糖苷, 与水混合振荡时可生成持久性的似肥皂泡沫状物。中药中的皂苷和萜类化合物以其具有较强的抗肿瘤和抗炎活性而受到广泛关注。人参皂苷 (ginsenoside) 是人参的主要有效成分, 其中人参皂苷 Rg₃、Rh₂ 在抗癌方面具有较好的活性。研究表明, 人参皂苷 Rg₃ 通过 Akt 激活和 p53/p21 信号通路诱导 U87 胶质瘤细胞生长停滞, 以及 ROS 生成^[19]。此外, 人参皂苷 Rg₃ 可通过 ROS 产生和 MEK 信号通路抑制 U87MG 细胞的生长和诱导细胞凋亡^[20]。青蒿素 (artemisinin) 是从黄花蒿和青蒿中分离的一种有效单体, 具有抗疟和清热等功效, 是我国首先发现的抗疟药物。双氢青蒿素 (dihydroartemisinin) 为青蒿素衍生物, 对多种肿瘤细胞及肿瘤的生长有较好的抑制作用。近年来研究发现, 双氢青蒿素对大脑神经胶质瘤细胞具有较强的选择性杀伤作用, 能有效抑制化疗耐药 C6 大鼠神经胶质瘤细胞增殖^[21]。双氢青蒿素抗脑胶质瘤作用与其诱导肿瘤细胞产生 ROS 和抑制 GPX4 诱导细胞铁死亡有关^[22]。β-榄香烯 (β-elemene) 是从中药温郁金中提取分离的倍半萜烯类化合物, 具有广谱抗肿瘤作用。Li 等^[23]研究发现, β-榄香烯诱导的细胞凋亡与 Fas/FasL 和 Bax 的上调, Caspase-3、8、9 的激活以及 Bcl-2 的下调有关。雷公藤甲素 (triptolide) 是从雷公藤中提取的一种环氧二萜内酯化合物, 具有抗氧化、抗类风湿以及抗癌等功效。雷公藤甲素通过激活活性氧/ROS/JNK 和阻断胶质瘤细胞中的 Akt/mTOR 信号通路诱导 G2/M 期阻滞、细胞凋亡和自噬^[24]。

2.3 生物碱类

生物碱是一类含氮的碱性有机化合物, 一般难溶于水或不溶于水。近年来, 一些中药中的生物碱成分显示出良好的抗脑胶质瘤作用。苦参碱

(matrine) 是从中药苦参中提取分离的一种活性物质, 具有广泛的抗肿瘤作用。苦参碱通过抑制胶质瘤细胞中的 PI3K/AKT 和 Wnt-β-catenin 通路, 下调 circRNA-104075 和 Bcl-9 的表达, 从而诱导细胞凋亡和自噬^[25]。Zhou 等^[26]证实, 苦参碱通过抑制 IGF1/PI3K/AKT 信号传导阻止胶质母细胞瘤细胞生长。小檗碱 (berberine) 又称黄连素, 是一种常见的异喹啉生物碱, 为中药黄连的主要有效成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、抗癌等多种药理作用。研究表明, 小檗碱可以通过干扰 wtp53 和 mutp53 来抑制胶质瘤细胞的增殖, 从而治疗野生型和突变型 p53 胶质瘤^[27]。此外, 小檗碱可以通过 ERK1/2 信号传导产生 IL-1β 和 IL-18 显著抑制炎症细胞因子 Caspase-1 的激活^[28]。吴茱萸碱 (evodiamine) 是从吴茱萸属植物吴茱萸的干燥未成熟果实中提取的主要生物碱类化合物。研究显示, 吴茱萸碱可以抑制 PI3K/AKT 信号通路, MAPK 信号通路诱导胶质母细胞瘤细胞凋亡^[29]。吴茱萸碱通过增加死亡受体 (death receptor) DR4、DR5、Caspase-8 和 Cleaved caspase-3 等途径刺激 U87 细胞产生 TRAIL^[30]。此外, 吴茱萸碱对胶质瘤 SHG-44 细胞增殖抑制作用呈剂量依赖性^[35]。

2.4 含砷矿物药

除上述多酚类、黄酮类、皂苷及萜类、生物碱等多种化合物外, 一些矿物类中药的无机化合物成分也具有良好的抗脑胶质瘤作用。三氧化二砷 (As₂O₃) 作为中药砒霜的主要有效活性成分, 其注射剂早在 1999 年便通过中国国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 的认证, 被用于急性早幼粒细胞白血病的治疗^[36]。基于 As₂O₃ 在血液系统肿瘤中的有效应用, 其在脑胶质瘤等实体肿瘤的治疗中具有极大的潜力。研究发现 As₂O₃ 可以抑制患者来源的原发性 S1 胶质母细胞瘤细胞中 miR-182-5p 的表达, 并使 Sestrin-2 (SESN2)mRNA 的上调从而抑制肿瘤细胞的生长^[31]。传统攻毒杀虫中药雄黄主要成分为二硫化二砷 (As₂S₂), 主要用于痈肿疔疮、虫积腹痛、惊痫、疟疾的治疗。近年来有研究发现^[32], 雄黄纳米粒可通过上调 Bax 和下调 Bcl-2 表达, 显著抑制 C6 胶质瘤细胞增殖, 促进细胞凋亡, 对大鼠胶质瘤细胞有显著的抑制作用。

3 中药靶向递送系统用于脑胶质瘤治疗的效果

虽然中药活性成分治疗脑胶质瘤具有多途径、

多靶点、不良反应小、改善机体内环境等优势，但由于 BBB 极大地阻碍了药物从血液到大脑的跨细胞转运，限制了其在治疗脑胶质瘤方面的临床应用。为了使中药活性成分更有效地到达肿瘤部位治疗脑胶质瘤，中药靶向递送系统被开发出来。根据作用方式不同，中药靶向递送系统可分为微粒靶向递送系统、载体材料表面修饰靶向递送系统、中药“引

经”药物递送系统和肿瘤微环境响应靶向递送系统（图 1）。

3.1 微粒靶向递送系统

微粒靶向递送系统通过肿瘤的高通透性和滞留（enhanced permeability and retention, EPR）效应使药物递送至肿瘤部位，最常见的微粒靶向递送系统包括脂质体、微乳、胶束和纳米粒等。

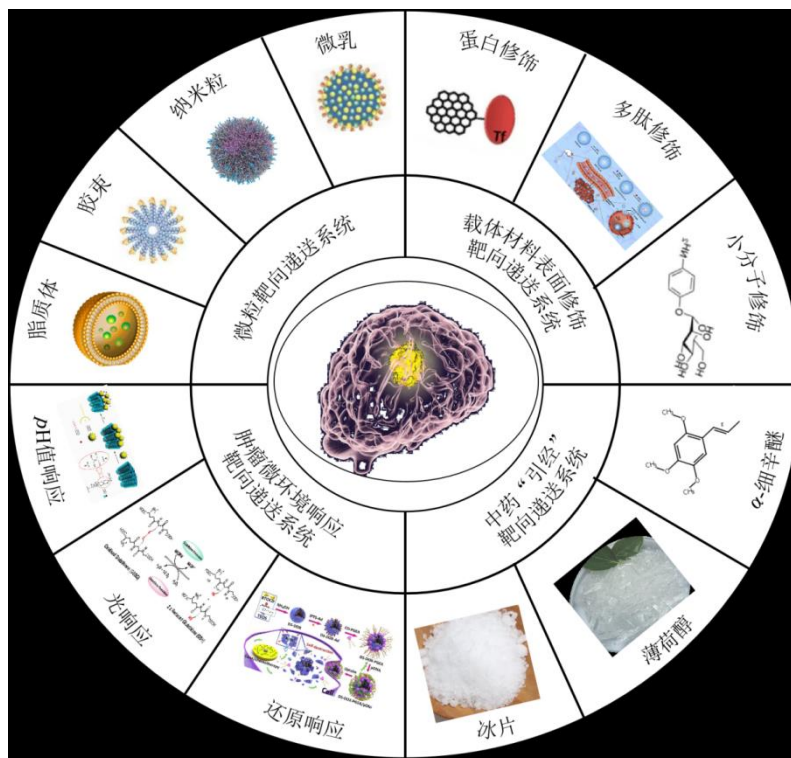


图 1 中药靶向递送系统用于脑胶质瘤治疗示意图

Fig. 1 Schematic diagram of CMM targeted delivery system for treatment of glioma

3.1.1 脂质体 脂质体 (liposomes) 由卵磷脂和神经酰胺等制得，具有双分子层结构，因其具有良好的生物相容性和生物安全性被广泛应用于生物医药领域研究^[37]。脂质体制剂可以改善药物水溶性，提高药物稳定性，携带药物有效跨 BBB，是靶向脑胶质瘤的常见载体^[38]。脂质体的制备方法主要有注入法、薄膜分散法、超声波分散法、逆向蒸发法等^[39]。Yuan 等^[40]为提高蟾蜍灵脑靶向效率，降低药物毒性，制备了载有蟾蜍灵的聚乙二醇化脂质体 (BF/PEG-LP)。结果显示，蟾蜍灵脂质体制剂具有良好的稳定性，能显著降低蟾蜍灵的毒副作用，与原药组相比，BF/PEG-LP 组的脑组织中的药物浓度升高了 1.2 倍。但是，脂质体存在药物易漏释的问题。

3.1.2 微乳 微乳 (microemulsion, ME) 是指将水、油、表面活性剂和助表面活性剂按适当的比例混合，

自发形成的热力学稳定的分散体系，其中油相成分可以增加药物对 BBB 内皮细胞的亲和力，有助于药物跨越 BBB，具有透明，稳定，吸收完善等优点。目前，微乳主要通过盐度扫描法、相变温度法和 HLB 值法制备^[41]。Shinde 等^[42]将姜黄素 (curcumin, Cur) 与含二十二碳六烯酸 (docosahexaenoic acid, DHA) 油制成微乳剂 (Cur-DHA-ME)，用于靶向递送姜黄素到大脑部位。该制剂同时适用于静脉给药和鼻内给药，具有良好的稳定性。静脉给药结果显示，Cur-DHA-ME 具有一定的脑靶向作用，与游离姜黄素相比，Cur-DHA-ME 在脑组织中的峰浓度 (C_{max}) 高出了 2.8 倍。

3.1.3 胶束 胶束 (micelle) 由两亲性嵌段共聚物在浓度大于临界胶束浓度时自组装而成，不仅具有良好的生物相容性，还可以提高疏水性药物的溶解

度和稳定性^[43]。此外,纳米级胶束($<200\text{ nm}$)可以实现长循环和肿瘤组织靶向。这些特性使得胶束成为药物递送的潜在载体。Zheng等^[44]使用可生物降解的单甲氧基聚(乙二醇)-聚(丙交酯)共聚物(MPEG-PLA)通过自组装方法配制了负载姜黄素的纳米胶束(Cur/MPEG-PLA)。与游离姜黄素相比,Cur/MPEG-PLA胶束对C6和U251胶质瘤细胞表现出更强的毒性。

3.1.4 纳米粒 近年来,纳米粒作为肿瘤学领域中潜在的递药系统受到越来越多的关注。本课题组针对脑胶质瘤的砒霜靶向治疗,开发出二氧化硅^[45]、金属-砷复合物、聚酰胺-胺型树枝状高分子[poly(amino amine), PAMAM]^[46]等纳米粒用于递送砒霜至脑胶质瘤。此外,许多其他纳米材料已被用于治疗神经胶质瘤,包括壳聚糖^[47]、大分子聚合物等,它们可以有效地延长药物作用时间并增加血液循环。Yang等^[48]采用透明质酸/壳聚糖(HA/CS)作为水不溶性姜黄素载体,制备载姜黄素的透明质酸/壳聚糖纳米粒(Cur-PENPs)。与游离姜黄素溶液相比,Cur-PENPs对C6胶质瘤细胞显示出更强的剂量依赖性细胞毒性,并且在C6细胞中具有更高的摄取效率。

3.2 载体材料表面修饰靶向递送系统

由于微粒靶向递送系统缺乏选择性和亲和力,因此,载体材料表面修饰靶向递送系统的开发可以实现脑胶质瘤选择性治疗。由于配体和受体之间的高亲和力,载体材料表面修饰靶向递送系统利用肿瘤细胞和正常细胞表面受体或抗原表达的差异,实现更高的跨BBB转运能力或肿瘤穿透力,促进具有抗肿瘤活性的药物选择性靶向至肿瘤部位。常见的活性靶向载体包括小分子、蛋白质和多肽。

3.2.1 蛋白修饰 转铁蛋白(transferrin, Tf)是一种糖蛋白,因为Tf的表达仅限于脑毛细血管,这使其成为脑胶质瘤的潜在靶向位点。Guo等^[49]开发转铁蛋白修饰的聚乙二醇-聚乳酸(PEG-PLA)纳米颗粒负载白藜芦醇(Tf-PEG-PLA-RSV)。与游离白藜芦醇相比,Tf-PEG-PLA-RSV可显著抑制肿瘤体积并实现药物在脑胶质瘤中积累,从而延长C6胶质瘤大鼠的生存期。Li等^[50]通过用乳铁蛋白(lactoferrin, Lf)涂覆来修饰纳米颗粒表面,以改善BBB的跨越和通过受体介导的途径靶向神经胶质瘤细胞。体内研究显示最终制剂组小鼠大脑的紫草素(shikonin, SHK)浓度更高,表明Lf修饰的靶

向递送系统可显著改善药物的脑靶向能力,对脑胶质母细胞瘤的治疗具有一定潜力。

3.2.2 多肽修饰 多肽是由2~50个氨基酸以肽键连接在一起而形成的短肽序列,当配体肽与受体结合时,与肽连接的纳米载体通常可以通过受体介导的内吞作用进入细胞。因此,多肽修饰后的纳米粒可以将药物转运至肿瘤组织。目前,用于靶向脑胶质瘤的多肽主要包括:1)精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)肽[包括环状RGD肽(cRGD)和内化RGD肽(iRGD)];2)细胞穿膜肽(CPP);3)狂犬病衍生肽(RDP);4)血管生成肽(Angiopep-2)。Zhao等^[51]使用RDP修饰的纳米脂质体作为姜黄素靶向脑的传递载体。与游离的姜黄素相比,姜黄素RDP脂质体(RCL)显著改善了药物的组织靶向性、水溶性和生物相容性。结果表明,RCL可以有效抑制神经胶质瘤细胞的生长,并在模型小鼠中表现出明显的针对颅内神经胶质瘤的治疗活性。

RGD三肽精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp)是在许多细胞外基质(extracellular matrix, ECM)分子中发现的肽序列,可与包括 $\alpha\text{v}\beta 3$ 受体在内的整合蛋白受体的各种亚型结合^[52]。修饰RGD的纳米粒可改善肿瘤靶向性并增强抗癌特性^[53-54]。本课题组利用 As_2O_3 与PAMAM内腔之间的静电结合力将 As_2O_3 封装进PAMAM内腔,同时引入iRGD识别配体和BBB靶向组TGN,制备iRGD/TGN-PEG-PAMAM-ATO^[55]。与游离 As_2O_3 组相比,iRGD/TGN-PEG-PAMAM-ATO的毒性明显降低,并实现了肿瘤组织中 As_2O_3 的靶向富集和活化。Garanti等^[56]制备了RGD偶联的固体脂质纳米颗粒(RGD-SLNs)用于积雪草酸的成胶质细胞瘤靶向递送,结果显示其具有良好疗效。这项研究说明了积雪草酸加载RGD-SLNs作为胶质母细胞瘤有效靶标特异性治疗的潜力。

Angiopep-2是由19个氨基酸组成短肽,该肽为BBB上的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1(low-density lipoprotein receptor related protein, LRP-1)受体的配体,由于其与LRP-1具有高亲和力,Angiopep-2修饰的纳米粒具有明显脑部靶向特性,且不影响BBB的完整性^[57]。本课题组开发了多种Angiopep-2修饰的纳米粒用于递送毒性较强的中药砒霜,并创新性采用血液胶质瘤同步微透析技术进行了药代动力学研究。Angiopep-2修饰的载三氧化二砷介孔二氧化硅脂质囊纳米递药系统(ANG-LP-

PAA-MSN@ATO) 能够有效增加 As_2O_3 跨 BBB 转运, 增加药物在脑胶质瘤部位的聚集, 并实现肿瘤部位 pH 响应释放药物^[58]。结果表明, 与 As_2O_3 溶液组相比, ANG-LP-PAA-MSN@ATO 治疗组的血液和神经胶质瘤组织的半衰期分别延长了 1.65 和 2.34 倍。ANG-LP-PAA-MSN@ATO 的靶向效率为 As_2O_3 溶液组 4.2 倍。此外, ANG-LP-PAA-MSN@ATO 在肿瘤组织中具有更高的积累, 并在颅内 C6 胶质瘤大鼠中表现出更好的治疗效果。

Wang 等^[59]报道了一种对氨基苯基- α -D-甘露吡喃糖苷 (*p*-aminophenyl- α -D-mannopyranoside, MAN) 修饰的姜黄素和奎纳克林脂质体, MAN 能够协助药物通过 BBB 转运, 从而提高了药物吸收能力。体内实验证明, 该脂质体能够延长携带神经胶质瘤的小鼠的存活时间并增加药物对神经胶质瘤的抑制率。

3.3 中药“引经”药物递送系统

传统中医理论认为心主藏神、主神明、主血脉, 心窍通则神明有主, 神志清醒。凡以开窍醒神为主要功效, 常用于治疗闭证神昏的药物, 称开窍药, 又因其大多具有芳香、辛香之气, 故称为芳香开窍药。芳香开窍药多入心经, 开脑窍, 在中药配伍中常以“引经药”的形式存在。引经药是方剂中起“向导”作用的重要药物,《医学读书记》就有记载“药无引使则不通病所”。近年来, 研究人员发现芳香开窍中药对 BBB 通透性有调节作用, 可协助其他药物进入脑组织的特定靶点, 达到促吸收、策分布的效果而增强药物的疗效。常见的中药“引经”药物递送系统主要以中药冰片、麝香、苏合香、安息香和石菖蒲为代表。

3.3.1 冰片 冰片 (borneol) 属芳香开窍类中药, 是龙脑香科植物龙脑香的树脂和挥发油加工品提取获得的结晶, 其性微寒、味辛苦, 归心、肺、脾经。冰片能够促进药物跨 BBB 入脑, 提高它们在脑组织的含量, 经冰片修饰的递药系统经静脉给药后, 可以实现对包载药物的“引药上行”作用。现代药理研究表明, 冰片可通过抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的表达、改变脑部神经递质水平等机制增加生理性 BBB 通透性^[60-61]。本课题组报道了一种经冰片修饰的双功能 PAMAM 树状大分子脑胶质瘤靶向递送系统。结果显示, 递药系统表面偶联上冰片后, 降低了递药系统对人脑微血管内皮细胞 (human brain microvascular endothelial cells,

HBMEC) 和 C6 胶质瘤细胞的细胞毒性, 同时有效地提高了 BBB 通透性, 与未修饰冰片的递药系统相比, 经冰片修饰的递药系统转运率提高了 2 倍^[62]。

3.3.2 薄荷醇 薄荷醇 (menthol) 由薄荷的叶和茎中提取所得, 为薄荷油的主要有效成分。薄荷醇可以穿越各种生理屏障, 例如 BBB、胃肠道黏膜屏障以及皮肤屏障。用薄荷醇修饰后的纳米粒可以增加药物在大脑中的分布, 提高疗效。Liang 等^[63]用薄荷醇修饰的白蛋白纳米粒, 修饰后的纳米粒具有良好的生物相容性和生物安全性。体内成像研究表明, 修饰后的纳米粒在脑胶质瘤细胞靶向效率比转铁蛋白修饰的白蛋白纳米颗粒高得多。

3.3.3 α -细辛醚 α -细辛醚为中药石菖蒲的主要有效成分。Wu 等^[64]研究了 α -细辛醚改善葛根素 (PUE) 和四甲基吡嗪 (TMP) 的脑部传递的“开孔”作用。 α -细辛醚显著增加渗透 PUE 和 TMP 的累积量。此外, 低剂量的 α -细辛醚不仅可以增加 BBB 通透性, 而且可以提高口服 PUE 和 TMP 的生物利用度。

3.4 肿瘤微环境响应靶向递送系统

3.4.1 pH 值响应的药物递送系统 人体血液和间质液的正常 pH 值通常为碱性 (pH 7.4), 而肿瘤微环境由于乳酸的过度积累, 使得肿瘤微环境酸化呈酸性 (约 pH 5.6)^[65]。利用肿瘤组织和正常组织之间的 pH 值差异, 许多研究人员已经通过 pH 值响应材料构建了药物递送系统。在从弱碱性到弱酸性环境的过渡过程中, 这些递送系统可以实现在肿瘤部位特异性释放药物, 并在肿瘤治疗中发挥靶向作用。

本课题组将传统中药砒霜的主要成分 As_2O_3 与金属离子形成金属-砷复合物 (A2-PEG-LP@CaAs), 金属-砷络合物在弱酸的肿瘤微环境下会分解并释放药物^[66]。该方法可显著降低砒霜在正常组织器官的浓度, 并实现药物在肿瘤部位积聚, 促进抗肿瘤作用并减轻药物的毒性。在酸性肿瘤微环境中, 砷被响应性释放, 从而发挥抗神经胶质瘤的作用。 A2-PEG-LP@CaAs 的靶向神经胶质瘤能力相较于游离 As_2O_3 提高了 4.73 倍, 此外 A2-PEG-LP@CaAs 还显著改善了游离 As_2O_3 的毒副作用。

3.4.2 还原响应的药物递送系统 还原响应的药物递送系统一般通过二硫键 (SS) 连接载体和药物, 通过二硫键连接载体和药物后可以在溶剂中自组装形成纳米结构。二硫键是一种特殊但很常见的化学键, 在正常生理状态下稳定。但是, 它们在肿瘤组

织中（还原性环境中）被破坏并释放药物，实现药物的靶向释放^[67]。Tian 等^[68]成功设计了聚山梨酯-80 修饰的载姜黄素的氧化还原敏感性透明质酸- β -姜黄素偶联物（Cur-HSC）用于治疗脑胶质瘤。与游离姜黄素相比，静脉注射后对氧化还原敏感的胶束药时曲线下面积（area under curve, AUC）高出约 4.70 倍，并有效地积聚在大脑中。

3.4.3 光响应的药物递送系统 光响应的药物递送系统是一种基于光热剂（photothermal agent, PA）将吸收光转化为热能并通过高温释放药物的一种递药系统。因此，在肿瘤部位施加光照，可以选择性地释放药物并杀死肿瘤细胞。You 等^[69]开发了一种近红外光触发的载紫杉醇（paclitaxel, PTX）的金纳米粒（PTX/HAuNS）用以递送紫杉醇至脑胶质瘤部位。在用近红外光照射时，PTX/HAuNS 快速地释放 PTX，而当没有近红外光时，PTX 几乎没有释放。体内实验证明，通过注射 PTX/HAuNS 随后进行近红外光照射来治疗裸鼠中的人 U87 神经胶质瘤，可以得到显著抑制效果。

4 结语

中药以其多靶点和协同作用逐渐用于脑胶质瘤术后辅助治疗。然而，中枢神经系统独特复杂的生理环境和 BBB 的难透过性使中药应用于脑胶质瘤的临床治疗面临困境。因此，将中药有效成分的靶向递送至肿瘤部位，为中药应用于脑胶质瘤的临床治疗主要方向。其中，中药中的“引经药”的“引药上行”作用与现代脑靶向制剂有很多相似之处。药物归经作为中医药理论的重要组成部分，其与脑胶质瘤结合对中医药文化传承和具有中医药特色的靶向给药系统设计具有重要意义。

目前，中药靶向递送系统能有效解决上述问题。国内外研究人员针对脑胶质瘤的肿瘤生理环境开发出一系列微粒靶向递送系统、载体材料表面修饰靶向递送系统、中药“引经”药物递送系统和肿瘤微环境响应靶向递送系统，其作用主要体现在以下 3 个方面：（1）使药物载药量增大，提高药物的血药浓度^[70]；（2）帮助药物透过 BBB^[71]；（3）促进药物富集于脑胶质瘤部位，从而提升对脑胶质瘤的疗效^[72]。

中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤仍然存在一些问题：（1）部分药物递送载体易被免疫系统识别而被清除，影响药物的靶向效率；（2）部分载体存在一定的生物毒性，且部分载体无法在生物体内降解，

对生物体存在长期毒性隐患；（3）部分载体制备方法复杂，无法量产，中药靶向递送系统难以向临床转化；（4）根据中医药理论特色开发的多组分中药复方靶向递送系统治疗脑胶质瘤的研究较少。但是，随着新型材料的不断发展，制备工艺的不断完善和载体表面修饰物的不断开发，上述问题应该会逐步得到解决。相信今后中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤的优势将会得到充分的体现。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xie Y D, Han Y H, Zhang X F, et al. Application of new radiosensitizer based on nano-biotechnology in the treatment of glioma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 633827.
- [2] Bush N A, Chang S M, Berger M S. Current and future strategies for treatment of glioma [J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(1): 1-14.
- [3] 刘臣, 李根华, 李想, 等. 脑胶质瘤综合治疗的研究进展 [J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2019, 24(4): 182-185.
- [4] 陈冉, 王婷婷, 李开铃, 等. 免疫调节抗病毒中药的特性与应用 [J]. *中草药*, 2020, 51(6): 1412-1426.
- [5] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.
- [6] 王璐婷, 奉建芳, 胡凯莉. 中药纳米制剂在脑部疾病治疗中的应用 [J]. *中成药*, 2015, 37(9): 2011-2018.
- [7] Liu X Q, Ju J F, Liu Q, et al. The Chinese medicine, shezhi Huangling decoction, inhibits the growth and metastasis of glioma cells via the regulation of miR-1298-5p/TGIF₁ axis [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 5677-5687.
- [8] Zhang Z, Zhan W, Chen H, et al. Inhibitory effect of Siwei Xiaoliuyin on glioma angiogenesis in nude mice [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 151: 243-252.
- [9] 陈素红, 张丽丹, 金泽武, 等. 扶正消瘤方对脑胶质瘤原位移植模型大鼠的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(13): 1944-1949.
- [10] Gersey Z C, Rodriguez G A, Barbarite E, et al. Curcumin decreases malignant characteristics of glioblastoma stem cells via induction of reactive oxygen species [J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 99.
- [11] 罗起胜, 罗宏成, 符黄德, 等. 姜黄素通过抑制 HDGF/ β -catenin 复合物降低胶质瘤细胞的侵袭性 [J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(8): 911-916.
- [12] Abdullah Thani N A, Sallis B, Nuttall R, et al. Induction of apoptosis and reduction of MMP gene expression in the U373 cell line by polyphenolics in *Aronia melanocarpa* and by curcumin [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(4): 1435-1442.

- [13] Liu L, Zhang Y, Zhu K, *et al.* Resveratrol inhibits glioma cell growth via targeting LRIG1 [J]. *J Buon*, 2018, 23(2): 403-409.
- [14] Clark P A, Bhattacharya S, Elmayan A, *et al.* Resveratrol targeting of AKT and p53 in glioblastoma and glioblastoma stem-like cells to suppress growth and infiltration [J]. *J Neurosurg*, 2017, 126(5): 1448-1460.
- [15] Jeong J C, Shin W Y, Kim T H, *et al.* Silibinin induces apoptosis via calpain-dependent AIF nuclear translocation in U87MG human glioma cell death [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2011, 30: 44.
- [16] Wang C C, He C, Lu S, *et al.* Autophagy activated by silibinin contributes to glioma cell death via induction of oxidative stress-mediated BNIP3-dependent nuclear translocation of AIF [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 630.
- [17] Kim H I, Lee S J, Choi Y J, *et al.* Quercetin induces apoptosis in glioblastoma cells by suppressing axl/IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(3): 767-784.
- [18] Liu Y, Tang Z G, Lin Y, *et al.* Effects of quercetin on proliferation and migration of human glioblastoma U251 cells [J]. *Biomedecine Pharmacother*, 2017, 92: 33-38.
- [19] Sin S, Kim S Y, Kim S S. Chronic treatment with ginsenoside Rg₃ induces Akt-dependent senescence in human glioma cells [J]. *Int J Oncol*, 2012, 41(5): 1669-1674.
- [20] Choi Y J, Lee H J, Kang D W, *et al.* Ginsenoside Rg₃ induces apoptosis in the U87MG human glioblastoma cell line through the MEK signaling pathway and reactive oxygen species [J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(3): 1362-1370.
- [21] Xu C H, Liu Y, Xiao L M, *et al.* Dihydroartemisinin treatment exhibits antitumor effects in glioma cells through induction of apoptosis [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 9528-9532.
- [22] Yi R X, Wang H D, Deng C L, *et al.* Dihydroartemisinin initiates ferroptosis in glioblastoma through GPX4 inhibition [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(6): BSR20193314.
- [23] Li C L, Chang L, Guo L, *et al.* B-elemene induces caspase-dependent apoptosis in human glioma cells *in vitro* through the upregulation of Bax and Fas/FasL and downregulation of Bcl-2 [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(23): 10407-10412.
- [24] Liu X, Zhao P, Wang X, *et al.* Triptolide induces glioma cell autophagy and apoptosis via upregulating the ROS/JNK and downregulating the Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 387.
- [25] Chi G N, Xu D H, Zhang B Y, *et al.* Matrine induces apoptosis and autophagy of glioma cell line U251 by regulation of circRNA-104075/BCL-9 [J]. *Chem - Biol Interactions*, 2019, 308: 198-205.
- [26] Zhou W J, Wang J W, Qi Q C, *et al.* Matrine induces senescence of human glioblastoma cells through suppression of the IGF1/PI3K/AKT/p27 signaling pathway [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(9): 4729-4743.
- [27] Liu Z Q, Chen Y, Gao H J, *et al.* Berberine inhibits cell proliferation by interfering with wild-type and mutant P53 in human glioma cells [J]. *Oncotargets Ther*, 2020, 13: 12151-12162.
- [28] Tong L, Xie C, Wei Y, *et al.* Antitumor effects of berberine on gliomas via inactivation of caspase-1-mediated IL-1 β and IL-18 release [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 364.
- [29] Wang R, Deng D, Shao N, *et al.* Evodiamine activates cellular apoptosis through suppressing PI3K/AKT and activating MAPK in glioma [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 1183-1192.
- [30] Tan Q, Zhang J. Evodiamine and its role in chronic diseases [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 929: 315-328.
- [31] Lin L T, Liu S Y, Leu J D, *et al.* Arsenic trioxide-mediated suppression of miR-182-5p is associated with potent antioxidant effects through up-regulation of SESN2 [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(22): 16028-16042.
- [32] An Y L, Nie F, Wang Z Y, *et al.* Preparation and characterization of realgar nanoparticles and their inhibitory effect on rat glioma cells [J]. *Int J Nanomed*, 2011, 6: 3187-3194.
- [33] Witika B A, Makoni P A, Matafwali S K, *et al.* Enhancement of biological and pharmacological properties of an encapsulated polyphenol: Curcumin [J]. *Molecules*, 2021, 26(14): 4244.
- [34] 李先宽, 李赫宇, 李帅, 等. 白藜芦醇研究进展 [J]. 中草药, 2016, 47(14): 2568-2578.
- [35] 刘璐, 王雪梅, 王岩, 等. 吴茱萸碱对胶质瘤 SHG-44 细胞凋亡的促进作用及其机制 [J]. 中国医学科学院学报, 2020, 42(5): 591-595.
- [36] Cicconi L, Breccia M, Franceschini L, *et al.* Prolonged treatment with arsenic trioxide (ATO) and all-trans-retinoic acid (ATRA) for relapsed acute promyelocytic leukemia previously treated with ATRA and chemotherapy [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(10): 1797-1802.
- [37] Li M Y, Du C Y, Guo N, *et al.* Composition design and medical application of liposomes [J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 164: 640-653.
- [38] Agrawal M, Ajazuddin, Tripathi D K, *et al.* Recent advancements in liposomes targeting strategies to cross blood-brain barrier (BBB) for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Control Release*, 2017, 260: 61-77.

- [39] 王田. 中药脂质体应用研究进展 [J]. 河南中医, 2015, 35(9): 2293-2295.
- [40] Yuan J, Zeng C, Cao W, *et al.* Bufalin-loaded PEGylated liposomes: Antitumor efficacy, acute toxicity, and tissue distribution [J]. *Nanoscale Res Lett*, 2019, 14(1): 223.
- [41] 谢明华, 葛敏, 高建青. 微乳凝胶经皮给药制剂的研究与应用进展 [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 764-768.
- [42] Shinde R L, Devarajan P V. Docosahexaenoic acid-mediated, targeted and sustained brain delivery of curcumin microemulsion [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 152-161.
- [43] Keskin D, Tezcaner A. Micelles as delivery system for cancer treatment [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(35): 5230-5241.
- [44] Zheng S, Gao X, Liu X, *et al.* Biodegradable micelles enhance the antiglioma activity of curcumin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 2721-2736.
- [45] 张燕, 费伟东, 陶姣阳, 等. Angiopep-2 修饰的载三氧化二砷介孔二氧化硅脂质囊纳米递药系统的构建及体外评价 [J]. 中草药, 2018, 49(6): 1289-1297.
- [46] 倪文娟, 马瑞, 陆燕平, 等. 载三氧化二砷脑胶质瘤靶向纳米递药系统 i RGD/TGN-PEG-PAMAM/ATO 的构建及体外研究 [J]. 中草药, 2019, 50(9): 2049-2056.
- [47] 李开铃, 李娜, 赵静, 等. 壳聚糖包衣姜黄素脂质体释药特性和药动学特性研究 [J]. 中国药学杂志, 2020, 55(11): 919-924.
- [48] Yang L, Gao S Y, Asghar S, *et al.* Hyaluronic acid/chitosan nanoparticles for delivery of curcuminoid and its *in vitro* evaluation in glioma cells [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72: 1391-1401.
- [49] Guo W H, Li A M, Jia Z J, *et al.* Transferrin modified PEG-PLA-resveratrol conjugates: *In vitro* and *in vivo* studies for glioma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 718(1/2/3): 41-47.
- [50] Li H M, Tong Y N, Bai L, *et al.* Lactoferrin functionalized PEG-PLGA nanoparticles of shikonin for brain targeting therapy of glioma [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 107(Pt A): 204-211.
- [51] Zhao M, Zhao M N, Fu C, *et al.* Targeted therapy of intracranial glioma model mice with curcumin nanoliposomes [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 1601-1610.
- [52] Wang F, Li Y Y, Shen Y Q, *et al.* The functions and applications of RGD in tumor therapy and tissue engineering [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(7): 13447-13462.
- [53] Gao H, Chu C, Cheng Y, *et al.* In Situ Formation of Nanotheranostics to Overcome the Blood-Brain Barrier and Enhance Treatment of Orthotopic Glioma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(24): 26880-26892.
- [54] Fang Y, Jiang Y, Zou Y, *et al.* Targeted glioma chemotherapy by cyclic RGD peptide-functionalized reversibly core-crosslinked multifunctional poly(ethylene glycol)-b-poly(ϵ -caprolactone) micelles [J]. *Acta Biomater*, 2017, 50: 396-406.
- [55] Shi X W, Ma R, Lu Y P, *et al.* iRGD and TGN co-modified PAMAM for multi-targeted delivery of ATO to gliomas [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(1): 117-123.
- [56] Garanti T, Alhnan M A, Wan K W. RGD-decorated solid lipid nanoparticles enhance tumor targeting, penetration and anticancer effect of Asiatic acid [J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2020, 15(16): 1567-1583.
- [57] Oller-Salvia B, Sánchez-Navarro M, Giralt E, *et al.* Blood-brain barrier shuttle peptides: An emerging paradigm for brain delivery [J]. *Chem Soc Rev*, 2016, 45(17): 4690-4707.
- [58] Tao J Y, Fei W D, Tang H X, *et al.* Angiopep-2-conjugated "core-shell" hybrid nanovehicles for targeted and pH-triggered delivery of arsenic trioxide into glioma [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 786-797.
- [59] Wang Y H, Ying X, Xu H L, *et al.* The functional curcumin liposomes induce apoptosis in C6 glioblastoma cells and C6 glioblastoma stem cells *in vitro* and in animals [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 1369-1384.
- [60] 张英睿, 王建, 董泰玮, 等. 冰片对血脑屏障通透性影响机制的研究进展 [J]. 中成药, 2020, 42(12): 3236-3240.
- [61] Yu B, Yao Y, Zhang X F, *et al.* Synergic neuroprotection between *Ligusticum chuanxiong* Hort. and borneol against ischemic stroke by neurogenesis via modulating reactive astrogliosis and maintaining the blood-brain barrier [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 666790.
- [62] Han S P, Zheng H Y, Lu Y P, *et al.* A novel synergetic targeting strategy for glioma therapy employing borneol combination with angiopep-2-modified, DOX-loaded PAMAM dendrimer [J]. *J Drug Target*, 2018, 26(1): 86-94.
- [63] Liang J M, Gao C F, Zhu Y, *et al.* Natural brain penetration enhancer-modified albumin nanoparticles for glioma targeting delivery [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(36): 30201-30213.
- [64] Wu J Y, Li Y J, Yang L, *et al.* Borneol and A-asarone as adjuvant agents for improving blood-brain barrier permeability of puerarin and tetramethylpyrazine by activating adenosine receptors [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1858-1864.
- [65] García-Cañaveras J C, Chen L, Rabinowitz J D. The tumor metabolic microenvironment: Lessons from lactate [J].

- Cancer Res*, 2019, 79(13): 3155-3162.
- [66] Xu H, Li C, Wei Y, *et al.* Angiopep-2-modified calcium arsenite-loaded liposomes for targeted and pH-responsive delivery for anti-glioma therapy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 551: 14-20.
- [67] Monteiro P F, Travanut A, Conte C, *et al.* Reduction-responsive polymers for drug delivery in cancer therapy-Is there anything new to discover? [J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2021, 13(2): e1678.
- [68] Tian C, Asghar S, Xu Y, *et al.* Tween 80-modified hyaluronic acid-ss-curcumin micelles for targeting glioma: Synthesis, characterization and their *in vitro* evaluation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 120(pt b): 2579-2588.
- [69] You J, Shao R, Wei X, *et al.* Near-infrared light triggers release of Paclitaxel from biodegradable microspheres: Photothermal effect and enhanced antitumor activity [J]. *Small*, 2010, 6(9): 1022-1031.
- [70] Zheng S, Cheng Y, Teng Y, *et al.* Application of luteolin nanomicelles anti-glioma effect with improvement *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61146-61162.
- [71] Xu X L, Li J J, Han S P, *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.
- [72] He Y, Wu C, Duan J, *et al.* Anti-glioma effect with targeting therapy using folate modified nano-micelles delivery curcumin [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2020, 16(1): 1-13.

[责任编辑 郑礼胜]