

• 综述 •

中药引药上行的作用机制及其脑靶向制剂研究进展

方亮^{1,2,3,4,5}, 陶文康^{1,2,3,4,5}, 程红艳^{1,2,3,4,5}, 李大伟^{1,2,3,4,5}, 王一帆^{1,2,3,4,5}, 徐安琪^{1,2,3,4,5}, 张彩云^{1,2,3,4,5*}

1. 安徽中医药大学药学院, 药物制剂技术与应用安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012
2. 安徽省教育厅现代药物制剂工程技术研究中心, 安徽 合肥 230012
3. 安徽省道地中药材品质提升创新协同中心, 安徽 合肥 230012
4. 安徽省中医药科学院药物制剂研究所, 安徽 合肥 230012
5. 中药复方安徽省重点实验室, 安徽 合肥 230012

摘要: 引经药是在中药归经理论指导下, 引导诸药直达病所, 起“向导”作用的药物。冰片、石菖蒲、麝香、苏合香和安息香等芳香开窍类中药具有引药上行之功, 可以改善血脑屏障的通透性, 并通过引药上行作用促进其他药物透过血脑屏障, 提高其他药物的生物利用度和脑组织分布。通过对近年来冰片、石菖蒲等引经药调节血脑屏障通透性及作用机制, 芳香开窍类引经药与现代制剂结合构建新型脑靶向递药系统的研究进行综述, 以期丰富引经药的科学内涵并为新型脑靶向药物递送系统的设计提供新策略。

关键词: 引经药; 引药上行; 血脑屏障; 脑靶向给药系统; 冰片; 石菖蒲; 麝香

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2023)10-3312-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.10.028

Research progress on mechanism of uplink of traditional Chinese medicine and its brain targeting preparations

FANG Liang^{1,2,3,4,5}, TAO Wen-kang^{1,2,3,4,5}, CHENG Hong-yan^{1,2,3,4,5}, LI Da-wei^{1,2,3,4,5}, WANG Yi-fan^{1,2,3,4,5}, XU An-qi^{1,2,3,4,5}, ZHANG Cai-yun^{1,2,3,4,5*}

1. Anhui Province Key Laboratory of Pharmaceutical Preparation Technology and Application, School of Pharmacy, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
2. Engineering Technology Research Center of Modernized Pharmaceutics, Anhui Education Department (AUCM), Hefei 230012, China
3. Anhui Genuine Chinese Medicinal Materials Quality Improvement Innovation Collaborative Center, Hefei 230012, China
4. Institute of Pharmaceutics, Anhui Academy of Chinese Medicine, Hefei 230012, China
5. Anhui Key Laboratory of Compound Chinese Materia Medica, Hefei 230012, China

Abstract: Under the guidance of theory of traditional Chinese medicine to return to the meridian, the drugs that introduce meridian are the drugs that guide all kinds of drugs to place of disease. Bingpian (*Borneolum Syntheticum*), Shichangpu (*Acori Tatarinowii Rhizoma*), Shexiang (*Moschus*), Suhexiang (*Styrax*), Anxixiang (*Benzoinum*) and other aromatic herbal medicines have the function of upward priming, which can improve permeability of blood-brain barrier, promote other drugs to penetrate blood-brain barrier through upward priming, and improve bioavailability of other drugs and brain tissue distribution. In this paper, the recent studies on regulation of blood-brain barrier permeability and its mechanism of action by borneol, calamus and other meridian induction drugs, and the

收稿日期: 2022-12-20

基金项目: 安徽省科技重大专项项目(202203a07020031); 安徽省教育厅基金项目(KJ2021ZD0065)

作者简介: 方亮, 硕士研究生, 研究方向为中药纳米制剂及其初步药动学。E-mail: 1932703517@qq.com

*通信作者: 张彩云, 博士, 教授, 从事中药制剂和缓控释纳米制剂及药动学研究。E-mail: cyzhang6@ustc.edu.cn

construction of a new type of brain targeted drug delivery system by combining aromatically-induced meridian induction drugs with modern preparations were reviewed to enrich the scientific connotation of meridian induction drugs and provide a new strategy for the design of a new type of brain targeted drug delivery system.

Key words: guiding drug; leading medicine up; blood brain barrier; brain targeting drug delivery system; *Borneolum Syntheticum*; *Acori Tatarinowii Rhizoma*; *Moschus*

随着生态环境的恶化和人口老龄化的加剧,脑血管病、脑肿瘤及神经退行性疾病等脑部疾病的发病率、致死或致残率均呈逐年上升趋势^[1]。然而,由于治疗脑部疾病的药物难以透过血脑屏障导致药物在脑组织分布较少,很难发挥有效治疗作用^[2]。血脑屏障位于脑组织和脑毛细血管间,由紧密连接的内皮细胞、基底膜、周细胞和星形胶质细胞等结构组成,是维持中枢神经系统正常生理状态的重要结构;同时,血脑屏障也阻止了很多治疗药物向脑内递送,导致过多的药物被阻滞在外周常引起不良反应^[3-4]。如何促进防治脑部疾病药物透过血脑屏障以发挥药理作用是脑靶向给药系统设计的重点和难点,更是脑部疾病防治的关键^[5]。

引经理论是在基于中药归经理论,通过长期的临床实践总结得出的用药经验^[6]。“引”乃引入、引导之意;“经”是指特定的脏腑经络或病变部位;引经药是在药物归经基础下,引导诸药直达病所,起“向导”作用的药物^[7-8]。引经药是归经与配伍的结合,具有“引药上行”或“引药下行”之功,可改变其他药物的作用方向和部位,使其侧重或集中于某一特定的方向和部位发挥药效作用,这与现代靶向给药系统设计思想一致^[9-13]。冰片、石菖蒲、麝香、川芎、安息香和苏合香等是常见具有引药上行作用的引经药,具有芳香开窍、辛香醒脑的药性特点,可载药上行直达病所、起到靶向治疗作用^[10]。现代药理学研究及课题组前期研究发现,冰片等芳香开窍类中药可借助自身脂溶性优势通过血脑屏障入脑,同时改善血脑屏障的通透性,促进其他药物透过血脑屏障,有效提高其他药物的生物利用度和脑组织分布量^[11-15]。此外传统芳香开窍类中药引药上行作用已被用于现代脑靶向给药系统,是中药脑靶向设计的有效手段,也是对引药上行内涵的现代化解读和合理化应用^[16]。同时芳香开窍类引经药如冰片、石菖蒲等脂溶性较强、易升华、生物利用度低,亟需利用现代制剂技术对其进行优化利用^[17]。

鉴于此,本文通过对近年来冰片、石菖蒲等引经药调节血脑屏障通透性及作用机制,芳香开窍类

引经药与现代制剂结合构建新型脑靶向递药系统的研究进展进行综述,为拓宽引经药的应用范围和药物脑靶向递送提供新策略。

1 芳香开窍类中药“引药上行”作用机制

1.1 促进药物入脑

冰片、石菖蒲、麝香、安息香和苏合香等芳香开窍类引经药大部分都能醒神开窍于脑,以其辛香走窜之性,入心开窍、启闭回苏,具有通关、开窍、醒神等引药上行的作用^[11,18-20]。现代药理研究表明,冰片、石菖蒲、麝香、安息香等芳香开窍药或其单体成分,如冰片中的龙脑、石菖蒲中的 α -细辛醚和 β -细辛醚、麝香中的麝香酮、苏合香和安息香中的芳香族和萜类化合物,均能通过血脑屏障,并显著提高血脑屏障的通透性,有效促进其他药物入脑以提高药物脑组织分布量和增强药效^[21-22]。

《本草衍义》中记载,冰片“独行势弱,佐使则有功”,以其“引药上行”“佐使有功”而广泛用作佐使药^[9]。冰片分为天然冰片(包括天然左旋和右旋冰片)和合成冰片,凭借自身小分子双环单萜的物质属性很容易透过血脑屏障,同时可以诱导其他药物有效成分通过血脑屏障而提高其他药物的脑分布量,并具有抗菌、抗炎、止痛和脑保护作用^[23-25]。在一项对难治癫痫患儿的临床研究发现,丙戊酸钠合用冰片后,患者的惊厥发作次数明显减少,脑脊液中检测到丙戊酸钠浓度显著增加^[26]。欧阳波等^[27]通过探讨冰片、三七总皂苷和黄芪甲苷配伍抗脑缺血再灌注损伤大鼠的神经保护作用,发现3种药物配伍具有抗脑缺血再灌注后神经元和脑微血管损伤的作用,且与各药物单用组相比药物配伍可增强其对大鼠脑缺血再灌注后脑组织的保护作用,其作用可能与激活Notch信号通路从而发挥对缺血脑组织的保护作用有关。另有研究发现,冰片能够促进苯妥英钠等抗癫痫药物通过血脑屏障,提高苯妥英钠在脑组织中的浓度,增强其疗效^[28]。Wu等^[29]将多柔比星脂质体与冰片联用,发现多柔比星在大脑皮层和海马区药-时曲线下面积(area under curve, AUC)提高为原先的2.97倍。

石菖蒲始载于《神农本草经》，“主治风寒湿痹、咳逆上气，开心孔、补五脏、通九窍、明耳目、出音声”，具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃等功效，临床上主要用于神昏癫痫、健忘失眠、耳鸣耳聋、噤口下痢等症^[30-31]。挥发油为石菖蒲的药效成分，主要含有 α -细辛醚、 β -细辛醚、石竹烯、石菖醚等化学成分，其中含量最高的 β -细辛醚具有抗炎、抗血栓、抗肿瘤、抗痴呆、抗癫痫、抗抑郁及提高神经元活性、减少神经元损伤和保护心肌细胞、保护呼吸系统等广泛的药理作用^[32]。研究发现石菖蒲中 α -细辛醚、 β -细辛醚能够透过血脑屏障进入脑组织，提高血脑屏障的通透性、促进其他药物进入脑组织^[33-34]。因此石菖蒲常作为使药协助他药进入脑内^[35-37]。研究发现，活血药红花与石菖蒲合用后，活血药红花中主要成分羟基红花黄色素进入脑内的浓度显著增加^[37]。汪鼎^[35]研究发现在中药复方定志小丸中石菖蒲可有效促进人参皂苷 Rg₁、Re、Rb₁、Rd 及细叶远志皂苷 5 种皂苷类成分的脑靶向分布。吴珊等^[36]通过采用高效液相色谱法测定石菖蒲与卡马西平联合给药后小鼠血浆和脑组织中卡马西平的浓度，发现石菖蒲有效促进卡马西平透过血脑屏障入脑。

麝香具有辛香走窜、开窍醒脑之功效，是开窍醒神之要药^[38]。其主要药效成分麝香酮对中枢神经系统具有兴奋和抑制的双向调节作用，能通过血脑屏障进入脑组织，且在脑中稳定性好，可停留时间长^[39]。Chen 等^[40]研究发现麝香酮可影响血脑屏障紧密连接的完整性，促进京尼平苷在血脑屏障的转运。Kang 等^[41]发现麝香酮与现代受体靶向技术结合可提高多西他赛的入脑浓度及抗神经胶质瘤的效果。徐露等^[42]研究发现麝香酮联合灯盏花素治疗急性重型创伤性颅脑损伤比单用灯盏花素具有更好的治疗作用，同时麝香酮可促进灯盏花素进入脑组织，增强其脑保护作用。

1.2 调节血脑屏障通透性

1.2.1 抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 活性

血脑屏障是位于中枢神经系统和血液循环间的动态屏障，由脑微血管内皮细胞、细胞间紧密连接、基膜、周皮细胞和星形胶质细胞脚板组成，是具有低渗透性的细胞系统^[43]。血脑屏障的通透性主要与脑血管内皮细胞间的紧密连接、P-gp 等外排作用、内皮细胞间隙的孔穴及胞吞、胞饮作用有关^[44]。其中，P-gp 是由 1280 个氨基酸残基组成的单链跨膜糖蛋

白，是细胞膜上保护细胞免受外来有害分子入侵的分子泵，也是外排异源性疏水物质的三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 转运酶^[45]。近年来，研究发现具有引药上行的芳香开窍类药物，如冰片、石菖蒲、苏合香、安息香等均可通过影响 P-gp 功能调节血脑屏障的通透性^[46-48]。

大量研究表明冰片可抑制 P-gp 活性，减少对相应底物的外排作用，使透过血脑屏障的药物在脑组织中的含量增加^[48-50]。任赵燕等^[28]以等倍剂量和 5 倍剂量冰片 ig 小鼠后测定 2 组小鼠脑组织中 P-gp 及苯妥英钠浓度，发现 5 倍剂量组小鼠脑组织中二者浓度比等倍剂量组高，推测冰片能够通过增加脑组织中 P-gp 浓度，并通过抑制 P-gp 的外排作用从而增加血脑屏障的通透性。张郑等^[50]将冰片分子的羟基引入丹参素羧基形成酯化复合物后，其脂溶性增强，易于穿过血脑屏障到达脑部，且冰片对 P-gp 的抑制作用使高浓度的丹参素可以在大鼠脑组织发挥活血作用，这一措施有效降低了大鼠脑组织中 P-gp 对丹参素的外排作用。丁洁等^[46]通过研究麝香、安息香和苏合香对小鼠血脑屏障脑区特异性开放作用及作用机制，发现苏合香组可显著提高小鼠皮层、海马和下丘脑区域血脑屏障的开放，安息香可引起皮层、下丘脑和纹状体血脑屏障的开放，苏合香的海马区域开放效应与抑制 P-gp 功能有关。此外有研究表明麝香有效成分麝香酮不仅能使血脑屏障通透性降低，还可抑制 P-gp 在血脑屏障中的外排作用，降低血脑屏障外排系统将药物泵回血液中的能力，提高血脑屏障的通透性^[42,51-52]。此外，安息香与苏合香对血脑屏障通透性作用的机制基本等同，在血脑屏障中通过抑制主动外向型转运体 P-gp，减少对相应底物的外排作用，从而间接提高血脑屏障的通透性^[22]。Wang 等^[51]研究表明安息香挥发油成分可通过抑制 P-gp 的外排转运改善血脑屏障的通透性。

1.2.2 抑制紧密连接相关蛋白表达

血脑屏障具有严格的通透功能以控制血-脑间的物质交换；可允许脑组织所需的营养物质通过，阻止对脑组织有害的物质进入，以维持稳定的脑内环境及正常的脑生理功能^[53-55]。

汪宏锦等^[23]通过研究冰片对血脑屏障通透性的双向调节作用影响因素及机制探讨，发现闭合蛋白-5 (claudin-5) 在中枢神经系统的内皮细胞中高度表达，一旦缺乏该基因，血脑屏障表现为选择性漏出。因此，抑制 claudin-5 表达可致紧密连接的

缝隙变宽、断续且结构减少,从而提高血脑屏障的通透性。王文生·王月等^[55]研究发现冰片与依达拉奉联合使用可改善脑缺血再灌注损伤大鼠的病理症状,冰片能够增强依达拉奉抗氧化、抗炎作用,并协同抑制缺血后咬合蛋白(occludin)、紧密连接蛋白-1(zonula occluden-1, ZO-1)、claudin-5的表达下调,进而提高依达拉奉神经保护作用。综上,冰片不仅能增加生理性血脑屏障通透性,还可降低脑组织受损时血脑屏障通透性,发挥脑保护作用,具有双向调节血脑屏障通透性的作用。但促进和抑制血脑屏障开放的机制完全不同。在血脑屏障遭到破坏的病理状态下,氧自由基及炎症因子易涌入,在细胞毒性脑水肿基础上继发血管源性脑水肿,芳香开窍类药可降低血脑屏障的通透性,进而保护中枢神经系统^[56]。

研究表明石菖蒲等芳香开窍引经药促进血脑屏障开放与下调紧密连接蛋白 ZO-1、occludin、claudin-5表达相关^[33]。黄丽平等^[4]研究发现石菖蒲挥发油有效成分 β -细辛醚可显著降低 claudin-5、occludin 的表达,提高血脑屏障通透性。陈怡君等^[39]通过将麝香酮溶液注射入成年斑马鱼体内,发现在给药 1 h 后斑马鱼的血脑屏障超微结构紧密连接结构疏松、内皮细胞出现皱缩,同时检测血脑屏障相关基因表达发现血脑屏障上的紧密连接 claudin-5 基因下调最明显,表明紧密连接结构变化可能与 claudin-5 表达下调有关,从而增加血脑屏障通透性。赵庭鉴等^[52]发现麝香酮可以抑制 claudin-5 表达,使紧密连接的缝隙变宽、断续且结构减少,从而提高药物对血脑屏障的通透性。

1.2.3 影响神经递质及其受体 冰片可以通过影响 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)等神经递质来调节血脑屏障通透性^[23,57-59]。王刚等^[60]通过研究合成冰片影响血脑屏障促进槲皮素入脑的情况,加入 5-HT 抑制剂后,发现脑组织中槲皮素的含量显著下降。王竞静等^[61]研究发现冰片能增强山柰酚等药物在脑内的浓度,促进甲氨蝶呤、尼莫司汀等药物通过血脑屏障的渗透,增加脑内药物的浓度,其机制为抑制肿瘤坏死因子- α 、ZO-1、claudin-5 表达或增加纤维型肌动蛋白、P-gp、5-HT 表达,提高化疗药物血脑屏障的透过率。李伟荣等^[62]通过给大鼠 ig 不同剂量的冰片后,于不同时间点制备大鼠下丘脑生物样本,测定各组大鼠脑中 5-HT 的含量,发现给药后各组大鼠 5-HT 含量均显著升高,

表明血脑屏障的开放可能与冰片介导 5-HT 含量增加有关。

谢婷婷等^[57]通过研究石菖蒲对脑内单胺类神经递质 5-HT 水平的影响,发现石菖蒲可显著增加小鼠脑内 5-HT 含量,推测石菖蒲可能是通过上调脑内 5-HT 水平从而促进血脑屏障开放。在对石菖蒲透过血脑屏障的机制研究中发现 ig 石菖蒲后小鼠脑内的 5-HT 含量显著增加,推测石菖蒲促进血脑屏障开放可能与脑内 5-HT 含量增加有关^[32,58]。刘超等^[59]研究发现与对照组相比 ig 石菖蒲药物组的小鼠脑内药物显著升高,且脑内 5-HT 的含量也显著高于对照组,提示其促进血脑屏障的开放机制可能是上调 5-HT 的含量来增加微血管上 5-HT 受体的结合率。胡园等^[58]发现石菖蒲可通过升高大鼠下丘脑 5-HT 含量从而开放血管内皮细胞间的紧密连接,最终改善血脑屏障的通透性。苏合香开窍作用的机制可能与抑制儿茶酚胺的分泌有关。有研究表明,苏合香可以抑制由乙酰胆碱、藜芦定碱刺激引起的牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺的分泌,且呈剂量相关性^[63]。综上,芳香开窍药可通过调节神经递质及其受体,最终促进血脑屏障通透性的提高。

1.2.4 调节一氧化氮水平 一氧化氮是血脑屏障的重要调节因子,内源性一氧化氮可调节血脑屏障通透性,增加细胞的胞饮作用来调控分子和离子的跨膜转运,是影响血脑屏障通透性的物质因素之一^[64-66]。实验表明,冰片可以通过控制生物体内一氧化氮的含量对血脑屏障通透性起到双向调控作用,在病理状态下抑制血管内皮细胞中诱导型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)表达,降低血脑屏障通透性,显示出对血脑屏障和脑组织的保护作用;而在生理状态下上调 iNOS 表达,促进血脑屏障通透性开放^[66-67]。刘赫^[68]通过研究地黄苏合香合剂对四氯化碳诱导的肝性脑病大鼠的影响,发现其能够显著降低大鼠血清中一氧化氮含量及 iNOS 活性,表明苏合香可通过此途径表现出脑保护作用。

芳香开窍类引经药引药上行及调节血脑屏障通透性的作用机制多样,不同芳香开窍类引经药引药上行入脑机制不尽相同,见表 1。

2 引药上行类中药与现代纳米制剂结合实现脑靶向递送

纳米制剂以其粒径小、易跨膜、易表面修饰等优势,可以使药物浓度集中于病变组织、器官、细

表1 芳香开窍药“引药上行”作用机制

Table 1 “Uplink” effect of aromatic opening drugs and mechanism of regulating blood-brain barrier

中药(成分)	促进药物入脑	调节血脑屏障通透性	文献
冰片	与三七总皂苷、黄芪甲苷配伍, 增强中药脑组织分布	抑制 P-gp、claudin-5 表达, 增加血脑屏障通透性; 增加 5-HT 表达, 增加血脑屏障通透性	23,27,48-50, 61-62
	与苯妥英钠联合使用, 促进苯妥英钠透过血脑屏障	上调 iNOS 表达, 促进血脑屏障通透性开放	28,67
	与柔比星脂质体联合使用提高多柔比星在大脑皮层及海马区的 AUC	增加脑缺血后 ZO-1、occludin、claudin-5 表达, 病理状态下抑制 iNOS 表达, 降低一氧化氮活性, 降低血脑屏障通透性	29,55,66
石菖蒲(α -细辛醚、 β -细辛醚)	作为“使药”协助他药进入脑内, 同时可提高血脑屏障的通透性	抑制 P-gp 表达, 抑制 ZO-1、occludin、claudin-5 表达, 增加血脑屏障通透性	4,33,35,37
	与卡马西平联合使用, 促进卡马西平透过血脑屏障入脑	增加脑内 5-HT 含量, 增加血脑屏障通透性	36,58-59
麝香(麝香酮)	与现代技术结合促进药物入脑, 与药物联合使用促进药物进入脑组织, 提高药物脑保护作用	抑制 P-gp、claudin-5 表达, 增加血脑屏障通透性	40-42,51-52
苏合香(芳香族和萜类化合物)	提取物可与其他药物联合使用, 增强药物疗效, 与地黄联合治疗四氯化碳诱导的肝性脑病大鼠	降低大鼠血清中一氧化氮含量及 iNOS 活性, 使血脑屏障脑区特异性开放, 促进药物入脑	46,63,68
安息香(芳香族和萜类化合物)	可使血脑屏障脑区特异性开放, 促进药物入脑	抑制 P-gp 表达; 引起皮层、下丘脑和纹状体血脑屏障的开放	46

胞或细胞内结构实现靶向递送^[69]。引经药不仅本身对脏腑经络有较强的选择性, 而且还能引导其他药物对某些部位产生选择性分布, 这与现代靶向递送和指导思路是契合的^[16,70]。引经药可通过对纳米制剂的表面修饰或与治疗药物同时递送, 增强治疗药物在靶器官的分布, 从而增强治疗效果, 并降低不良反应^[71]。芳香开窍类引经药自身脂溶性强, 较易通过血脑屏障入脑, 同时可改善血脑屏障的通透性并通过引药上行促进其他药物透过血脑屏障, 这可以与纳米给药系统结合实现脑靶向递送^[72]。

2.1 脂质体

脂质体具有良好的生物相容性, 能够在不破坏血脑屏障结构的情况下克服血脑屏障的阻碍, 在脑靶向给药治疗方面极有潜力^[73]。此外, 脂质体还具有很高的亲脂性, 可通过被动转运、与脑血管内皮细胞膜发生膜融合或通过内吞途径转运至脑实质^[74]。同时, 经引经药物修饰的脂质体能避免 P-gp 或多药耐药关联蛋白 1 的外排作用而间接提高靶向性^[75]。刘薇芝等^[76]制备了冰片-葛根素脂质体, 以相对摄取率和峰浓度比考察小鼠尾 iv 葛根素注射液、葛根素脂质体和冰片-葛根素脂质体的脑靶向性, 结果表明小鼠尾 iv 葛根素脂质体、冰片-葛根素脂质体后的相对摄取率分别为 1.68、2.58, 峰浓度比分别为 1.15、1.42, 表明冰片-葛根素脂质体组中药物透过血脑屏

障进入脑组织的浓度最高, 可能与冰片修饰脂质体后, 冰片的引药上行作用提高了血脑屏障通透性并进一步增加药物摄取量有关。叶晓莉等^[77]采用乙醇注入法制备了冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体, 鼻腔给药后发现冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体和姜黄素阳离子脂质体使姜黄素在脑组织中的 AUC 分别提高了 1.81、1.19 倍, 在脑组织中的清除率分别降低了 45.84%和 1.59%。可见, 冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体较单一的姜黄素阳离子脂质体可显著提高姜黄素在脑组织的蓄积, 延缓消除时间。吴红兵等^[78]通过乙醇注入-超声分散法制备了冰片-齐多夫定棕榈酸酯脂质体, 采用 HPLC 测定小鼠尾 iv 各组织的药物摄取量, 发现 10%冰片-齐多夫定棕榈酸酯脂质体可显著促进药物透过血脑屏障转运入脑, 使脑内齐多夫定绝对摄取量由普通脂质体组的 1.43 倍增加到 1.96 倍。Kang 等^[41]制备了麝香酮/RI7217 共修饰的阿霉素脂质体, 通过荧光显微镜和全身荧光成像系统评估制剂中药物在体内外的摄取情况, 与未经麝香酮修饰的脂质体相比, 修饰后的脂质体能更好地被脑微血管内皮细胞摄取, 增加了药物在脑组织分布。综上, 将引药上行芳香开窍药与脂质体结合可改善血脑屏障的通透性, 提高治疗药物的脑组织分布并增强靶向性, 降低治疗药物的不良反应; 同时脂质体可以增加芳香开窍类引经药的稳定性和

生物利用度, 并增加其脑组织分布。

2.2 微乳

微乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂以适当比例自发形成的一种纳米级递药系统, 其中油相成分如三酰甘油等能增加药物与脑部毛细血管内皮细胞的亲和性, 表面活性剂和助表面活性剂能抑制或降低血脑屏障细胞表面 P-gp 对药物的外排作用^[79]。同时, 微乳具有较好的增溶作用, 能提高药物稳定性、增加生物利用度并延缓药物释放, 可以增强药物靶向性, 特别是与引药上行类开窍药联合可以更好的实现脑靶向递送^[14,80-83]。吕长江等^[81]制备了冰片鸦胆子油纳米乳, 与鸦胆子油注射剂、鸦胆子油纳米乳相比, 冰片鸦胆子油纳米乳对大鼠脑胶质瘤的抑制率分别提高了 1.56、1.33 倍, 提示冰片可促进鸦胆子油通过血脑屏障提高抑瘤作用。课题组前期制备了冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 微乳, 大鼠体内药动学实验发现与盐酸二甲双胍 W/O/W 微乳组相比冰片-盐酸二甲双胍 W/O/W 微乳组的 AUC、半衰期分别提高了 1.09、1.08 倍。表明冰片和纳米乳联合可有效增加盐酸二甲双胍的口服生物利用度, 有效延长盐酸二甲双胍在体内的循环时间; 提高药物的脑靶向分布, 并降低了盐酸二甲双胍不良的胃肠道反应^[14]。张龙开等^[82]以 $AUC_{\text{脑}}/AUC_{\text{血}}$ 为指标评价石菖蒲挥发油主要成分 β -细辛醚微乳鼻腔给药后的脑靶向性, 发现鼻腔给药微乳的脑靶向性良好。石贺元等^[83]考察了麝香、川芎、三七、冰片等组成的脑清喷鼻用微乳对急性脑梗死大鼠血脑屏障通透性影响及其机制, 发现该微乳通过调控血脑屏障 ZO-1 蛋白、层黏连蛋白、水通道蛋白 4 表达调节血脑屏障通透性, 保护血脑屏障结构及功能的完整性, 减少神经元凋亡及可逆性神经元损伤, 促进神经功能的恢复。

2.3 纳米粒

纳米粒具有良好的穿透性和极大的比表面积, 能够沿着神经、血管和淋巴管等移动, 并在特定组织或细胞中富集, 从而实现靶向用药和靶向治疗^[84-86]。

Ren 等^[87]制备了 3 种不同含量冰片修饰的阿昔洛韦固体脂质纳米粒, 对比非冰片修饰的阿昔洛韦固体脂质纳米粒在小鼠脑部的分布情况发现, 冰片修饰的阿昔洛韦固体脂质纳米粒 iv 后脑部的 AUC 分别增加为非冰片修饰的阿昔洛韦固体脂质纳米粒的 3.18、2.92 和 2.12 倍, 提示冰片修饰可有效增强阿昔洛韦向脑部的递送。付丽娜等^[88]采用微乳-低温

固化法制备了 3 种不同含量的冰片-阿司匹林固体脂质纳米粒, 发现与阿司匹林固体脂质纳米粒相比, 冰片-阿司匹林固体脂质纳米粒组阿司匹林在脑组织中的最大血药浓度 (peak concentrations, C_{max}) 提高了 1.58、1.79 和 2.07 倍, 表明冰片可促进阿司匹林入脑, 冰片联合固体脂质纳米粒可增强阿司匹林的脑靶向分布。Liang 等^[89]用薄荷醇修饰白蛋白纳米粒, 修饰后的纳米粒具有良好的生物相容性和安全性。并通过体内成像研究发现, 与转铁蛋白修饰的白蛋白纳米颗粒相比薄荷醇修饰后的纳米粒在脑胶质瘤细胞靶向能力更高。Zhang 等^[90]研究了冰片对抑酞酶修饰纳米粒 (Apr-NP-Hup) 的脑靶向功能的促进作用, 实验结果显示冰片使 Apr-NP-Hup 脑靶向指数提高了 1.38 倍; 水迷宫实验结果表明, 冰片可显著提高 Apr-NP-Hup 对阿尔茨海默病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 (brain capillary endothelium cell, BCEC) 上紧密连接相关蛋白 ZO-1 等的表达, 增加细胞膜的流动性, 以及耗竭 BCEC 上的 ATP, 降低 P-gp 的表达相关。Zhang 等^[91]构建的一种冰片和聚乙二醇修饰的牛血清白蛋白伊曲康唑纳米粒 (PEG/BO-ITZ-NPs), 采用细胞摄取实验及脑组织分布实验发现与 ITZ-NPs 相比, PEG/BO-ITZ-NPs 在小鼠脑微血管内皮细胞中的摄取显著增加, 且冰片浓度的增加有利于 NPs 的细胞摄取; 此外, 检测到 PEG/BO-ITZ-NPs 给药组小鼠脑组织中 ITZ 含量约是 ITZ 组 ITZ 含量的 2 倍。因此, 引药上行芳香开窍药修饰的纳米粒可促进药物透过血脑屏障, 提高药物向中枢神经系统的递送。

2.4 胶束

胶束能有效增强药物溶解度, 并具有粒径小、稳定性高、功能性强等优点, 是一种非常有潜力的脑靶向纳米载体^[92]。

卡莫司汀是一种细胞特异性的亚硝基脲烷化剂, 可以抑制脑胶质瘤细胞的 DNA 修复和 RNA 合成从而诱导肿瘤细胞凋亡, 但由于半衰期短、肿瘤细胞选择性低、脑内滞留时间短等缺点, 使其应用受到限制。Guo 等^[93]将卡莫司汀包载于 Pep-1 肽和冰片双级修饰的胶束 (Pep-1/Bor/CMS-M) 中, 冰片作为中药中典型的开窍引经药物使包载药物的胶束达到引药上行的效果, 通过抑制血脑屏障中 P-gp 的表达和改变脑组织中神经递质等途径增加血脑屏障通透性, 促进 Pep-1/Bor/CMS-M 穿透血脑屏障进入

脑组织^[18]。此外, Meng 等^[94]采用冰片修饰纳米胶束制备了冰片修饰的负载阿霉素的纳米胶束(DOX-BO PMs), 采用小动物荧光成像系统检测不同时间点药物在脑组织中的分布, 结果发现 DOX-BO PMs 可显著提高阿霉素穿过血脑屏障运输效率, 并在脑组织中表现出快速积累; 体外抗增殖实验结果表明, DOX-BO PMs 对胶质母细胞瘤细胞的增殖具有较强烈的抑制作用; 体内抗肿瘤结果表明, DOX-BO PMs 显著抑制胶质母细胞瘤的肿瘤生长和转移。Ding 等^[95]研究发现低、中、高剂量的冰片可促进包载长春西汀的混合胶束在脑组织中的 C_{\max} 分别提高 1.40、1.75 和 1.60 倍, AUC 提高 1.67、2.15 和 2.12 倍, 显著提高长春西汀的生物利用度和脑部蓄积。以上研究验证了冰片芳香开窍、引药上行的功效。

2.5 小结

芳香开窍类引经药与纳米制剂结合发挥引药上行作用改善脑靶向给药的方式包括: (1) 芳香开窍类引经药与纳米制剂联合使用, 促进纳米制剂脑部递送。此方式较易操作, 能在一定程度上促进纳米制剂脑部的递送。但需要严格规范药物间的配伍使用原则及引经药的使用剂量, 多采用口服给药的方式, 生物利用度有限。(2) 芳香开窍类引经药通过物理包载修饰纳米制剂, 从而增加纳米制剂的脑靶向作用。此方式制备过程较为简单, 目前应用较为广泛。考虑到引经药的溶解度低、易挥发等物理性质及引经药与治疗药物间的相互作用等问题, 应选择合适的配伍药物和纳米剂型以增效减毒, 提高生物利用度。(3) 芳香开窍类引经药通过化学修饰如共价结合、偶联等方式构建新型纳米载体以增强纳米制剂的脑靶向能力, 此方式在一定程度上解决了芳香开窍类引经药稳定性差、水溶性差、生物利用度低的不足, 增加了药物生物利用度, 提高了纳米制剂脑靶向性。与冰片相比, 麝香酮等引经药单体成分修饰纳米制剂靶向入脑的文献报道较少, 需要更多后续研究以确证其引药上行的作用。

3 结语

冰片、石菖蒲、麝香等芳香开窍类引经药借助自身脂溶性优势较易通过血脑屏障入脑, 同时通过引药上行相关机制促进其他药物透过血脑屏障, 增强药物在脑部的分布。芳香开窍药的引药上行作用机制主要包括抑制 P-gp 外排功能, 减少将进入脑组织药物泵出; 下调紧密连接蛋白 ZO-1、occludin、claudin 等表达, 提高血脑屏障通透性以促进药物入

脑; 提高 5-HT 等神经递质含量及递质与受体结合率, 最终促进微血管内皮细胞紧密连接增宽, 促使药物入脑; 上调一氧化氮含量从而开放血脑屏障促进药物进入脑部等。利用芳香开窍类中药的引药上行与脑靶向递送系统的共同之处, 将芳香开窍类引经药与脂质体、微乳、纳米粒、胶束等现代制剂通过简单物理混合或物理包载修饰或化学修饰结合, 二者发挥各自的优势, 有效地调节血脑屏障通透性, 提高药物的生物利用度及其在脑部的分布, 同时解决了芳香开窍引经药稳定性差、水溶性差、生物利用度低等问题。可见, 引药上行类中药与现代纳米制剂联合为新型脑靶向药物递送系统的设计提供了新策略, 对脑部疾病治疗有重要的意义。目前运用芳香开窍类引经药的引药上行与现代制剂技术结合虽有部分文献报道, 但当前的研究主要集中于冰片、麝香、石菖蒲等, 而对苏合香、安息香的研究较少, 后续相关纳米制剂的研究应用仍有诸多问题有待进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ding S C, Khan A I, Cai X L, *et al.* Overcoming blood-brain barrier transport: Advances in nanoparticle-based drug delivery strategies [J]. *Mater Today*, 2020, 37: 112-125.
- [2] Li W, Qiu J H, Li X L, *et al.* BBB pathophysiology-independent delivery of siRNA in traumatic brain injury [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(1): eabd6889.
- [3] Formicola B, Cox A, Dal Magro R, *et al.* Nanomedicine for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, 15(10): 1997-2024.
- [4] 黄丽平, 马阮昕, 冯真英, 等. 石菖蒲挥发油有效成分联合左旋多巴对 6-羟基多巴诱导帕金森病模型大鼠血脑屏障的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(1): 59-62.
- [5] 李倩, 杜丽娜. 聚焦超声联合微泡开放血脑屏障增强脑靶向递送研究进展 [J]. *药学学报*, 2021, 56(3): 761-770.
- [6] 刘诗聪, 范颖, 梁茂新. 论方药归经的分类特征与融合 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(3): 778-784.
- [7] 戴缙, 杨天仁. 试述药物归经、引经药、药引、方剂归经的起源与关系 [J]. *中医药学报*, 2018, 46(1): 101-103.
- [8] 李嘉昕, 张铁甲, 李晶芳, 等. 引药达所, 中药的“向导”——药引的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(9): 3004-3011.

- [9] 吴娟, 谢晋, 张群林, 等. 中药引经理论的现代研究进展和思路 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2428-2434.
- [10] 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.
- [11] 吴雪青, 于捷, 谈贝, 等. 开窍中药在神经病理性疼痛治疗中的作用研究进展 [J]. 浙江大学学报: 医学版, 2022, 51(5): 523-533.
- [12] 郭美彤, 赵佳奇, 韩诚, 等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 179-184.
- [13] 聂鹤云, 徐玲霞, 李耿, 等. 中成药现代剂型发展现状及探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6347-6351.
- [14] Hong L F, Li X, Bao Y M, *et al.* Preparation, preliminary pharmacokinetic and brain targeting study of metformin encapsulated W/O/W composite submicron emulsions promoted by borneol [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2019, 133: 160-166.
- [15] Wang B L, Hong L F, Liu Y X, *et al.* Preparation, preliminary pharmacokinetics and brain tissue distribution of tanshinone II_A and tetramethylpyrazine composite nanoemulsions [J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24(10): 1236-1242.
- [16] 冷静, 邹亮, 胡一冰, 等. 中药引经理论与药物靶向性的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 277-281.
- [17] 崔琳. 天然冰片的精制工艺优化研究 [D]. 长沙: 中南林业科技大学, 2015.
- [18] 王利苹, 奉建芳, 胡凯莉. 芳香开窍中药对血脑屏障通透性的调节作用及其机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 949-954.
- [19] 纪娟, 周安, 张亚中, 等. 芳香开窍类中药促进药物体内吸收的研究进展 [J]. 江西中医药大学学报, 2016, 28(2): 106-109.
- [20] 童俊, 王俊俊, 陈勇. 麝香酮对姜黄素在大鼠体内药动学及脑分布的影响 [J]. 湖北大学学报: 自然科学版, 2018, 40(6): 609-614.
- [21] 张志刚, 范小璇, 连露露, 等. 芳香开窍药对血脑屏障通透性调控作用的研究进展 [J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1510-1516.
- [22] 闫磊, 胡江平, 邵新然, 等. 淫羊藿苷联合冰片对脑缺血-再灌注损伤模型大鼠抗氧化活性、炎症反应和血脑屏障通透性影响 [J]. 陕西中医, 2018, 39(12): 1659-1662.
- [23] 汪宏锦, 吴俊杰, 薛强, 等. 冰片对血脑屏障通透性的双向调节作用影响因素及机制探讨 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(11): 2200-2207.
- [24] 邵新然, 蔡克瑞, 贾茹, 等. 冰片对脑缺血再灌注损伤模型大鼠炎症反应和血脑屏障通透性的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(13): 1558-1560.
- [25] Tambe R, Jain P, Patil S, *et al.* Antiepileptogenic effects of borneol in pentylenetetrazole-induced kindling in mice [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2016, 389(5): 467-475.
- [26] 徐娟玉, 朱乐婷, 俞雅珍, 等. 冰片对小儿难治性癫痫血清和脑脊液丙戊酸钠浓度的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(9): 1138-1140.
- [27] 欧阳波, 刘晓丹, 杨筱倩, 等. 冰片配伍黄芪甲苷和三七总皂苷通过 Notch 信号通路对大鼠脑缺血再灌注损伤模型的神经保护作用 [J]. 中草药, 2020, 51(23): 5990-5997.
- [28] 任赵燕, 张卫国, 杨莹, 等. 冰片对苯妥英钠血药及血脑浓度影响的实验研究 [J]. 山东中医杂志, 2015(8): 605-606.
- [29] Wu Y, Wang S J, Shang L, *et al.* Effect of borneol as a penetration enhancer on brain targeting of nanoliposomes: Facilitate direct delivery to neurons [J]. *Nanomedicine*, 2018, 13(21): 2709-2727.
- [30] 梅婷婷, 闫琨, 陈晶. 石菖蒲化学成分及其药理作用概述 [J]. 中医药信息, 2022, 39(4): 77-80.
- [31] 帅书苑, 郑琴, 岳鹏飞, 等. 芳香中药及其活性成分提神醒脑机制的研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(20): 6403-6412.
- [32] 杨雪鸥, 唐智勇, 黄雪梅, 等. 石菖蒲 β-细辛醚研究进展 [J]. 中药材, 2016, 39(3): 689-690.
- [33] 姜春风, 刘鑫, 贡济宇, 等. 石菖蒲对血脑屏障通透性的调节作用及机制研究进展 [J]. 人参研究, 2018, 30(1): 44-45.
- [34] 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.
- [35] 汪鼎. 定志小丸中石菖蒲促进 5 种皂苷类成分“脑靶向”特性的研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
- [36] 吴珊, 王凌. 石菖蒲促进卡马西平透过血脑屏障的实验研究 [J]. 福建医药杂志, 2013, 35(5): 67-68.
- [37] 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.
- [38] 刘文华, 李斐然, 王永奇. 天然麝香物理性状与水分、麝香酮含量的初步研究 [J]. 经济动物学报, 2020, 24(3): 133-136.
- [39] 陈怡君, 桑洁, 赵宝全, 等. 麝香酮对斑马鱼血脑屏障超微结构及 Claudins 基因表达的影响 [J]. 国际药理学

- 究杂志, 2020, 47(12): 1121-1128.
- [40] Chen Z Z, Lu Y, Du S Y, *et al.* Influence of borneol and muscone on geniposide transport through MDCK and MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model [J]. *Int J Pharm*, 2013, 456(1): 73-79.
- [41] Kang S M, Duan W J, Zhang S Q, *et al.* Muscone/RI7217 co-modified upward messenger DTX liposomes enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting glioma [J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4308-4322.
- [42] 徐露, 苏祖禄. 麝香酮联合灯盏花素对 TBI 大鼠脑血流量及 Caspase-3 蛋白表达的影响 [J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(9): 672-676.
- [43] Canfield S G, Stebbins M J, Morales B S, *et al.* An isogenic blood-brain barrier model comprising brain endothelial cells, astrocytes, and neurons derived from human induced pluripotent stem cells [J]. *J Neurochem*, 2017, 140(6): 874-888.
- [44] 刘亨晶, 魏敏, 孙瑾瑜, 等. P-糖蛋白相关信号通路介导肿瘤细胞多药耐药机制的研究进展 [J]. 生物技术通讯, 2020, 31(5): 580-584.
- [45] Almutairi M M A, Gong C, Xu Y, *et al.* Factors controlling permeability of the blood-brain barrier [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(1): 57-77.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] 任赵燕. 冰片对血脑屏障及 P-糖蛋白影响的研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [49] Davis T P, Sanchez-Covarubias L, Tome M E. P-glycoprotein trafficking as a therapeutic target to optimize CNS drug delivery [J]. *Adv Pharmacol*, 2014, 71: 25-44.
- [50] 张郑, 杨黎, 朱凯莉, 等. 丹参素冰片酯影响大鼠脑组织 P-糖蛋白表达研究 [J]. 中国药理学通报, 2017, 33(8): 1114-1119.
- [51] Wang S X, Tan N, Ma C C, *et al.* Inhibitory effects of benzaldehyde, vanillin, muscone and borneol on P-glycoprotein in Caco-2 cells and everted gut sac [J]. *Pharmacology*, 2018, 101(5/6): 269-277.
- [52] 赵庭鉴, 张培林, 周勇, 等. 冰片和麝香酮对神经生长因子血脑屏障通透性的影响研究 [J]. 中国临床新医学, 2015, 8(8): 728-731.
- [53] Keane J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier [J]. *FEBS J*, 2015, 282(21): 4067-4079.
- [54] Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The blood-brain barrier: An overview: Structure, regulation, and clinical implications [J]. *Neurobiol Dis*, 2004, 16(1): 1-13.
- [55] 王文生·王月, 陈悦, 贾红娥, 等. 冰片增强依达拉奉对脑缺血再灌注损伤大鼠抗氧化作用研究 [J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1497-1501.
- [56] 行文娟, 张运克. 中药对脑缺血再灌注后血脑屏障的作用机制研究进展 [J]. 中医学报, 2021, 36(12): 2568-2575.
- [57] 谢婷婷, 王虹, 刘屏, 等. 中药石菖蒲对脑内单胺类神经递质 5-羟色胺水平的影响 [J]. 中国药物应用与监测, 2007, 4(3): 15-17.
- [58] 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.
- [59] 刘超, 刘敬霞, 刘抒雯, 等. 芳香开窍药调控血脑屏障机制研究及脑病治疗 [J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(4): 874-877.
- [60] 王刚, 曾南, 王建, 等. 合成冰片影响血脑屏障开放促褪皮素脑吸收的研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(1): 65-68.
- [61] 王竟静, 农汝楠, 覃乐, 等. 血脑屏障模型及中药对其通透性影响研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(9): 225-234.
- [62] 李伟荣, 姚丽梅, 宓穗卿, 等. 冰片开放血脑屏障作用与组胺和 5-羟色胺的关系 [J]. 中国临床康复, 2006(3): 167-169.
- [63] 毛浩萍, 高秀梅, 赵粉荣, 等. 开窍中药对牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺分泌的影响 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(20): 1555-1558.
- [64] 滕振飞, 朱磊, 张恒柱, 等. 天然冰片开放血-脑屏障及潜在抑制肿瘤作用机制的研究进展 [J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(5): 597-600.
- [65] An L L, Shen Y, Chopp M, *et al.* Deficiency of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) exacerbates brain damage and cognitive deficit in a mouse model of vascular dementia [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(3): 732-746.
- [66] 孙作艳, 岳少乾, 唐巍巍, 等. 芳香开窍药对脑卒中保护作用的研究进展 [J]. 天津中医药, 2018, 35(1): 77-80.
- [67] 陈忠坚, 章媛, 郑焯娇, 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.
- [68] 刘赫. 地黄、苏合香对大鼠早期肝性脑病的神经保护作用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2011.
- [69] 龚珈宇, 李凤云, 裴泽荣, 等. 基于肿瘤微环境增强抗肿瘤治疗效果的纳米递药系统设计及应用 [J]. 中国药理学杂志, 2022, 57(20): 1685-1696.
- [70] 邓有金, 万冬桂. 引经理论联合靶向药治疗乳腺癌脑转移 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(10): 4679-4682.
- [71] 张明霞, 魏韶锋, 郑琴, 等. 常见引经中药在现代靶向

- 治疗中的应用 [J]. 中成药, 2021, 43(12): 3422-3426.
- [72] 韩露露, 黄世敬, 潘菊华. 从“脑神学说”论应用脑引经药治疗不寐 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(13): 2174-2176.
- [73] 张悦, 刘爱迪, 范旭东, 等. 中药靶向递送系统治疗脑胶质瘤研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(17): 5358-5368.
- [74] Torchilin V P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(2): 145-160.
- [75] 范宁, 尹东锋. 脑靶向脂质体的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(4): 439-445.
- [76] 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.
- [77] 叶晓莉, 王丛瑶, 刘汀, 等. 冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体的制备及其脑靶向作用研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(12): 1469-1473.
- [78] 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): 590-593.
- [79] 丁杨, 王若宁, 韩悦, 等. 跨血脑屏障纳米递药系统的研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2015, 46(7): 754-761.
- [80] Yehia R, Hathout R M, Attia D A, *et al.* Anti-tumor efficacy of an integrated methyl dihydrojasmonate transdermal microemulsion system targeting breast cancer cells: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 155: 512-521.
- [81] 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.
- [82] 张龙开, 许日鑫, 蒋梅, 等. β -细辛醚微乳鼻腔给药脑内靶向性评价 [J]. 中草药, 2014, 45(1): 86-89.
- [83] 石贺元, 宋宛珊, 黄燕. 脑清喷鼻微乳对急性脑梗死大鼠血脑屏障通透性影响及其机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(20): 166-171.
- [84] 栗达, 贾颜鸿, 周童, 等. 固体脂质纳米粒药物载体在肿瘤治疗中应用的研究进展 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2020, 46(1): 200-204.
- [85] 胡晓, 张兰, 李林. PEG-胆固醇双重修饰 PBCA 纳米粒脑靶向机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 436.
- [86] 张沛, 胡金铃, 郭慧霞. 口服纳米粒递送胰岛素研究进展 [J]. 药物分析杂志, 2020, 40(2): 209-217.
- [87] Ren J G, Zou M J, 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.
- [88] 付丽娜, 赵宁, 李伟泽, 等. 冰片阿司匹林固体脂质纳米粒的制备及脑靶向分布 [J]. 化工科技, 2021, 29(5): 6-10.
- [89] 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.
- [90] Zhang L, Han L M, 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.
- [91] Zhang S S, Asghar S, Yang L, *et al.* Borneol and poly(ethylene glycol) dual modified BSA nanoparticles as an itraconazole vehicle for brain targeting [J]. *Int J Pharm*, 2020, 575: 119002.
- [92] Hwang D, Ramsey J D, Kabanov A V. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: From nanoformulation to clinical approval [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 80-118.
- [93] Guo X Y, Wu G J, Wang H, *et al.* Pep-1&borneol-bifunctionalized carmustine-loaded micelles enhance anti-glioma efficacy through tumor-targeting and BBB-penetrating [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(5): 1726-1735.
- [94] Meng L W, Chu X Y, Xing H Y, *et al.* Improving glioblastoma therapeutic outcomes via doxorubicin-loaded nanomicelles modified with borneol [J]. *Int J Pharm*, 2019, 567: 118485.
- [95] Ding J J, Sun Y J, Li J F, *et al.* Enhanced blood-brain barrier transport of vinpocetine by oral delivery of mixed micelles in combination with a message guider [J]. *J Drug Target*, 2017, 25(6): 532-540.

[责任编辑 赵慧亮]