

中药精油及其挥发性成分调控血脑屏障通透性的药理学机制研究进展

黄小英, 龚梦雅, 杨建波, 杨 明, 唐芳瑞, 梁 勇, 杨虎达, 余思媛, 李慧婷*

江西中医药大学 现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004

摘 要: 血脑屏障作为中枢神经系统内维持内环境稳态的重要生理结构, 其高度选择性的通透特性在保护中枢神经系统免受有害物质侵袭的同时, 亦成为脑部药物递送的重大障碍。大部分化学药物由于分子结构、理化性质等因素, 难以透过血脑屏障抵达脑部病灶靶点, 致使神经系统疾病的临床治疗面临诸多挑战。传统中医药实践中, 常运用石菖蒲、冰片、麝香等具有芳香开窍功效的中药, 借助其“引药上行”之特性防治脑部疾病。现代研究表明, 中药精油挥发性成分可对血脑屏障通透性进行精准调节, 进而提升药物在脑内的分布浓度。精油作为关键活性组分, 因其良好的脂溶性以及小分子结构特征, 在透血脑屏障方面展现出明显优势。基于中医“芳香开窍”理论, 系统梳理并归纳了中药精油及其挥发性成分调节血脑屏障通透性的研究进展, 揭示了其调节 P-糖蛋白、紧密连接蛋白, 如封闭蛋白-5 (Claudin-5)、闭合蛋白 (Occludin)、闭锁小带蛋白 1 (zonula occludens-1, ZO-1) 及氧化应激反应的作用机制, 以期为脑靶向药物递送提供新策略。

关键词: 中药精油; 血脑屏障; 通透性; P-糖蛋白; 紧密连接蛋白; 氧化应激反应; 石菖蒲; 冰片; 麝香

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4875-15

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.030

Advances in pharmacological mechanisms of essential oils of traditional Chinese medicine and their volatile components in regulating blood-brain barrier permeability

HUANG Xiaoying, GONG Mengya, YANG Jianbo, YANG Ming, TANG Fangrui, LIANG Yong, YANG Huda, YU Siai, LI Huiting

Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine, Ministry of Education, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The blood brain barrier (BBB), as an important physiological structure in the central nervous system (CNS) to maintain the homeostasis of the internal environment, has highly selective permeability properties that protect the CNS from harmful substances, but at the same time, it is also a major obstacle to drug delivery in the brain. Due to the molecular structure, physical and chemical properties of most chemical drugs, it is difficult for them to cross the BBB to reach the target of brain lesions, resulting in many challenges in the clinical treatment of neurological diseases. In the practice of traditional Chinese medicine (TCM), TCMs such as Shichangpu (*Acori Tatarinowii Rhizoma*), Bingpian (*Borneolum Syntheticum*) and Shexiang (*Moschus*), which have the effect of opening the orifices with aroma, are often used to prevent and treat cerebral diseases with the help of their characteristic of “guiding the medicine upward”. Modern research has shown that the volatile components of essential oils can accurately regulate the permeability of the BBB, thus enhancing the distribution of drugs in the brain. Essential oils, as key active components, show obvious advantages in BBB permeability due to their good lipid solubility and small molecule structure. Based on the theory of “aromatic opening of the orifices” in TCM, this paper systematically reviewed and summarized the research progress of essential oils and their volatile components in regulating the permeability of the BBB and investigated the mechanisms of their regulation of P-glycoprotein,

收稿日期: 2025-03-09

基金项目: 海南省重点研发项目 (ZDYF2025SHFZ055); 国家自然科学基金资助项目 (82404878); 江西省自然科学基金资助项目 (20242BAB20456); 江西省“赣鄱英才”创新领军人才项目 (S2024LQCQ0477); 江西省中医药标委会标准化项目 (2024A023, 2023A16); 江西中医药大学博士科研启动基金项目 (2024BSZR016); 江西中医药大学 2024 年中药科研实践创新训练项目 (24KYCX-YB022)

作者简介: 黄小英, 副教授, 主要从事中药药理与中医香疗研究。E-mail: 8842100@qq.com

***通信作者:** 李慧婷, 博士, 讲师, 主要从事中药学研究。E-mail: lihuiting19@163.com

tight junction proteins, such as Claudin-5, Occludin, zonula occluden-1 (ZO-1) and oxidative stress responses, with a view to providing new strategies for brain-targeted drug delivery.

Key words: essential oils; blood-brain barrier; permeability; P-glycoprotein; tight junction proteins; oxidative stress response; *Acori Tatarinowii Rhizoma*; *Borneolum Syntheticum*; *Moschus*

血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 是血液和脑实质之间的屏障, 由脑血管内皮细胞、细胞间紧密连接、基底膜、星形胶质细胞、周细胞所组成^[1-2]。此外, 毛细血管基底膜、星形胶质细胞、周细胞、小胶质细胞和神经元细胞也构成了神经血管单元结构, 共同诱导和调节屏障的形成^[3]。BBB 形成的主要原因是需要维持中枢神经系统的稳态。为维持稳态, BBB 会严格控制特定营养物质 (如氨基酸、葡萄糖、核苷和脂肪酸) 以及限制有害外源分子 (如神经毒性物质) 的进入^[4]。若 BBB 通透性发生变化, 会导致中枢神经系统稳态被打破, 使有害物质进入脑内^[5]。目前向中枢神经系统运输药物主要有 5 种途径, 第 1 种途径是蛋白质和肽通过受体介导的转

运作用穿过 BBB, 比如转铁蛋白和胰岛素受体, 它们能促进特定分子转运到大脑^[6]; 第 2 种途径为载体蛋白通过构象变化促进葡萄糖、氨基酸和金属离子等小分子跨膜转运, 例如葡萄糖转运蛋白 1 (glucose transporter 1, GLUT1) 和 L 型氨基酸转运蛋白 1/2 (L-type amino acid transporter 1/2, LAT1/2) ^[7]; 第 3 种途径是脂溶性小分子可以被动地通过 BBB 扩散并进入大脑, 例如中药精油、乙醇^[8]; 第 4 种途径是基于带正电荷的分子与 BBB 带负电荷的内皮细胞膜之间的静电相互作用^[9]; 第 5 种途径是 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 等 ATP 结合盒转运蛋白负责将外源性药物、药物、药物结合物质和核苷类物质从内皮细胞转运到血液中^[10] (图 1)。

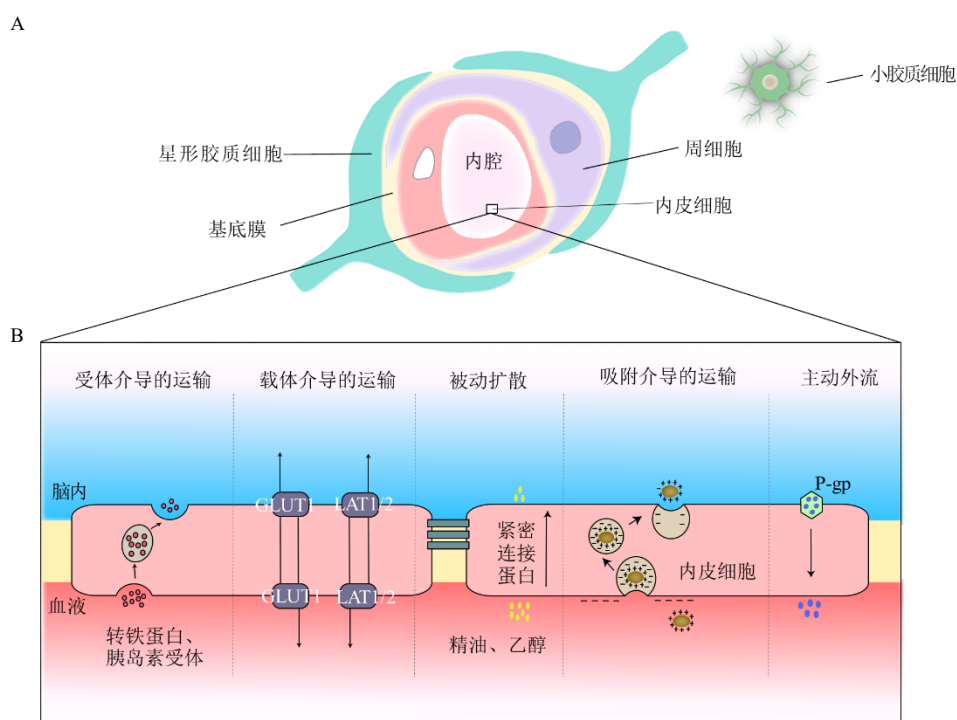


图 1 BBB 结构 (A) 及药物通过 BBB 的方式 (B)

Fig. 1 Structure of BBB (A) and mechanisms of drug transport across BBB (B)

现如今, 治疗中枢神经系统疾病的化学药物品种繁多, 但由于 BBB 会阻止某些化学药物和生物药品进入大脑, BBB 仍然是向大脑传递药物的阻碍。一般来说, 相对分子质量在 500 以下的亲脂分

子才能自由通过 BBB, 而大多数化学类药物具有较高的相对分子质量, 无法穿过 BBB, 导致药物在大脑中的浓度降低^[11]。因此, 大部分化学药物对脑部疾病的治疗存在着 BBB 通过率低等问题。

与化学合成药物相比,芳香中药及其挥发性成分在调节 BBB 通透性方面具有独特的优势。《金匱翼》有言:“盖惟香药,能达经隧,通神明也”^[12],正是对芳香中药跨屏障递送特性的经典诠释,以石菖蒲、川芎、冰片、麝香、苏合香为代表的传统芳香开窍药多具有通闭开窍、化浊辟秽之效,在通窍活血汤、安宫牛黄丸、苏合香丸等经典中医方剂中被广泛应用,历代医家利用其走窜上行之力治疗中风神昏、痰迷心窍等脑系急症。现代药理研究证实,芳香中药及其挥发性成分可通过下调 P-gp 外排功能、调节紧密连接相关蛋白表达、抑制一氧化氮水平、减弱氧化应激反应等机制调节 BBB 通透性。例如,薄荷、牛至、紫苏、丁香、茴香、生姜、牡丹皮等虽非传统芳香开窍代表药,但其具有调控 BBB 通透性的潜在药效与独特机制。芳香中药的主要药效物质基础为挥发油,也称精油。精油是存在于植物不同部位如花、叶、茎、根或果实中的一类次生代谢产物,常温下多为易挥发的芳香油状液体,主要由萜烯类、醛类、酯类、醇类等分子组成,相对分子质量通常小于 300^[13-14]。事实上,精油中成分所具有的亲脂性、相对分子质量小等特点能使其更易于穿过 BBB^[15]。此外,精油分子也具有渗透性高、代谢快、不易滞留、低毒性等优点^[16]。除自身能够穿过 BBB 外,精油也能充当信使,调节其他药物进入 BBB 的过程。但目前针对中药精油对 BBB 通透性的影响及其机制研究较为分散,本文梳理了常见中药精油以及其挥发性成分在 BBB 通透性调节方面的作用并探讨了其潜在作用机制。

1 中药精油及其挥发性成分对于 BBB 通透性影响

1.1 石菖蒲精油

石菖蒲是一味传统芳香中药,为天南星科植物石菖蒲 *Acorus tatarinowii* Schott 的干燥根茎。石菖蒲中含有挥发油、苯丙素类、萜类、黄酮类、生物碱类、有机酸类等化学成分, α -细辛醚和 β -细辛醚(图 2)是石菖蒲精油中的主要有效成分,且二者为同分异构体($C_{12}H_{16}O_3$)^[17]。现代药理研究表明,石菖蒲精油具有神经保护作用,能抗抑郁、防治阿尔茨海默病^[18]。Yang 等^[19]在 β -细辛醚治疗由铅诱导的轻度认知功能障碍大鼠研究中发现, β -细辛醚可以快速穿过 BBB,从而有效上调 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 2B 亚基、活性调节细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeletal protein, Arc)和 Wnt 家族成员 7A(wingless-type MMTV integration site family, member 7A, Wnt7a)的蛋白表达,以及 Arc/活性调节基因 3.1 蛋白同系物(Arc/activity-regulated gene 3.1 protein homolog, Arc/Arg3.1)、Wnt7a 的 mRNA 水平。

α -细辛醚和 β -细辛醚除了自身能够快速通过 BBB,还可以促进其他药物穿过 BBB。Wu 等^[20]在体外 BBB 模型中发现 α -细辛醚可显著增加葛根素(puerarin, PUE)和川芎嗪(tetramethylpyrazine, TMP)的渗透量,体内药动学研究表明 PUE 和 TMP 与 α -细辛醚联合口服用药使脑组织中药时曲线下面积(area under the plasma concentration-time curve, AUC)分别升高 1.79 倍和 1.43 倍, α -细辛醚不但提高了 PUE 和 TMP 的口服生物利用度,而且增加

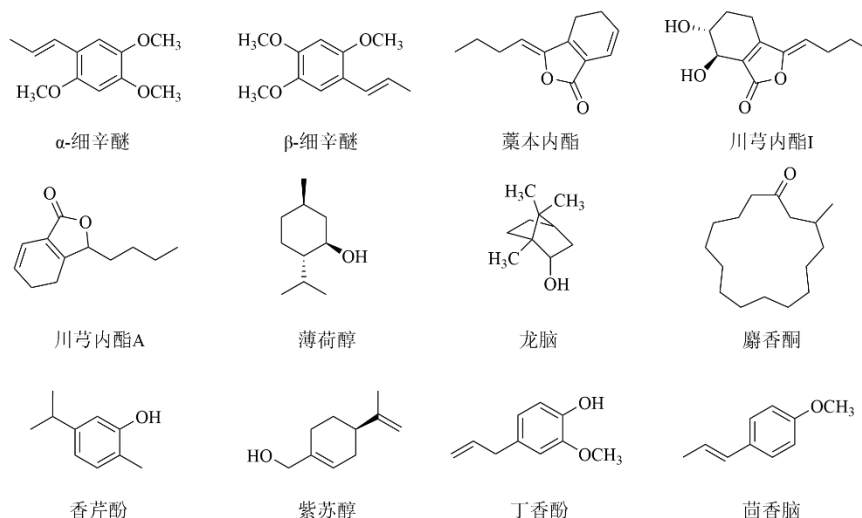


图 2 调控 BBB 通透性的常见精油化学成分结构式

Fig. 2 Structural formulae of chemical components from common essential oil by regulating BBB permeability

BBB 的通透性。替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 是一种抗肿瘤药物, 其需要通过 BBB 才能发挥药效, Wang 等^[21]研究表明, β -细辛醚能够调节人类胶质瘤细胞和大鼠胶质瘤细胞的细胞膜通透性, 促进 TMZ 进入细胞, 提高细胞内药物浓度, 并且 β -细辛醚与 TMZ 联用药效优于单用 TMZ。Huang 等^[22]研究发现 β -细辛醚和左旋多巴联用时左旋多巴在大脑含量比单用左旋多巴时高, 提示 β -细辛醚可以增加 BBB 通透性, 使左旋多巴生物利用度提高。

1.2 川芎精油

川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort. 的干燥根茎, 挥发油是川芎主要药效成分之一。川芎精油中主要化学成分有藁本内酯、川芎内酯 A 及川芎内酯 I (图 2) 等。Li 等^[23]研究表明通窍活血汤能降低脑缺血模型大鼠的 BBB 通透性, 其主要活性成分藁本内酯不仅可减轻脑屏障损伤, 还能分布至脑脊液。Wu 等^[24]在体外建立脑微血管内皮细胞和星形胶质细胞共培养 BBB 模型, 利用氧糖剥夺法使体外 BBB 模型的通透性增加, 发现藁本内酯能够降低 BBB 通透性且低剂量的藁本内酯效果优于高剂量。

川芎精油因成分特性通常用作药物渗透剂。Zheng 等^[25]研究了松果菊苷 (echinacoside, ECH) 在马丁达比犬肾细胞-多药耐药基因 1 转染株 (Madin-Darby canine kidney cells-multidrug resistance gene 1 transfected strain, MDCK-MDR1) 的转运情况以及藁本内酯、川芎内酯 A、川芎内酯 I 对其转运情况的影响, 实验发现 ECH 在 MDCK-MDR1 细胞的吸收转运相对较差, 但是藁本内酯、川芎内酯 A、川芎内酯 I 可以增强松果菊苷对 BBB 的通透性, 促使 ECH 在 MDCK-MDR1 细胞的转运增多。另一研究也表明藁本内酯、川芎内酯 A、川芎内酯 I 可以增强 BBB 的通透性, 促进转运^[26]。Shuai 等^[27]研究表明川芎精油与 TMZ 联用能够增加 TMZ 在 C6 胶质瘤大鼠脑和肿瘤中的浓度。

1.3 薄荷精油

薄荷为唇形科植物薄荷 *Mentha haplocalyx* Briq. 的干燥地上部分, 是一种广泛应用的药用植物。除此之外, 薄荷还可以作为菜品和调味香料。薄荷精油是从薄荷的开花部位和叶子中通过水蒸气蒸馏或亚临界低温萃取出的一种无色至浅黄绿色的透明流动液体。薄荷精油含有几十至几百种有效成分, 主要包括醇、酮、酯、萜烯、萜烷类化合

物, 其主要成分为薄荷醇 (图 2)^[28]。Wu 等^[29]研究表明, 薄荷醇可显著增强毛蕊花糖苷脂质纳米胶囊 (verbascoside-reverse micelle-lipid nanocapsules, VER-RM-LNC) 的 BBB 穿透效率, 当薄荷醇浓度为 1 $\mu\text{g/mL}$ 时, VER-RM-LNC 的转运率从 5.6% 提升至 12.3%。在 β -淀粉样蛋白 25-35 (β -amyloid 25-35, A β_{25-35}) 诱导的人脑微血管内皮细胞神经毒性模型中, A β_{25-35} 可显著增加细胞内 A β 聚集 (162.3%), 而 VER、薄荷醇低剂量 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) + VER-RM-LNC、薄荷醇高剂量 (1 $\mu\text{g/mL}$) + VER-RM-LNC 组 A β 聚集率分别为 153.6%、141.4% 和 126.8%, 此结果说明薄荷醇与 VER-RM-LNC 联合给药显著提高了脑靶向效率。将薄荷醇与天然酪蛋白偶联构建载药纳米粒后, 10-羟基喜树碱在胶质瘤模型小鼠中的脑内蓄积及治疗效果均显著提升, 表明薄荷醇可通过增强药物脑靶向递送效率突破 BBB 限制^[30]。Yang 等^[31]在体外 BBB 模型中发现, 葛根素对 MDCK 和 MDCK-MDR1 细胞株的表观渗透系数 P_{app} 随薄荷醇浓度的升高而升高。 P_{app} 常用于表示药物的通透率, 当 P_{app} 值低于 1×10^{-6} 时则认为药物吸收较差, P_{app} 的升高说明薄荷醇促进药物渗透增加了葛根素的生物利用度。由此可见, 薄荷精油中的薄荷醇具有促进药物透 BBB 吸收的作用。

1.4 冰片

冰片为无色透明或白色半透明的片状疏松结晶, 是一种具有芳香气味的高脂溶性双环萜类化合物。冰片有天然冰片、艾片和合成冰片 3 种形式, 其主要有效成分均为龙脑 (图 2), 但是由于合成冰片成本低, 易于获取, 合成冰片的使用范围更加广泛^[32-33]。研究表明, 冰片具有双向调节 BBB、促进药物吸收的作用, Dong 等^[34]研究发现冰片可通过抑制 BBB 通透性, 对小鼠脑缺血损伤起到保护作用; Chen 等^[35]研究也表明冰片可降低脑缺血损伤动物的病理性 BBB 通透性。

在促进药物吸收方面, Yin 等^[36]研究发现冰片可诱导 BBB 通透性显著增加, 改善顺铂渗透功能, 增加其在脑组织中的浓度, 提高其对于胶质瘤治疗的疗效。Wu 等^[20]研究了冰片作为佐剂对于 PUE 和 TMP 的影响, 发现冰片可以增加 BBB 通透性, 提高药物渗透率。Yu 等^[37]研究发现单用川芎治疗显著降低了脑缺血大鼠的神经系统严重程度评分, 川芎冰片联合治疗效果明显优于单药治疗。冰片与半胱氨酸-甘氨酸-赖氨酸-精氨酸-赖氨酸肽 (cysteine-

glycine-lysine-arginine-lysine peptide, CGKRK) 修饰的紫杉醇前药纳米颗粒联用时, 其脑靶向递送能力显著增强, 不仅大幅提升纳米颗粒在脑胶质瘤病灶的蓄积浓度, 且体内抗胶质瘤效果显著优于单用纳米颗粒组, 证实冰片可通过调控 BBB 通透性增强纳米颗粒的脑部递送精准性^[38]。

1.5 麝香

麝香为鹿科动物林麝 *Moschus berezovskii* Flerov、马麝 *M. sifanicus* Przewalski 或原麝 *M. moschiferus* Linnaeus 成熟雄体香囊中的干燥分泌物。麝香酮 (图 2) 为无色或微黄色油状液体, 是麝香的主要活性成分及芳香气味的来源。麝香酮具有芳香开窍、通经活络、消肿止痛功效, 广泛用于脑血管、心血管及神经系统疾病的治疗^[39]。此外, 麝香酮还具有保护 BBB、促进药物渗透的作用^[23]。Wang 等^[40]研究表明麝香酮可以穿过 BBB, 并且在氧糖剥夺条件下, 麝香酮可通过降低 BBB 的通透性来阻止有害物质进入细胞内。Kang 等^[41]研究证明了麝香酮修饰能增加 BBB 的通透性, 借其引药上行特性增强抗胶质瘤药物的疗效。乳铁蛋白-麝香酮双修饰脂质体通过增强脑靶向性和运输效率, 显著促进药物在脑胶质瘤部位的蓄积^[42]。Chen 等^[43]在 MDCK 和 MDCK-MDR1 细胞中探讨麝香酮对于槲皮苷通透性的影响, 发现随着麝香酮浓度的增加, 槲皮苷的转运量也增多, 表明麝香酮能通过增加 BBB 通透性, 提高药物吸收。此外, Chen 等^[44]在人鼻上皮细胞中发现麝香酮能通过打开紧密连接蛋白和增强上皮细胞膜流动性等途径从而提升槲皮苷的吸收率。徐露等^[45]研究结果表明在大鼠脑缺血再灌注损伤模型中, 麝香酮与模型组伊文思蓝含量无明显差异, 而麝香酮和灯盏花素联用可以显著降低伊文思蓝含量且效果比灯盏花素单用好, 说明麝香酮自身对于脑缺血再灌注损伤没有保护作用, 但能增加 BBB 通透性使灯盏花素在脑内浓度增加从而起到减轻神经损伤的作用。

1.6 牛至精油

牛至 *Origanum vulgare* L. 是唇形科牛至属多年生草本植物。牛至精油是从牛至草中提取的挥发性芳香油, 主要活性成分为香芹酚及百里香酚, 其中香芹酚含量高达 86.9%^[46]。香芹酚 (图 2) 是一种低分子质量、具亲脂性的单萜酚类化合物, 被广泛应用于香料、食品添加剂、饲料添加剂及抗氧化剂等^[47]。研究证实, 香芹酚具有抗炎、抗氧化、抗菌

及神经保护多种生物活性^[48]。Abbasloo 等^[49]研究发现大鼠腹腔注射香芹酚后, 可通过减弱 BBB 通透性, 防止其他物质渗透入脑内, 从而减轻外伤性脑损伤所引发的脑水肿。Zhong 等^[50]研究表明香芹酚能减轻脑出血后的脑水肿, 改善神经损伤, 而脑出血后脑水肿又与 BBB 破坏有关, 提示香芹酚能调节 BBB 通透性。Jeong 等^[51]利用免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 的渗漏来评估 BBB 是否被破坏, 研究发现癫痫模型大鼠的 BBB 通透性明显增加, 香芹酚治疗后能起到降低 BBB 通透性的作用, 阻止血清及血管中 IgG 渗漏。

1.7 紫苏精油

紫苏 *Perilla frutescens* (L.) Britt. 为唇形科紫苏属草本植物。我国紫苏的种植与应用已有 2 000 多年历史, 是民间常用的药食两用植物。紫苏叶可用于解鱼蟹中毒、调味煲汤及园林观赏, 其根茎具理气安胎之效, 种子能止咳平喘、润肠通便^[52]。紫苏精油为紫苏叶的一种重要活性成分, 是一种具有特殊的香气、亲脂性的油状液体, 具有抗氧化、抗菌、抗炎、杀虫、抗癌和抗抑郁等多种活性作用^[53]。紫苏醇 (图 2) 是紫苏精油组成成分之一, 为一种单萜烯, 其极性基团羟基的存在使紫苏醇具有亲脂性的同时还具有亲水性, 两亲性理化性质使紫苏醇更易于穿过 BBB 和细胞膜^[54]。Marin 等^[55]利用伯氏疟原虫安卡株 (*Plasmodium berghei* ANKA, PbA) 感染小鼠, 诱导小鼠患实验性脑疟疾, PbA 感染第 6 天采用 iv 伊文思蓝溶液的方法评估紫苏醇对 BBB 通透性影响, 研究发现 PbA 感染的小鼠脑内伊文思蓝水平增加, 使用了紫苏醇的 PbA 感染小鼠脑内伊文思蓝外渗量与空白组无明显差异, 此结果说明脑疟疾能增加 BBB 通透性, 而紫苏醇能阻止渗透, 具有降低 BBB 通透性作用。Marin 等^[56]在体外细胞研究中证明紫苏醇可以防止人脑内皮细胞激活和功能障碍、保护 BBB 的完整性。然而口服紫苏醇 II 期临床试验表明, 紫苏醇口服后极易发生不良反应。因此, 美国启动了 1 项鼻内治疗复发性胶质母细胞瘤的临床试验, 试验中只有紫苏醇按照现行良好生产规范生产且质量分数 > 99% 才会被称为 NEO100^[57-59]。Wang 等^[60]发现动脉注射 NEO100 在体外和体内都能以一种可逆且安全的方式打开 BBB。随后进一步研究发现, 在人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER2) 阳性乳腺癌颅内移植瘤小鼠中, 动脉注射

NEO100 联合静脉注射曲妥珠单抗, 较仅静脉注射曲妥珠单抗治疗显著延长了小鼠生存期, 证实了 NEO100 对靶向药物脑部递送的增效作用^[61]。另一研究将硼替佐米与 NEO100 通过鼻内给药的方式共同给药, 发现协同给药之后大脑中的硼替佐米浓度更高^[62]。

1.8 丁香精油

丁香为桃金娘科植物丁香 *Eugenia caryophyllata* Thunb. 的干燥花蕾, 含有多种化学成分, 其中挥发油为其主要有效成分, 质量分数为 15%~20%, 其主要成分包括丁香酚、 β -石竹烯和乙酸丁香酚酯^[63]。丁香酚(图 2)具有止痛、消炎、抗氧化、抗肿瘤等多种生物活性, 且美国食品和药物管理局将丁香酚认定为“公认安全使用物质”, 允许其在食品中使用。Barot 等^[64]采用体质量下降诱导的大鼠创伤性脑损伤模型探讨了丁香酚对 BBB 的影响, 研究结果显示, 经丁香酚预处理之后的创伤性脑损伤大鼠大脑伊文思蓝浓度、脑含水量与模型组相比显著降低。伊文思蓝一般不能穿过正常大鼠的 BBB, 大鼠创伤性脑损伤后其 BBB 会被破坏, 导致 BBB 功能失常, 从而伊文思蓝可以大量渗透进入脑中, 丁香酚预处理后创伤性脑损伤大鼠大脑中伊文思蓝浓度有所下降说明丁香酚可以降低 BBB 通透性。Pontes 等^[65]研究发现实验性脑型疟疾模型小鼠 ip 丁香酚后, 小鼠脑水肿程度及伊文思蓝渗透量明显下降, 再次说明丁香酚有保护 BBB 通透性的功能。虽然目前关于丁香酚对于 BBB 的影响研究较少, 但是丁香酚对于神经退行性疾病如帕金森病、阿尔茨海默病已有明确的疗效^[66-67]。且有研究表明神经退行性疾病与 BBB 破坏息息相关, 因此可加强丁香酚在 BBB 通透性方面的研究^[68]。

1.9 茴香精油

茴香, 又称小茴香, 为伞形科植物茴香 *Foeniculum vulgare* Mill. 的干燥成熟果实。小茴香中的化学成分复杂, 主要包括挥发油、脂肪酸、生物碱、黄酮、甾醇、糖苷等, 其中茴香挥发油是一种无色或淡黄色液体, 有茴香的特殊气味^[69]。而茴香脑(图 2)为茴香精油中的一种成分, 具有多种药理作用如抗炎、抗氧化等^[70]。Moradi 等^[71]通过鱼藤酮诱导建立大鼠帕金森病模型, 经 ig 给予茴香脑进行干预, 结果显示茴香脑显著减少了大鼠脑内伊文思蓝渗透量, 并降低了脑含水量, 表明茴香脑可降

低帕金森病大鼠 BBB 通透性。Younis 等^[72]研究了茴香脑对脑缺血/再灌注性脑损伤的预防作用, 对大鼠进行为期 2 周的茴香脑口服预处理, 随后进行脑缺血/再灌注手术, 结果显示茴香脑预处理可显著降低 BBB 通透性, 从而阻止伊文思蓝渗入脑内, 表明茴香脑能有效维护 BBB 的完整性。

1.10 其他中药精油

除以上 9 种精油外, 其他中药精油及其挥发性成分亦对 BBB 通透性具有显著调控作用。例如, 牡丹皮精油中的丹皮酚可有效改善病理状态下的 BBB 通透性, 在脑缺血模型小鼠中丹皮酚通过降低 BBB 通透性, 从而减轻小鼠脑缺血后的神经功能障碍, 使小鼠脑梗死体积显著减少^[73]。生姜精油中的 6-姜烯酚在与穿心莲内酯、黄芩素联用时, 可通过协同抗炎效应降低 BBB 通透性, 进而保护内皮紧密连接和恢复神经细胞活力^[74]。苏合香精油在脑缺血再灌注损伤过程中表现出显著的神经保护效应, 其作用机制可能与维持 BBB 功能相关^[75]。

2 中药精油调节 BBB 通透性的机制研究

中药精油及其挥发性成分可通过多靶点调控 BBB 通透性(图 3), 如下调 P-gp 外排功能、调节紧密连接蛋白表达等, 为脑靶向递药提供了理论依据。

2.1 下调 P-gp 外排功能

BBB 选择透过性强, 限制物质交换, 但大脑代谢旺盛, 对营养需求高, 因此, 机体需借助特定转运途径, 将葡萄糖等关键营养高效输至大脑, 维持其正常功能与代谢。在中枢神经系统中, 代谢物质的供应是通过内皮细胞表面表达的内流和外流转运蛋白实现, 这些转运蛋白驱动特定溶质和代谢物主动转运到大脑^[76]。P-gp 是构成 BBB 的毛细血管内皮细胞管腔膜上表达的关键转运蛋白之一, 主要通过向脑外泵送药物来维持脑内稳态, 但这同时也会降低药物的有效性^[77]。

精油常具有脂溶性, 而 P-gp 又是一种亲脂溶性蛋白^[78]。所以当精油分子穿越 BBB 时, 它们更倾向于与 P-gp 紧密结合, 这种结合不仅降低了 P-gp 与其他药物分子的亲和力, 还阻碍了这些药物原本可能通过 P-gp 介导的排出机制。因此, 原本可能被快速清除的药物得以在血管内皮细胞内积累, 这一变化触发了 BBB 通透性的显著提升, 使得药物能够穿越此屏障, 进入大脑组织^[79]。另一研究发现, 使用 P-gp 抑制剂能增加抗抑郁药艾司西酞普兰在大脑中的浓度^[80]。由此可见, 在治疗脑部疾病方面,

表 1 (续)

精油	主要化学成分	模型 (动物/细胞)	给药方式	对 BBB 通透性作用	机制	参考文献
紫苏精油	紫苏醇	脑出血模型小鼠	ip	降低 BBB 通透性	AQP4↓	50
		癫痫模型大鼠	ip	降低 BBB 通透性	ROS↓	51
		脑疟疾模型小鼠	in	降低 BBB 通透性	ICAM-1↓; VCAM-1↓; CD36↓	55
		pRBCs-HBEC 细胞模型	—	降低 BBB 通透性	Occludin-1↑; JAM-A↑; VE-cad↑	56
丁香精油	丁香酚	脑损伤模型大鼠	ig	降低 BBB 通透性	MDA↓	64
茴香精油	茴香脑	脑疟疾模型小鼠	ip	降低 BBB 通透性	—	65
		帕金森模型大鼠	ig	降低 BBB 通透性	MDA↓; SOD↑	71
		大脑中动脉闭塞模型大鼠	ig	降低 BBB 通透性	MMP-9↓; MMP-2↓; NO↓; MDA↓; SOD↑	72

“↑”表示上调,“↓”表示下调;pRBCs-HBEC-寄生红细胞-人脑内皮细胞;ip-腹腔注射;ig-灌胃给药;in-鼻腔给药;iNOS-诱导型一氧化氮合酶;MMP-9-基质金属蛋白酶-9;eNOS-内皮型一氧化氮合酶;NO-一氧化氮;MDA-丙二醛;ROS-活性氧;SOD-超氧化物歧化酶活性;AQP4-水通道蛋白-4;ICAM-1-血清细胞间黏附分子-1;VCAM-1-血管细胞黏附分子-1;CD36-血小板糖蛋白 IV;JAM-A-连接黏附分子-A;VE-Cad-血管内皮细胞钙黏着蛋白。

“↑” indicates up-regulation, “↓” indicates down-regulation; pRBCs-HBEC-parasitised red blood cells-human brain endothelial cell; i.p.-intraperitoneal injection; i.g.-intra gastric administration; i.n.-intranasal administration; iNOS-inducible nitric oxide synthase; MMP-9-matrix metalloproteinase-9; eNOS-endothelial nitric oxide synthase; NO-nitric oxide; MDA-malondialdehyde; ROS-reactive oxygen species; SOD-superoxide dismutase; AQP4-aquaporin-4; ICAM-1-intercellular adhesion molecules-1; VCAM-1-vascular cell adhesion molecule-1; CD36-platelet glycoprotein IV; JAM-A-junctional adhesion molecule-A; VE-Cad-vascular endothelial cell cadherin.

表 2 不同中药精油促其他药物透 BBB 作用及机制

Table 2 Effects and mechanisms of different traditional Chinese medicinal essential oils promoting other drugs penetration through BBB

精油	主要化学成分	模型 (动物/细胞)	给药方式	对 BBB 通透性作用	促进吸收的药物	机制	参考文献
石菖蒲精油	α-细辛醚、β-细辛醚	Transwell 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	葛根素和川芎嗪	ZO-1↓	20
		胶质瘤细胞	—	增加 BBB 通透性	替莫唑胺	P-gp↓	21
		帕金森模型大鼠	ig	增加 BBB 通透性	左旋多巴	P-gp↓; ZO-1↓; Claudin-5↓; Occludin↓	22
川芎精油	藁本内酯、川芎内酯 A、川芎内酯 I	胶质瘤模型大鼠	ig	增加 BBB 通透性	替莫唑胺	P-gp↓; Claudin-5↓; Occludin↓	27
		MDCK-MDR1 细胞模型	—	增加 BBB 通透性, 促进药物吸收	松果菊苷	Claudin-5↓; ZO-1↓	25
		MDCK-MDR1 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	芍药苷	P-gp↓	26
薄荷精油	薄荷醇	Transwell 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	毛蕊花糖苷	P-gp↓; ZO-1↓; Claudin-5↓; Occludin↓	29
		MDCK-MDR1 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	葛根素	—	31
		Transwell 细胞模型、胶质瘤模型小鼠	—	促进药物透过 BBB	酪蛋白纳米颗粒	ZO-1↓; Occludin↓	30
冰片	龙脑	Transwell 细胞模型	—	促进药物透过 BBB	CGKRR 肽修饰的紫杉醇前药自组装氧化反应纳米颗粒	—	38
		GL261 胶质瘤模型小鼠	ig	增加 BBB 通透性	顺铂	Occludin↓; Claudin-5↓	36
		Transwell 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	葛根素和川芎嗪	ZO-1↓	20
		Transwell 细胞模型、脑缺血模型小鼠	iv	增加 BBB 通透性	黄芩苷	eNOS↓; NO↓	85
		Transwell 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	多西他赛脂质体	—	41
麝香	麝香酮	MDCK-MDR1 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	栀子苷	TJ↓	43
		Transwell 细胞模型	—	增加 BBB 通透性	多西他赛	—	42

表 2 (续)

精油	主要化学成分	模型 (动物/细胞)	给药方式	对 BBB 通透性作用	促进吸收的药物	机制	参考文献
紫苏精油	紫苏醇	大脑中动脉栓塞模型大鼠	ig	促进药物透过 BBB	灯盏花素	MMP-9↓; MMP-2↓	45
		Transwell 细胞模型、乳腺癌模型小鼠	ia	增加 BBB 通透性	曲妥珠单抗	—	61
		胶质母细胞瘤模型大小鼠	in	增加 BBB 通透性	硼替佐米	—	62

“↑”表示上调,“↓”表示下调;iv-静脉注射;ia-动脉注射; TJ-紧密连接蛋白。

“↑” indicates up-regulation, “↓” indicates down-regulation; iv-intravenous injection; ia-intra-arterial injection; TJ-tight junction protein.

2.2 调节紧密连接相关蛋白表达

BBB 由内皮细胞、周细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞组成。上皮是将机体内部与外界环境隔离的屏障,上皮细胞和内皮细胞通过封闭细胞旁间隙形成紧密连接^[85]。紧密连接蛋白 (tight junction protein, TJ) 是一种蛋白质复合物,在脑微血管内皮细胞之间形成成排的广泛重叠闭塞,极大地限制了极性分子和大分子向中枢神经系统的细胞旁扩散^[86]。跨膜蛋白和细胞质辅助蛋白共同组成了 TJ,在这些相关蛋白中与 BBB 链接最为紧密、最具有代表性的蛋白是 Claudin-5、Occludin、ZO-1^[87-89]。

Wu 等^[20]研究表明冰片和 α -细辛醚能增强 BBB 通透性,作为佐剂促进药物吸收,其机制与二者可以激活腺苷受体信号通路,从而降低紧密连接蛋白 ZO-1 的表达有关。此外其他研究发现,川芎精油中的藁本内酯、洋川芎内酯 A、洋川芎内酯 I 通过下调 Claudin-5 和 ZO-1 的表达,增加 BBB 通透性,从而起到改善 BBB 中药物转运情况的作用^[25,27]。

Dong 等^[34]利用 L-龙脑、D-龙脑和合成龙脑探讨其对于永久性大脑中动脉闭塞大鼠的作用机制。结果显示,龙脑能显著修复神经功能缺损,减轻脑水肿并减小脑梗塞面积,提高血清血管内皮生长因子水平,增强 Claudin-5 的表达,并减轻 BBB 的受损程度。Li 等^[23]在大鼠脑缺血模型中发现,通窍活血汤可上调 ZO-1、Occludin、Claudin-5 的表达,从而保护海马神经元,减轻 BBB 破坏,其中通窍活血汤的神经保护成分可能与麝香酮、藁本内酯有关。然而,精油及其挥发性成分对于紧密连接相关蛋白的影响是可逆的。刘明妍等^[90]在小鼠脑微血管内皮细胞 (brain-derived endothelial cells.3, bEnd.3) 培养的 BBB 模型中发现,洋川芎内酯 I 给药 0.5 h 后, bEnd.3 细胞中 Occludin、ZO-1 蛋白表达量降低;给药 1 h 后 Occludin、ZO-1 蛋白表达量上升;给药 8 h 后 Occludin、ZO-1 蛋白表达量恢复至对照组水平。Yin 等^[36]研究发现静脉注射冰片后,能通过降低

Occludin 和 Claudin-5 表达短暂地增加 BBB 的通透性,12 h 后 Occludin 和 Claudin-5 的表达又会回升。

综上,中药精油可双向调节 BBB 通透性:需促进药物吸收时,通过减少紧密连接相关蛋白表达以增强 BBB 通透性;需减少有害物质进入脑组织时,则通过增加紧密连接相关蛋白表达以减弱 BBB 通透性,但最终效果可能还受时间等其他因素影响。

2.3 抑制一氧化氮 (nitric oxide, NO) 水平

NO 是由一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, NOS) 产生的一种易溶解、易扩散的气体,其中 NOS 有 3 种类型:诱导型 NOS (inducible nitric oxide synthase, iNOS)、内皮型 NOS (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 和神经型 NOS^[91-92]。大量研究证实,NO 是 BBB 破坏的关键因素,BBB 破坏与 NOS 过度表达和过量 NO 形成有关^[93-95]。Jiang 等^[84]探讨了香芹酚对于脊髓损伤的神经保护作用,结果表明香芹酚治疗后显著降低脊髓损伤大鼠 eNOS 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平,并相应抑制了 NO 的升高,可知其机制与香芹酚抑制氧化应激和内皮型 NOS 途径有关。Long 等^[96]研究发现,冰片-黄芩苷-脂质体可通过下调脑组织缺氧诱导因子-1/血管内皮生长因子/eNOS/NO 信号通路,增加 BBB 通透性,提高血浆和脑组织中黄芩苷的含量,进而改善脑缺血再灌注损伤小鼠的神经功能,减轻脑水肿并缓解脑组织损伤。

2.4 减弱氧化应激反应

氧化应激反应是由于活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 与抗氧化剂失衡所产生的生理应激^[97]。内源性抗氧化系统的衰竭会促使 ROS/RNS 产生,从而引发氧化应激反应,进而加重神经系统损伤^[98]。大脑是新陈代谢最活跃的器官之一,容易受到氧化应激的影响。氧化应激过度会使基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 被激活, MMPs 活性过度表达则促进了 ZO-1、Occludin 和 Claudin-

5 等 BBB 中紧密连接相关蛋白的降解, 从而导致 BBB 通透性增加^[99]。MMPs 是一类锌和钙依赖性内肽酶, 也是主要的细胞外基质降解酶, 组成神经血管单元的成分中几乎都存在 MMPs, 因此可以说 MMPs 在 BBB 中处于十分重要的地位^[100]。明胶酶 (MMP-2、MMP-9)、基质溶解素 (MMP-1、MMP-3、MMP-10) 和膜型金属蛋白酶是大脑中发现的主要 MMPs^[101]。Higashida 等^[102]研究发现, 抑制 MMP-9 的表达可使脑损伤大鼠的水肿明显减轻, 并显著降低 BBB 通透性。Abbasloo 等^[49]采用牛至精油中的香芹酚治疗实验性创伤性脑损伤大鼠, 发现香芹酚可通过抑制 MMP-9 表达, 上调 ZO-1、Occludin 和 Claudin-5 水平, 从而降低损伤后 BBB 通透性。其对于 MMP-9 的调控可能与减少 MDA、ROS 等氧化剂产生, 以及增加超氧化物歧化酶活性 (superoxide dismutase, SOD)、提升总抗氧化能力等抗氧化指标相关。该研究表明, 香芹酚可减轻创伤性脑损伤引发的氧化应激反应, 并降低 BBB 通透性。Moradi 等^[71]在鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠模型中发现, 鱼藤酮可显著增加脑含水量和 BBB 通透性, 导致纹状体中 MDA 水平升高、SOD 活性降低; 而茴香精油中的茴香醚通过抑制氧化应激对 BBB 的破坏, 可逆转脑含水量、通透性及氧化指标的异常变化。Wang 等^[40]通过体外实验探讨了麝香酮对 BBB 的影响及其机制, 研究发现麝香酮通过抑制 MMP-9 介导的 TJ 蛋白降解, 从而改变 BBB 通透性。

3 结语与展望

本文梳理了中药精油及其挥发性成分在 BBB 通透性方面的相关实验研究成果, 总结了其主要通过下调 P-gp 外排功能、调节紧密连接相关蛋白表达、抑制 NO 水平、减弱氧化应激反应等途径调节 BBB 通透性, 旨在为中药精油治疗颅内疾病研究提供新思路, 为促进药物进入 BBB 治疗中枢性疾病提供科学的理论依据。另外, 还有些问题需要进一步深入研究。

3.1 中药精油及其挥发性成分影响 BBB 通透性的机制是否与其抗炎作用有关

Yang 等^[103]利用脂多糖诱导小鼠小胶质细胞的炎症反应来观察缬草精油抑制小胶质细胞活化的功效, 研究发现不同地区的缬草精油都能抑制白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1 β 的分泌及 mRNA 水平, 进而抑制小胶质细胞活化。神经血管

单元中的小胶质细胞是大脑的免疫细胞, 可被活化为 M₁ 表型或者 M₂ 表型。M₁ 型小胶质细胞通过释放促炎细胞因子, 破坏 BBB 的完整性, 改变 BBB 通透性, 使有毒有害物质进入大脑。而 M₂ 型小胶质细胞则产生抗炎细胞因子, 并释放能够保护 BBB 的介质, 从而维持 BBB 功能完整性^[104]。并且小胶质细胞可以在 M₁ 和 M₂ 激活状态之间转换。据报道, 石菖蒲精油中 α -细辛醚对脑缺血再灌注损伤有显著的保护作用, 作用机制主要是通过调控 ROS 活性, 抑制 NF- κ B 的磷酸化, 以降低 NOD 样受体热蛋白结构域 3 炎症小体的过度活化, 进而降低促炎因子 IL-1 β 与 IL-18 的分泌, 促进抑炎因子 IL-10 与 IL-4 的分泌, 通过抗炎起到保护脑缺血再灌注损伤的作用^[105]。而脑缺血再灌注损伤又与 BBB 通透性升高相关^[106]。因此, 可合理推测中药精油调节 BBB 通透性的机制也可能与抑制 M₁ 小胶质细胞活化, 减少促炎介质的产生和分泌, 使小胶质细胞向 M₂ 表型极化有关。

3.2 使用精油与单独使用其活性成分对 BBB 通透性的影响是否有区别

川芎精油及其主要活性成分藁本内酯、川芎内酯 A、川芎内酯 I 均已被证明能够调节 BBB 通透性。其中藁本内酯单用可以起到降低 BBB 通透性的功效, 而川芎精油却可以增加 BBB 通透性^[23-24,27]。值得注意的是, 藁本内酯在某些条件下也能够提升 BBB 通透性, 进而促进药物的有效吸收^[25-26]。这一现象表明, 精油与其单一活性成分在调节 BBB 通透性方面的作用并非总是协同一致。考虑到精油是多种成分的复杂组合, 而其活性成分仅指其中的一种或几种, 未来研究可进一步聚焦于探索在特定情境下, 精油与其活性成分在调节 BBB 通透性方面所展现的差异及潜在机制。

3.3 未来鼻内给药能否成为中药精油及其挥发性成分调节 BBB 通透性的重要给药方式

本文综述了石菖蒲精油、川芎精油、薄荷精油、冰片、麝香、牛至精油、紫苏精油、丁香精油、茴香精油、苏合香精油、生姜精油、牡丹皮精油及其挥发性成分对 BBB 通透性的影响, 然而仅有紫苏精油涉及到鼻内给药, 其他常用的给药方式是 ip 或者 ig。沈淼山等^[107]研究了壳聚糖神经毒素纳米粒 (chitosan-neurotoxin-nanoparticles, CS-NT-NP) 通过不同给药途径——鼻腔给药、im 给药、ip 给药对大鼠 BBB 开放性的影响。结果表明, CS-NT-N 鼻腔

给药组、im 给药组脑内伊文思蓝浓度均在 120 min 时达到高峰, CS-NT-NP ip 组在 180 min 时达到高峰; 高峰时 CS-NT-NP 鼻腔给药组峰浓度 (46.91 $\mu\text{g/g}$) 明显高于 im 给药组 (38.45 $\mu\text{g/g}$) 和 ip 给药组 (36.51 $\mu\text{g/g}$)。虽然这 3 种给药途径都可以提高 BBB 的通透性, 但是 CS-NT-NP 鼻腔给药相较于 ip 和 im 给药, 其伊文思蓝入脑量大, 达峰时间短。由此可见, 鼻内给药在提高生物利用度方面有着巨大优势, 未来中药精油及其挥发性成分对于 BBB 通透性影响的相关研究还可从中药精油鼻腔给药方面进行扩展, 更多地探索鼻内给药的可能性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Liebner S, Dijkhuizen R M, Reiss Y, *et al.* Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 135(3): 311-336.
- [2] Arvanitis C D, Ferraro G B, Jain R K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(1): 26-41.
- [3] Armulik A, Genové G, Mäe M, *et al.* Pericytes regulate the blood-brain barrier [J]. *Nature*, 2010, 468(7323): 557-561.
- [4] Huang X W, Hussain B, Chang J L. Peripheral inflammation and blood-brain barrier disruption: Effects and mechanisms [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(1): 36-47.
- [5] Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1): 69.
- [6] Zlokovic B V, Begley D J, Chain-Eliash D G. Blood-brain barrier permeability to leucine-enkephalin, *D*-alanine2-*D*-leucine5-enkephalin and their *N*-terminal amino acid (tyrosine) [J]. *Brain Res*, 1985, 336(1): 125-132.
- [7] Pardridge W M. Blood-brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: A new model for small molecule CNS drug discovery [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(8): 1059-1072.
- [8] Agrawal M, Saraf S, Saraf S, *et al.* Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting [J]. *J Control Release*, 2020, 321: 372-415.
- [9] Hervé F, Ghinea N, Scherrmann J M. CNS delivery via adsorptive transcytosis [J]. *AAPS J*, 2008, 10(3): 455-472.
- [10] Qosa H, Miller D S, Pasinelli P, *et al.* Regulation of ABC efflux transporters at blood-brain barrier in health and neurological disorders [J]. *Brain Res*, 2015, 1628(Pt B): 298-316.
- [11] Pardridge W M. The blood-brain barrier: Bottleneck in brain drug development [J]. *NeuroRx*, 2005, 2(1): 3-14.
- [12] 清·尤怡著, 张印生等校注. 金匱翼 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2003: 8.
- [13] Dhifi W, Bellili S, Jazi S, *et al.* Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review [J]. *Medicines*, 2016, 3(4): 25.
- [14] Stringaro A, Colone M, Angiolella L. Antioxidant, antifungal, antibiofilm, and cytotoxic activities of *Mentha* spp. essential oils [J]. *Medicines*, 2018, 5(4): 112.
- [15] Spisni E, Valerii M C, Massimino M L. Essential oil molecules can break the loop of oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. *Biology*, 2023, 12(12): 1504.
- [16] Barradas T N, de Holanda e Silva K G. Nanoemulsions of essential oils to improve solubility, stability and permeability: A review [J]. *Environ Chem Lett*, 2021, 19(2): 1153-1171.
- [17] Yan L, Mahady G, Qian Y Y, *et al.* The essential oil from acori tatarinowii rhizome (the dried rhizome of *Acorus tatarinowii* schott) prevents hydrogen peroxide-induced cell injury in PC12 cells: A signaling triggered by CREB/PGC-1 α activation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 4845028.
- [18] Xu Z W, Zhou X J, Hong X, *et al.* Essential oil of *Acorus tatarinowii* Schott inhibits neuroinflammation by suppressing NLRP3 inflammasome activation in 3 $\times$ Tg-AD transgenic mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 112: 154695.
- [19] Yang Q Q, Xue W Z, Zou R X, *et al.* β -Asarone rescues Pb-induced impairments of spatial memory and synaptogenesis in rats [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0167401.
- [20] Wu J Y, Li Y J, Yang L, *et al.* Borneol and α -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.
- [21] Wang N B, Zhang Q X, Ning B L, *et al.* β -Asarone promotes Temozolomide's entry into glioma cells and decreases the expression of P-glycoprotein and MDR1 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90: 368-374.
- [22] Huang L P, Deng M Z, He Y P, *et al.* β -asarone and levodopa co-administration increase striatal dopamine level in 6-hydroxydopamine induced rats by modulating P-glycoprotein and tight junction proteins at the blood-brain barrier and promoting levodopa into the brain [J]. *Clin Exp*

- Pharmacol Physiol*, 2016, 43(6): 634-643.
- [23] Li L L, Wang N, Jin Q Z, *et al.* Protection of Tong-Qiao-Huo-Xue decoction against cerebral ischemic injury through reduction blood-brain barrier permeability [J]. *Chem Pharm Bull*, 2017, 65(11): 1004-1010.
- [24] Wu S P, Wang N, Li J, *et al.* Ligustilide ameliorates the permeability of the blood-brain barrier model *in vitro* during oxygen-glucose deprivation injury through HIF/VEGF pathway [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2019, 73(5): 316-325.
- [25] Zheng Q, Tang Y, Hu P Y, *et al.* The influence and mechanism of ligustilide, senkyunolide I, and senkyunolide A on echinacoside transport through MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(3): 426-435.
- [26] Hu P Y, Liu D, Zheng Q, *et al.* Elucidation of transport mechanism of paeoniflorin and the influence of ligustilide, senkyunolide I and senkyunolide A on paeoniflorin transport through mdck-Mdr1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model [J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 300.
- [27] Shuai S Y, Liu S S, Liu X J, *et al.* Essential oil of *Ligusticum chuanxiong* Hort. regulated P-gp protein and tight junction protein to change pharmacokinetic parameters of temozolomide in blood, brain and tumor [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115646.
- [28] Zhao H, Ren S, Yang H, *et al.* Peppermint essential oil: Its phytochemistry, biological activity, pharmacological effect and application [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 154: 113559.
- [29] Wu L P, Huang W S, Peng K J, *et al.* Enhancing the stability, BBB permeability and neuroprotective activity of verbascoside *in vitro* using lipid nanocapsules in combination with menthol [J]. *Food Chem*, 2023, 414: 135682.
- [30] Gao C F, Liang J M, Zhu Y, *et al.* Menthol-modified casein nanoparticles loading 10-hydroxycamptothecin for glioma targeting therapy [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2019, 9(4): 843-857.
- [31] Yang B, Du S Y, Lu Y, *et al.* Influence of paeoniflorin and menthol on puerarin transport across MDCK and MDCK-MDR1 cells as blood-brain barrier *in vitro* model [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2018, 70(3): 349-360.
- [32] 中国药典 [S]. 一部. 2020: 152.
- [33] Mei Y Q, Li L N, Fan L H, *et al.* The history, stereochemistry, ethnopharmacology and quality assessment of borneol [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115697.
- [34] Dong T W, Chen N, Ma X, *et al.* The protective roles of L-borneolum, D-borneolum and synthetic borneol in cerebral ischaemia via modulation of the neurovascular unit [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 874-883.
- [35] Chen Z X, Xu Q Q, Shan C S, *et al.* Borneol for regulating the permeability of the blood-brain barrier in experimental ischemic stroke: Preclinical evidence and possible mechanism [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2936737.
- [36] Yin Y, Cao L, Ge H F, *et al.* L-Borneol induces transient opening of the blood-brain barrier and enhances the therapeutic effect of cisplatin [J]. *Neuroreport*, 2017, 28(9): 506-513.
- [37] 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.
- [38] Lv L Y, Li X R, Qian W, *et al.* Enhanced anti-glioma efficacy by borneol combined with CGKRK-modified paclitaxel self-assembled redox-sensitive nanoparticles [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 558.
- [39] Wang J, Xing H, Qin X M, *et al.* Pharmacological effects and mechanisms of muscone [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 262: 113120.
- [40] 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.
- [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] Qi N, Duan W J, Gao D, *et al.* “Guide” of muscone modification enhanced brain-targeting efficacy and anti-glioma effect of lactoferrin modified DTX liposomes [J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 8(2): e10393.
- [43] 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.
- [44] Chen Z Z, Gong X, Lu Y, *et al.* Enhancing effect of borneol and muscone on geniposide transport across the human nasal epithelial cell monolayer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e101414.
- [45] 徐露, 苏祖禄. 麝香酮联合灯盏花素对大鼠脑缺血再灌注损伤后血脑屏障的保护作用 [J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(13): 1390-1393.
- [46] Friedman M. Chemistry and multibeneficial bioactivities of carvacrol (4-isopropyl-2-methylphenol), a component

- of essential oils produced by aromatic plants and spices [J]. *J Agric Food Chem*, 2014, 62(31): 7652-7670.
- [47] Yuan G F, Lv H, Yang B J, *et al.* Physical properties, antioxidant and antimicrobial activity of chitosan films containing carvacrol and pomegranate peel extract [J]. *Molecules*, 2015, 20(6): 11034-11045.
- [48] Manouchehrabadi M, Farhadi M, Azizi Z, *et al.* Carvacrol protects against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(1): 156-170.
- [49] Abbasloo E, Khaksari M, Sanjari M, *et al.* Carvacrol decreases blood-brain barrier permeability post-diffuse traumatic brain injury in rats [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 14546.
- [50] Zhong Z H, Wang B F, Dai M C, *et al.* Carvacrol alleviates cerebral edema by modulating AQP4 expression after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 555: 24-29.
- [51] Jeong J H, Lee S H, Kho A R, *et al.* The transient receptor potential melastatin 7 (TRPM7) inhibitors suppress seizure-induced neuron death by inhibiting zinc neurotoxicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(21): 7897.
- [52] Ahmed H M. Ethnomedicinal, phytochemical and pharmacological investigations of *Perilla frutescens* (L.) Britt. [J]. *Molecules*, 2018, 24(1): 102.
- [53] 何育佩, 郝二伟, 谢金玲, 等. 紫苏药理作用及其化学物质基础研究进展 [J]. 中草药, 2018, 49(16): 3957-3968.
- [54] Chen T C, da Fonseca C O, Levin D, *et al.* The monoterpene perillyl alcohol: Anticancer agent and medium to overcome biological barriers [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(12): 2167.
- [55] Marin A A, Murillo O, Sussmann R A, *et al.* Perillyl alcohol reduces parasite sequestration and cerebrovascular dysfunction during experimental cerebral malaria [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2023, 65(5): e00004-21.
- [56] Marin A A, Juillard A, Katzin A M, *et al.* Perillyl alcohol modulates activation, permeability and integrity of human brain endothelial cells induced by *Plasmodium falciparum* [J]. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2023, 118: e230033.
- [57] Schönthaler A H, Peereboom D M, Wagle N, *et al.* Phase I trial of intranasal NEO100, highly purified perillyl alcohol, in adult patients with recurrent glioblastoma [J]. *Neurooncol Adv*, 2021, 3(1): vdab005.
- [58] DA Fonseca C O, Teixeira R M, Silva J C T, *et al.* Long-term outcome in patients with recurrent malignant glioma treated with Perillyl alcohol inhalation [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(12): 5625-5631.
- [59] Bailey H H, Levy D, Harris L S, *et al.* A phase II trial of daily perillyl alcohol in patients with advanced ovarian cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E2E96 [J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 85(3): 464-468.
- [60] Wang W J, Marín-Ramos N I, He H P, *et al.* NEO100 enables brain delivery of blood-brain barrier impermeable therapeutics [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(1): 63-75.
- [61] Wang W J, He H P, Marín-Ramos N I, *et al.* Enhanced brain delivery and therapeutic activity of trastuzumab after blood-brain barrier opening by NEO100 in mouse models of brain-metastatic breast cancer [J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(10): 1656-1667.
- [62] Wang W J, Swenson S, Cho H Y, *et al.* Efficient brain targeting and therapeutic intracranial activity of bortezomib through intranasal co-delivery with NEO100 in rodent glioblastoma models [J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(3): 959-967.
- [63] Batiha G E, Alkazmi L M, Wasef L G, *et al.* *Syzygium aromaticum* L. (Myrtaceae): Traditional uses, bioactive chemical constituents, pharmacological and toxicological activities [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(2): 202.
- [64] Barot J, Saxena B. Therapeutic effects of eugenol in a rat model of traumatic brain injury: A behavioral, biochemical, and histological study [J]. *J Tradit Complement Med*, 2021, 11(4): 318-327.
- [65] Pontes K A O, Silva L S, Santos E C, *et al.* Eugenol disrupts *Plasmodium falciparum* intracellular development during the erythrocytic cycle and protects against cerebral malaria [J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2021, 1865(3): 129813.
- [66] Jung M J, Kim N, Jeon S H, *et al.* Eugenol relieves the pathological manifestations of Alzheimer's disease in 5 × FAD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154930.
- [67] Moreira Vasconcelos C F, da Cunha Ferreira N M, Hardy Lima Pontes N, *et al.* Eugenol and its association with levodopa in 6-hydroxydopamine-induced hemiparkinsonian rats: Behavioural and neurochemical alterations [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2020, 127(4): 287-302.
- [68] Sweeney M D, Sagare A P, Zlokovic B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-150.
- [69] Di Napoli M, Castagliuolo G, Badalamenti N, *et al.* Antimicrobial, antibiofilm, and antioxidant properties of essential oil of *Foeniculum vulgare* Mill. leaves [J]. *Plants*, 2022, 11(24): 3573.
- [70] Domiciano T P, Dalalio M M, Silva E L, *et al.* Inhibitory effect of anethole in nonimmune acute inflammation [J].

- Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2013, 386(4): 331-338.
- [71] Moradi V S, Khoshnam S E, Ghafouri S, *et al.* Anethole attenuates motor dysfunctions, striatal neuronal activity deficiency and blood brain barrier permeability by decreasing striatal α -synuclein and oxidative stress in rotenone-induced Parkinson's disease of male rats [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294612.
- [72] Younis N S, Mohamed M E. Anethole pretreatment modulates cerebral ischemia/reperfusion: The role of JNK, p38, MMP-2 and MMP-9 pathways [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(3): 442.
- [73] Zhao Y, Fu B S, Zhang X J, *et al.* Paeonol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury via upregulating expression of pAkt, Nrf2, HO-1 and ameliorating BBB permeability in mice [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 109: 61-67.
- [74] Liu Y, Chang D, Liu T Q, *et al.* Natural product-based bioactive agents in combination attenuate neuroinflammation in a tri-culture model [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1135934.
- [75] 陈雨, 林高城, 白亮. 苏合香挥发油对脑缺血再灌注诱导神经细胞损伤的影响 [J]. *中成药*, 2020, 42(12): 3298-3302.
- [76] Langen U H, Ayloo S, Gu C H. Development and cell biology of the blood-brain barrier [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2019, 35: 591-613.
- [77] Schinkel A H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 1999, 36(2/3): 179-194.
- [78] Sharom F J. The P-glycoprotein multidrug transporter [J]. *Essays Biochem*, 2011, 50(1): 161-178.
- [79] Xie Y M, Shao Y Y, Deng X L, *et al.* microRNA-298 reverses multidrug resistance to antiepileptic drugs by suppressing MDR1/P-gp expression *in vitro* [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 602.
- [80] O'Brien F E, O'Connor R M, Clarke G, *et al.* P-glycoprotein inhibition increases the brain distribution and antidepressant-like activity of escitalopram in rodents [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(11): 2209-2219.
- [81] Fan X, Chai L J, Zhang H, *et al.* Borneol depresses P-glycoprotein function by a NF- κ B signaling mediated mechanism in a blood brain barrier *in vitro* model [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 27576-27588.
- [82] 袁斯远, 孙金, 刘金民. α -细辛醚对大鼠脑微血管内皮细胞 P 糖蛋白表达与功能的影响 [J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(1): 1-6.
- [83] Lee Y C, Kao S T, Cheng C Y. *Acorus tatarinowii* Schott. extract reduces cerebral edema caused by ischemia-reperfusion injury in rats: Involvement in regulation of astrocytic NKCC1/AQP4 and JNK/iNOS-mediated signaling [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2020, 20(1): 374.
- [84] Jiang Z S, Pu Z C, Hao Z H. Carvacrol protects against spinal cord injury in rats via suppressing oxidative stress and the endothelial nitric oxide synthase pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(4): 5349-5354.
- [85] Tsukita S, Furuse M. The structure and function of claudins, cell adhesion molecules at tight junctions [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, 915: 129-135.
- [86] Brightman M W, Reese T S. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain [J]. *J Cell Biol*, 1969, 40(3): 648-677.
- [87] Tornavaca O, Chia M H, Dufton N, *et al.* ZO-1 controls endothelial adherens junctions, cell-cell tension, angiogenesis, and barrier formation [J]. *J Cell Biol*, 2015, 208(6): 821-838.
- [88] Feldman G J, Mullin J M, Ryan M P. Occludin: Structure, function and regulation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(6): 883-917.
- [89] Greene C, Hanley N, Campbell M. Claudin-5: Gatekeeper of neurological function [J]. *Fluids Barriers CNS*, 2019, 16(1): 3.
- [90] 刘明妍, 刘力榕, 冯梦晗, 等. 川芎调节血脑屏障通透性的作用及机制研究 [J]. *中草药*, 2024, 55(1): 138-147.
- [91] Benarroch E E. Nitric oxide: A pleiotropic signal in the nervous system [J]. *Neurology*, 2011, 77(16): 1568-1576.
- [92] Thiel V E, Audus K L. Nitric oxide and blood-brain barrier integrity [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2001, 3(2): 273-278.
- [93] Logsdon A F, Schindler A G, Meabon J S, *et al.* Nitric oxide synthase mediates cerebellar dysfunction in mice exposed to repetitive blast-induced mild traumatic brain injury [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9420.
- [94] Martins T, Burgoyne T, Kenny B A, *et al.* Methamphetamine-induced nitric oxide promotes vesicular transport in blood-brain barrier endothelial cells [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 65: 74-82.
- [95] Yang S, Chen Y Z, Deng X Q, *et al.* Hemoglobin-induced nitric oxide synthase overexpression and nitric oxide production contribute to blood-brain barrier disruption in the rat [J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2): 352-363.
- [96] Long Y, Liu S Y, Wan J Y, *et al.* Brain targeted borneol-baicalin liposome improves blood-brain barrier integrity after cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting HIF-1 α /VEGF/ENOS/NO signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114240.
- [97] Tal S, Hadanny A, Sasson E, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can induce angiogenesis and regeneration of nerve

- fibers in traumatic brain injury patients [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 508.
- [98] Cornelius C, Crupi R, Calabrese V, *et al.* Traumatic brain injury: Oxidative stress and neuroprotection [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19(8): 836-853.
- [99] Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J H, Matsuoka N, *et al.* Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9 [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(10): 1447-1455.
- [100] Candelario-Jalil E, Yang Y, Rosenberg G A. Diverse roles of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in neuroinflammation and cerebral ischemia [J]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 983-994.
- [101] Lehner C, Gehwolf R, Tempfer H, *et al.* Oxidative stress and blood-brain barrier dysfunction under particular consideration of matrix metalloproteinases [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5): 1305-1323.
- [102] Higashida T, Kreipke C W, Rafols J A, *et al.* The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2011, 114(1): 92-101.
- [103] Yang N Y, Li Q R, Zhang X, *et al.* Spectrum-efficacy relationships between GC-MS fingerprints of essential oil from *Valerianae Jatamansi Rhizoma* et *Radix* and the efficacy of inhibiting microglial activation [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9972902.
- [104] Ronaldson P T, Davis T P. Regulation of blood-brain barrier integrity by microglia in health and disease: A therapeutic opportunity [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(1_suppl): S6-S24.
- [105] 徐飞飞. 石菖蒲挥发油成分 α -细辛醚对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究 [D]. 晋中: 山西中医药大学, 2021.
- [106] Guo X, Liu R, Jia M, *et al.* Ischemia reperfusion injury induced blood brain barrier dysfunction and the involved molecular mechanism [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(8): 2320-2334.
- [107] 沈淼山, 张苏宏, 邱璐琦, 等. 壳聚糖神经毒素纳米粒鼻腔给药对血脑屏障开放性的影响 [J]. *中草药*, 2017, 48(12): 2461-2465.

[责任编辑 潘明佳]