

冰片介导的脑部递药系统构建策略及性能研究进展

胡盛谋, 王灿坚, 林婉晴, 孙晓丽, 曾奕琦, 张万春, 王甜甜*, 张国松*

江西中医药大学, 江西 南昌 330004

摘要: 血脑屏障是中枢神经系统药物递送的核心瓶颈。而冰片 *Borneolum Syntheticum* 作为传统“引经”药, 可通过可逆调节血脑屏障通透性, 为脑靶向递送提供独特的天然增效工具。因此, 将冰片整合入现代递药系统构建策略, 是实现协同增效的有力途径。通过检索 CNKI 和 PubMed 数据库 2018 年以来冰片介导脑部递药系统的相关文献, 聚焦该递药系统的构建策略, 将其归纳为物理负载、化学偶联与生物融合 3 类策略, 详细阐述了各类策略的设计原理、载体特性及代表性系统, 并深入分析构建策略与递药系统稳定性、释放能力、跨血脑屏障与递送能力等关键性能间的影响规律, 最终提炼出“治疗需求-策略匹配-工艺评估”的决策原则, 为该类系统的设计、性能提升及临床转化提供科学依据与策略参考。

关键词: 冰片; 神经系统疾病; 药物递送系统; 血脑屏障; 构建策略

中图分类号: R283 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)14-5709-14

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.14.029

Research progress on construction strategies and performance of borneol-mediated brain-targeted drug delivery systems

HU Shengmou, WANG Canjian, LIN Wanqing, SUN Xiaoli, ZENG Yiqi, ZHANG Wanchun, WANG Tiantian, ZHANG Guosong

Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China

Abstract: The blood-brain barrier is the core bottleneck for drug delivery to the central nervous system. Bingpian (*Borneolum Syntheticum*), as a traditional “guide” drug, can reversibly modulate blood-brain barrier permeability, thereby providing a unique natural efficacy-enhancing tool for brain-targeted delivery. Therefore, integrating *Borneolum Syntheticum* into the construction strategies of modern drug delivery systems is a powerful approach to achieve synergistic enhancement. By retrieving relevant literature on *Borneolum Syntheticum*-mediated brain-targeted drug delivery systems published since 2018 from CNKI and PubMed databases, focusing on the construction strategies of such drug delivery systems, this study summarized them into three categories: physical loading, chemical conjugation, and biological fusion. The design principles, carrier characteristics, and representative systems of each strategy are elaborated in detail. The influence rules between construction strategies and key properties of drug delivery systems, including stability, release capacity, blood-brain barrier crossing ability, and delivery efficacy, are deeply analyzed. Finally, the core decision-making principle of “treatment needs-strategy matching-process evaluation” is distilled, providing scientific basis and strategic references for the design, performance optimization, and clinical translation of such systems.

Key words: *Borneolum Syntheticum*; nervous system diseases; drug delivery systems; blood-brain barrier; construction strategies

中枢神经系统疾病是全球范围内致残和致死的主要原因之一。随着人口老龄化进程不断加快, 该类疾病的负担持续加剧, 现已成为一项重大的社

会医疗挑战^[1-3]。目前临床上, 对该类疾病的干预策略主要是通过药物治疗, 然而受限于脑组织复杂的生理结构与病理机制, 及药物自身的理化特性, 大

收稿日期: 2026-01-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82260771); 江西省“双千计划”创新领军人才长期 (青年) 项目 (jxsq2023101090); 江西省中医药标准化项目 (2023A20); 江西省“科技+中医药”联合计划项目 (S2023KJSLG0037); 江西省大学生创新创业训练计划项目 (202410412297)

作者简介: 胡盛谋, 硕士研究生, 研究方向为药物新剂型与新技术。E-mail: 3130994113@qq.com

***通信作者:** 王甜甜, 博士生导师, 副教授, 从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: iwangtiantian@126.com

张国松, 教授, 博士生导师, 从事药物新剂型与新技术研究。E-mail: 22491486@qq.com

多数药物难以高效递送至脑内病灶区域,从而严重影响其治疗效果^[4-5]。近年来,新型药物递送系统在提升药物溶解度、延长体内循环时间等方面展现出显著优势^[6-8]。但其自身跨越血脑屏障的效率仍显严重不足,严重制约了其临床转化,亟需探索新的构建策略,以突破血脑屏障这一中枢神经系统药物递送的关键瓶颈。

冰片 *Borneolum Syntheticum* 作为传统中医“引经报使”经典药物,其开窍醒神、引药上行的功效在《本草纲目》等历代医籍中均有明确记载,应用于中枢疾病治疗已逾千年^[9-11]。不仅具有抗炎、抗氧化及神经保护等药理活性^[9,12]。还能通过调节紧密连接蛋白、抑制P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)外排等机制,有效提升血脑屏障通透性^[13-16]。将冰片引入新型药物递送系统的构建策略,开发冰片介导的脑部递药系统,可协同提高药物的脑内富集与滞留能力,为突破神经系统疾病的治疗瓶颈提供新思路。

尽管已有大量研究证实了冰片在促进药物跨血脑屏障递送中的价值,但现有综述多聚焦于冰片促渗机制或对单一递药系统的研究整理,缺乏从冰

片与载体结合角度进行的系统性策略梳理与评述。基于此,本文首次以构建策略分类为切入点,聚焦物理负载、化学偶联与生物融合3种核心策略——依据载体材料属性及其与冰片的结合方式进行界定与划分,系统阐述其设计原理、性能特征及策略-性能间的内在关联,并进一步提炼面向不同脑部疾病治疗需求的理性设计原则,为高效、稳定、安全的冰片介导脑部递药系统构建提供清晰的理论参考与实践指导。

1 物理负载策略

物理负载策略是以具有包载空间的合成或半合成材料(如聚乳酸-聚乙二醇、磷脂、泊洛沙姆等)为载体,通过疏水作用等非共价作用力,将冰片稳定负载于载体内部的构建策略。根据载体空间结构不同,可将该策略分为纳米核壳结构包载、脂质囊泡结构包封和凝胶网络结构包埋3大类(图1)。

1.1 纳米核壳结构包载

纳米核壳结构是指具有明确“核-壳”分区特性的有序纳米复合体^[17-18],其结构本质是以一种纳米材料作为内核,再通过另一类性质不同的材料对其

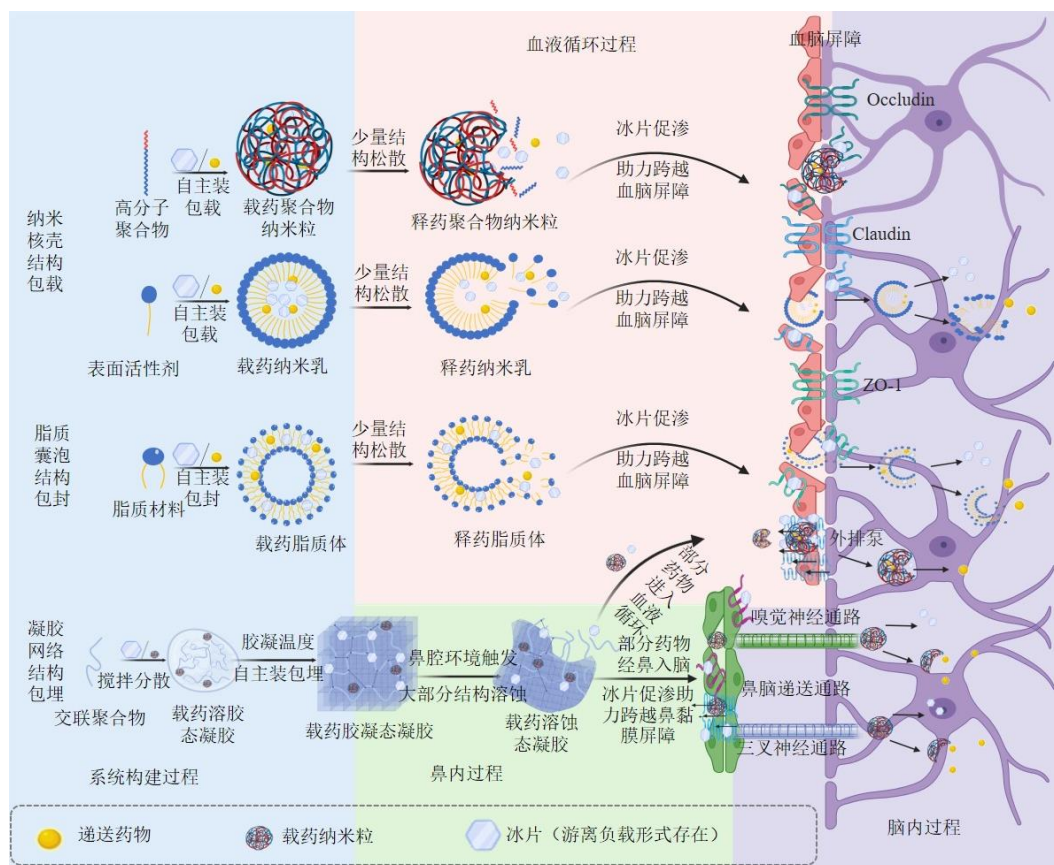


图1 物理负载构建策略及常见递药系统体内主要递送过程

Fig. 1 Physical loading construction strategies and main *in vivo* delivery processes of common drug delivery systems

进行包覆,形成内核与外壳功能互补的载体结构。在冰片介导的脑部递药系统中,多以聚合物或表面活性剂等载体材料,形成亲水外壳与疏水内核相结合的功能性结构,而冰片因疏水相互作用嵌入疏水内核中,实现稳定包载^[19-20]。

稳定性方面,叶晓莉等^[21]以聚乙二醇-聚乳酸共聚物 [poly(ethylene glycol)-poly(lactic acid) copolymer, PEG2000-PLA] 为基础载体材料制备的冰片多柔比星/丹参酮 II_A 磺酸钠双载药纳米粒,冰片稳定包载于 PLA 疏水端构成的疏水内核中,其室温 12 h 粒径和电位无显著变化。这是因为亲水外壳形成物理屏障,延缓水分子向内渗透,减少药物在水相中的扩散逃逸,而疏水内核则提供相对封闭的微环境,使得包载稳定性进一步提升^[22]。

释放行为方面,受聚合物基质扩散控制,玻璃态聚合物中冰片分子的扩散遵循自由体积理论,释放速率与聚合物自由体积分数呈负相关,而自由体积分数又与温度及玻璃化转变温度密切相关^[23]。因此聚乳酸-羟基乙酸共聚物 [poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA] 的玻璃态特性使冰片分子运动受限,释放呈现缓释特征。Tang 等^[24]以 PEG-PLGA 为载体材料,构建得到乳铁蛋白修饰的冰片/多巴胺共载纳米粒 (borneol and lactoferrin co-modified nanoparticles, Lf-BNPs),体外释放实验显示 72 h 累积释放率达 70%,呈缓释特性。而 Shen 等^[25]以油酸为疏水核、两亲性表面活性剂为外壳构建的水包油型长春西汀-冰片纳米乳 (vinpocetine-borneol nanoemulsion, VIN-BOR-NE),冰片稳定包载于油酸内核中。虽未研究释放行为,但有研究指出在油酸液态内核中,药物扩散较快,但可通过增加外壳致密性(如调节表面活性剂比例)降低释放速率,符合 Higuchi 扩散模型^[26-27]。

脑部递送方面,Shen 等^[25]制备的 VIN-BOR-NE,凭借两亲性表面活性剂载体材料以降低界面张力减少黏液清除的作用^[28],维持超 10 h 的鼻腔滞留性,使冰片在鼻黏膜局部维持有效促渗浓度 (1 mg/kg),该递药系统的脑靶向指数高达 596.1%,显著高于无冰片组。同时还发现在海马区与皮层区的药物浓度分别提高 2.1、1.8 倍,可见病灶区递送能力的有效提升。另外 Tang 等^[24]构建的 Lf-BNPs,载体表面修饰的乳铁蛋白与细胞中高表达的乳铁蛋白受体特异性结合触发内吞作用^[29],绕过鼻黏膜物理屏障,并与持续释放的冰片实现靶向-促渗协同,

提高药物鼻脑递送效率。人支气管上皮样 16HBE 细胞模型实验显示, Lf-BNPs 组细胞荧光强度显著高于仅修饰乳铁蛋白的 Lf-NPs 组,脑部药-时曲线下面积 (area under curve, AUC)_{0~12 h} 显著高于未包载冰片的 Lf-NPs 组与空白纳米粒组。

1.2 脂质囊泡结构包封

脂质体是常用的药物递送载体,主要由卵磷脂和胆固醇组成。其形成过程中,磷脂分子可在油水界面自组装成具有双分子层的囊泡结构,通常由亲水外壳、疏水夹层和内部亲水核心 3 部分组成^[30-31]。在冰片介导的药物递送系统中,冰片凭借疏水性,主要通过疏水作用嵌入疏水夹层中实现包封^[32-37]。

稳定性方面,Cai 等^[38]制备的转铁蛋白修饰西罗莫司-冰片共载脂质体 (transferrin and borneol-enhanced liposomes, TF-RAPA/BO-LIP) 在磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS) 和血浆中 24 h 内粒径变化小于 10%,4 °C 储存 30 d 后包封率仍高于 85%,表明该系统具备优良的物理与贮存稳定性。而这与核壳结构的分区限域不同,脂质体的包封依赖于双分子层的嵌入增稳。冰片包封后还可填充分子间空隙,增强膜的致密性。有研究发现冰片用量的提高会显著提高脂质体的包封率,并揭示冰片是通过填补膜疏水空腔增强膜致密性提高包封率^[39-40]。但也有研究指出当冰片用量超过一定值时则会破坏磷脂分子排列规整性,导致膜结构破裂,引发药物泄漏^[41-42]。

释放行为方面,脂质体系统多呈现双相释放特征。Zhang 等^[40]构建的冰片-黄芩苷脂质体 (borneol-baicalin-liposomes, BO-BA-LP) 呈现 0~6 h 释放 64.06%、6 h 后释放缓慢的双相曲线。这种释放行为的机制在于:初期快速释放源于吸附于磷脂双分子层表面的药物扩散,后续缓慢释放依靠从疏水夹层扩散及脂质体骨架溶蚀共同调控,符合 Higuchi 释放动力学模型^[43]。

脑部递送方面,基于该策略良好稳定性与释放特性及脂质体的良好生物相容性^[44-45],可避免异物反应,保障冰片安全地发挥促渗作用,在脂质体与细胞膜接触时通过膜融或局部释放直接作用于紧密连接蛋白,实现高效递送^[46]。多项研究以不同屏障模型验证:在体外血脑屏障模型中,Lv 等^[47]构建的冰片修饰银杏内酯脂质体,在小鼠脑血管内皮瘤 bEnd.3 细胞的摄取率显著提高。Wang 等^[48]构建的冰片修饰利扎曲坦脂质纳米粒可下调鼻黏膜屏障

中紧密连接蛋白 ZO-1 表达, 打开上皮通道促进药物渗透, 最终累积吸收率较不含冰片的利扎曲坦脂质纳米粒增加 1.37 倍, 较对照组增加 2.25 倍。

1.3 凝胶网络结构包埋

利用凝胶网络结构进行包埋, 亦是该系统中颇为常用的策略。目前较多的是以聚氧乙烯-聚氧丙烯-聚氧乙烯型三嵌段共聚物泊洛沙姆 407 与泊洛沙姆 188 为基质构建的温敏凝胶系统, 尤其适用于鼻脑递送的疾病治疗场景。该三维网络结构由亲水孔道、疏水微区及交联的聚合物骨架构成^[49-50]。在冰片介导的药物递送系统中, 冰片凭借其疏水性, 主要通过疏水相互作用分散于疏水微区中, 实现稳定包埋。

稳定性直接受其胶凝机制影响, 并与环境温度相关^[51]: 当环境温度升至胶凝点以上时, 聚氧丙烯链段间疏水作用显著增强, 自组装并交联形成致密疏水微区, 构成凝胶刚性骨架, 而聚氧乙烯链段则向外伸展与水相接触, 形成亲水区域, 共同维持凝胶的稳定。Yu 等^[52]构建的包埋冰片和槲皮素沸石咪唑酯骨架结构-8 纳米粒温敏凝胶 (borneol/quercetin-loaded ZIF-8 nanoparticles embedded in hydrogel, Bo/QC@ZIF-8-Gel), 稳定性实验显示, 4 °C/7 d 外观澄清透明无变化。

释放行为方面, 各研究因不同的包埋形式释放速率有所不同。Wu 等^[53]制备的蛇床子素/冰片温敏凝胶 (osthole and borneol thermosensitive gel, OST-BO-TG), 是直接将溶解后的冰片与药物包埋于凝胶基质中。体外释放数据显示, 冰片在 5 h 内累积释放率超过 95%, 释放曲线呈平缓上升趋势。相比之下, Teng 等^[54]制备的依达拉奉-冰片包合物温敏凝胶 (edaravone and borneol inclusion complex thermosensitive gels, EDA-BPTSGs) 以包合物形式与聚氧丙烯疏水微区紧密结合, 在 8 h 内累积释放率仅为 74.75%, 其释放动力学符合 Ritger-Peppas 模型 (释放指数 $n=0.5275$), 表明冰片释放由扩散机制与凝胶溶蚀机制共同调控。有研究发现提高泊洛沙姆 407 的处方比例可增强凝胶结构中疏水微区的致密性, 从而延缓药物扩散, 延长释放时间^[55]。另外 Yu 等^[52]构建的 Bo/QC@ZIF-8-Gel, 先制备了槲皮素-沸石咪唑酯骨架-8 纳米粒, 再以温敏凝胶对其进行包埋, 缓释效果进一步增强, 药物在 48 h 的累积释放率仅 27.7%。可见凝胶在包埋结合另一种载药系统后卓越的缓释特性。

脑部递送方面, Wu 等^[53]制备的 OST-BO-TG, 在鼻腔生理环境中具有较强黏附性, 能有效规避鼻腔纤毛的清除作用, 延长药物的鼻腔滞留时间, 从而保障冰片促渗功能的稳定发挥。正如 Western blotting 结果显示, ZO-1/Occludin 紧密连接蛋白的表达显著下调。且药动学研究数据进一步表明, 脑脊液中药物 $AUC_{0\sim t}$ 提高了约 9.16 倍。

总体而言, 物理负载策略中冰片通过疏水作用等非共价力被动负载于载体内部, 仅作为被动释放的客体分子被包裹于载体结构中独立促渗。载体核心功能聚焦于药物负载与递送, 系统稳定性源于载体材料 (聚合物、磷脂、泊洛沙姆等) 形成的物理屏障 (如核壳结构的核壳分区、脂质体的双分子层、凝胶的三维网络), 可减少与外界环境的接触, 保障递送系统的稳定性。释放行为主要依赖载体的扩散或溶蚀, 释放曲线平缓但可控性有限。虽可表面修饰靶向配体实现定向递送, 但受限于释放行为的不可控性, 促渗-靶向的精准协同相对有限。同时也因无需额外的设计, 整体安全性表现较好。

2 化学偶联策略

化学偶联策略是以具有活性反应基团的合成高分子材料如二硬脂酰磷脂酰乙醇胺-聚乙二醇-羧基 [1,2-distearoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine-poly(ethylene glycol)-carboxylic acid, DSPE-PEG-COOH]、聚乳酸-羟基乙酸共聚物-聚乙二醇-*N*-羟基琥珀酰亚胺酯 [poly(lactic-co-glycolic acid)-poly(ethylene glycol)-*N*-hydroxysuccinimide ester, PLGA-PEG-NHS]、聚酰胺-胺型树状大分子等为载体, 通过酯键、酰胺键等共价键, 将冰片稳固锚定于载体表面的构建策略。根据所形成共价键的类型, 主要分为酯键偶联与酰胺键偶联 2 大类 (图 2)。

2.1 酯键偶联

酯键偶联通过酯键 (-CO-O-) 实现冰片与载体的连接, 根据功能化的不同, 可分为常规酯键偶联与功能酯键偶联。同时为确保在温和条件下的高效偶联, 通常会进行预活化处理 (如采用酰氯法、酸酐法或缩合剂等)^[56-58]。

2.1.1 常规酯键偶联 稳定性方面, Wang 等^[57]以琥珀酸酐活化的酯键偶联策略构建的负载卡巴拉汀纳米粒, 其在人工鼻液/生理盐水/鼻黏膜匀浆上清液 24 h 内结构稳定。载体材料超分子环糊精基框架的致密结构, 可阻挡外界液体渗入载体空腔, 减少介质渗透引发的溶胀解体^[59], 确保冰片在载体表

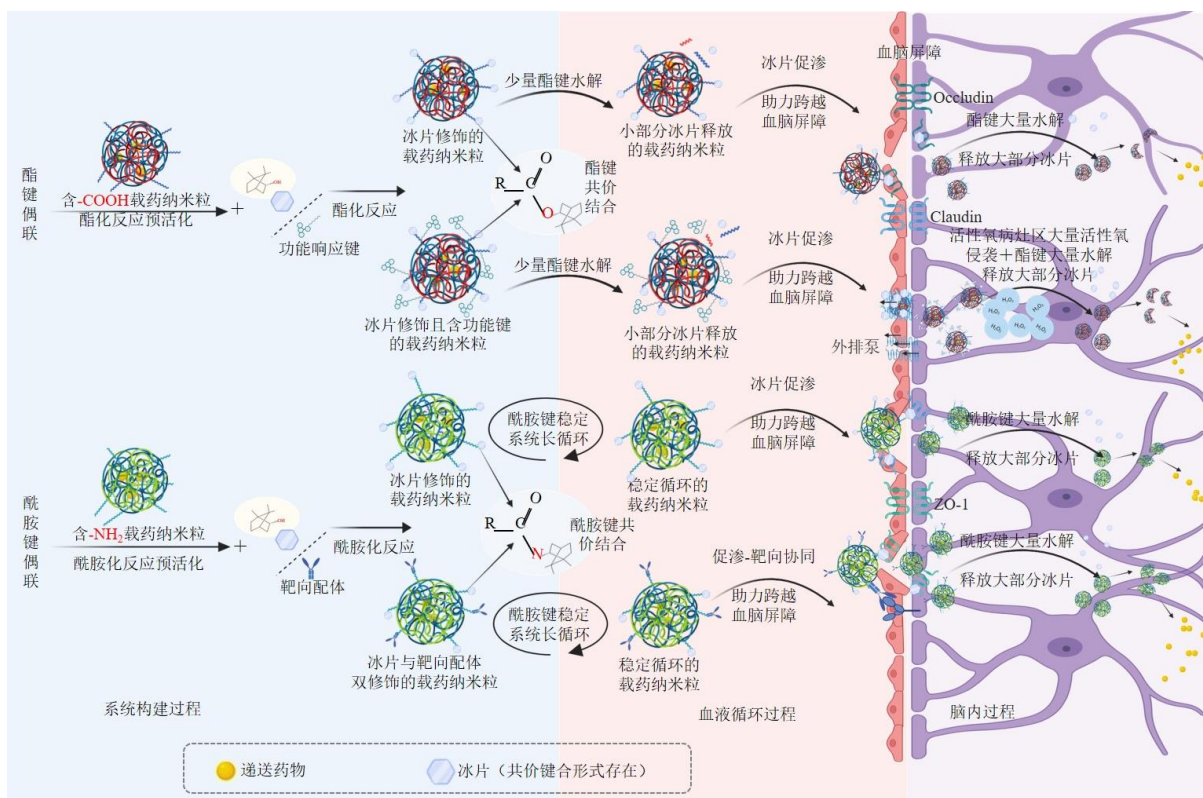


图 2 化学偶联构建策略及常见递药系统体内主要递送过程

Fig. 2 Chemical conjugation construction strategies and main *in vivo* delivery processes of common drug delivery systems

面的稳定键合。该策略还常将具有“隐形”特性的 PEG, 作为长循环递送系统的载体^[60-61]。如 Jia 等^[58]通过碳二亚胺缩合活化载体材料 DSPE-PEG2000, 使其与冰片发生酯键偶联构建的聚乙二醇和冰片修饰并负载钌配合物 RBT 的钯纳米酶 (palladium nanoparticle modified with polyethylene glycol and borneol, further loaded with ruthenium complex RBT, Pd@PEG@Bor@RBT)。稳定性实验显示, 细胞培养基 48 h 纳米颗粒无显著变化, 递药系统在体内的稳定循环, 使冰片促渗得到有效发挥, 体内荧光分布实验数据显示, Pd@PEG@Bor@RBT 在小鼠大脑皮层和海马区的荧光强度显著高于 Pd@RBT, 脑部递送能力增强。

释放行为方面, 因通过酯键偶联构建的系统在进入细胞后, 会被胞内高表达的酯酶水解, 可实现药物的控^[62-63]。Sun 等^[64]构建的冰片修饰负载白藜芦醇/二茂铁-β-环糊精封堵纳米硒递药系统 (borneol-modified resveratrol-loaded mesoporous selenium nanocarrier with Fc-β-CD cap, MSe-Res/Fc-β-CD/Bor) 研究明确指出因为酯键被酯酶破坏, 冰片在 2 h 内初始释放率达 87%, 而递送药物白藜芦

醇因病理环境中淀粉样蛋白斑块诱导产生高浓度 H₂O₂ 氧化二茂铁 (ferrocene, Fc) 生成亲水性 Fc⁺, 与 β-CD 的连接受到破坏, 介孔硒纳米通道开启释放白藜芦醇^[65]。其释放率随 H₂O₂ 浓度梯度从 35% 增至 85%, 呈 H₂O₂ 响应释放。可见该策略分别通过酯键和载体材料实现冰片和递送药物的调控释放, 使 MSe-Res/Fc-β-CD/Bor 在 15 min 脑区便出现荧光, 1 h 荧光强度达峰值, 而无冰片修饰组脑区则无显著荧光, 表明该递药系统脑部递送能力得到增强。

2.1.2 功能酯键偶联 缩硫酮键 (thioacetal bond, TK) 具备活性氧特异性响应特性^[66], 常作为智能键合单元, 对此可将酯键偶联升级为活性氧响应型酯键偶联, 适配阿尔茨海默病、脑卒中等氧化应激亢进的神经系统疾病, 实现药物在病理微环境的智能释放。

其稳定性进一步得到保障, Wang 等^[67]采用 2 种酯键偶联将其连接于聚合物亲/疏水单元, 构建负载钙螯合剂的聚[(甲基丙烯酸酯-聚乙二醇-冰片)₁₀-共-(甲基丙烯酸酯-硫缩酮-冰片)₃₀]纳米粒 (BAPTA-AM-loaded poly[(methacrylate-PEG-borneol)₁₀-co-

(methacrylate-TK-borneol)₃₀] nanoparticles, BA-loaded p(PB)₁₀/(TB)₃₀ NPs)。其中冰片通过 2 种酯键方式连接: 亲水单元直接酯键偶联冰片, 疏水单元通过含功能键 TK 的连接臂酯键偶联冰片。该胶束在 PBS 中 7 d 粒径无显著变化, 表现出良好的胶体稳定性, 这得益于聚合物骨架的稳定性和功能键 TK 在生理环境下的惰性。

值得关注的是, 该策略基于 TK 键活性氧特异性响应特性, 以智能响应释放实现精准脑部递送。如 Wang 等^[67]构建的 BA-loaded p(PB)₁₀/(TB)₃₀ NPs, 在模拟缺血区高 H₂O₂ 环境中, 其含功能键 TK 疏水单元 12 h 的药物累积释放量达 76.6%, 而生理环境下仅释放 19.0%。而表面亲水单元通过酯键直接偶联冰片, 可在 20 min 内将体外血脑屏障模型跨膜电阻降至基线的 17.9%, 且 3 h 后恢复至 74.7%, 实现紧密连接的可逆调控。同样 Ma 等^[68]构建的冰片修饰活性氧响应型超支化聚合物纳米粒, 在病理环境下 12 h 释放约 83.6%, 而生理环境下 <20%。最终使其脑内药物分布提高 8.6 倍。

2.2 酰胺键偶联

酰胺键偶联通过形成酰胺键 (-CO-NH-) 将冰片稳固于载体表面。与酯键不同, 酰胺键由于氮原子的给电子效应和羰基的吸电子效应形成的共振结构, 使其键能更高、电荷分布更稳定, 对血浆水解酶的抗性显著增强^[69-71]。这种特性将赋予酰胺键偶联系统更长的血液循环时间和更优的体内完整性。根据功能化不同, 可分为常规酰胺键偶联与功能酰胺键偶联。同时因冰片分子仅提供羟基反应位点, 难以直接与含氨基载体进行酰胺键偶联。研究通常采用酸酐法预活化 (如琥珀酸酐、马来酸酐) 为冰片引入羧基, 或直接选用商品试剂 (如冰片胺、NHS 活化试剂) 简化合成过程, 提高偶联效率^[72-73]。

2.2.1 常规酰胺键偶联 稳定性与释放行为方面, 酰胺键因其共振结构而具有较高的水解活化能, 在血浆及生理 pH 环境中展现出优异的稳定性的^[70]。如 Yu 等^[74]通过琥珀酸酐预活化冰片与载体经酰胺键偶联, 制备的冰片修饰负载人参皂苷 Rg₁ 的 PEG 化氧化石墨烯纳米粒 (ginsenoside Rg₁-loaded graphene oxide-polyethylene glycol-borneol nanocarrier, GRg₁/GO-PEG-BO), 在 4 °C 蒸馏水、PBS、杜氏改良伊格尔培养基中 30 d 粒径无显著变化。而该策略也使得酰胺键偶联的冰片在血液循环中几乎不释放, 呈现零释放特征, 直至载体在细胞内被降解或

经特异性酶作用才可能释放^[69,71]。

脑部递送方面, 因空间位阻效应能显著削弱纳米颗粒与 P-gp 的结合^[75-76]。Yu 等^[74]通过借助 PEG 链的空间位阻效应和酰胺键的稳定循环, 强化冰片对 P-gp 的抑制作用, 来提高递药系统的跨血脑屏障能力。正如体外血脑屏障能力及机制研究数据印证, GRg₁/GO-PEG-BO 渗透率达 28.5%, 显著高于未修饰组, 且其 P-gp 表达被显著抑制。

2.2.2 功能酰胺键偶联 功能化酰胺键偶联常在常规酰胺键偶联的基础上, 于载体表面同时偶联靶向配体, 其稳定性依旧得到保障。如 Zhao 等^[77]构建的冰片和八聚精氨酸-dGR 基序肽修饰的共载姜黄素与顺铂纳米粒 (borneol and R8dGR peptide modified curcumin and cisplatin co-loaded nanoparticles, BoR-cur/cis-NP) 中, 冰片通过酰胺键连接于 PLGA-PEG 骨架, 同时引入 R8dGR 靶向肽, 系统在 4 °C 储存 7 d 粒径电位稳定。Wang 等^[78]通过马来酸酐预活化冰片, 将其连接到含线粒体靶向分子三苯基膦 CeVO₄ 表面, 制备得到三苯基膦-冰片-钒酸铈纳米递药系统 (triphenylphosphine@borneol@cerium vanadate, TPP@Bor@CeVO₄), 其热稳定性良好。

同时该策略还能主动靶向-促渗的精准协同提供重要保障, 显著提高脑部递送能力。Zhao 等^[77]构建的 BoR-cur/cis-NP 中, 因为 PEG 化系统在中性环境中可维持稳定性, 在鼻腔弱酸性黏液中则通过 PEG 链构象收缩暴露靶向配体, 促进跨黏膜转运^[79]。其 Western blotting 和鼻黏膜免疫荧光染色分析显示, PEG 化组相比其他组, ZO-1 和 occludin 蛋白表达均显著下降。同时引入 R8dGR 靶向肽的策略, 实现系统促渗-靶向的功能协同, 促使人肺腺癌 Calu-3 细胞摄取量提高 2.28 倍, 体内分布实验显示冰片且 R8dGR 靶向修饰的纳米粒脑干肿瘤组织中的荧光染料含量为空白纳米粒的 1.99 倍。另外 Wang 等^[78]开发 TPP@Bor@CeVO₄, 同样通过促渗-靶向的功能协同, 使其体外血脑屏障模型中异硫氰酸荧光素荧光强度较 CeVO₄ 组提升 1.8~2.2 倍, 小鼠脑部 Ce 元素浓度亦达后者的 1.9 倍。

总体而言, 化学偶联策略中冰片通过酯键、酰胺键等共价键稳固锚定于载体表面, 从被动释放的独立成分升级为可主动调控的功能单元, 成为递送系统的核心组成部分。其系统稳定性源于共价键的高键能, 使冰片与载体形成稳固结合。基于键型设

计可实现释放行为精准调控：酯键经酯酶水解快速释放；酰胺键凭借共振结构高稳定适配长效循环；TK 键等功能键响应病灶高活性氧微环境智能释放。载体多为 DSPE-PEG、PLGA-PEG-NHS 等多功能合成载体，表面可修饰实现促渗、靶向、响应等功能协同。安全性方面高度依赖合成工艺，需警惕活化试剂残留引发的免疫反应^[80]。值得注意的是，许多研究选择直接购买预偶联的冰片偶联试剂，如 DSPE-PEG-BO、PLGA-PEG-BO 等进行更直接的构建^[81-89]。该策略因极大减少偶联过程复杂的反应过程，已成为简化合成流程、促进研究可重复性的重

要趋势。

3 生物融合策略

生物融合策略是以天然生物结构（细胞膜、植物外囊泡等）为载体，通过物非共价或共价方式融合冰片的构建策略。根据生物载体的来源与类型，该策略目前可分为细胞膜融合形式和其他融合形式（蛋白或细胞外囊泡等）（图 3）。其中生物载体的天然功能，如红细胞膜酸响应释药，巨噬细胞膜的炎症趋向性及植物细胞外囊泡具备天然的低免疫原性^[90-93]等，赋予系统免疫逃逸、天然靶向性和高生物相容性等特殊功能。

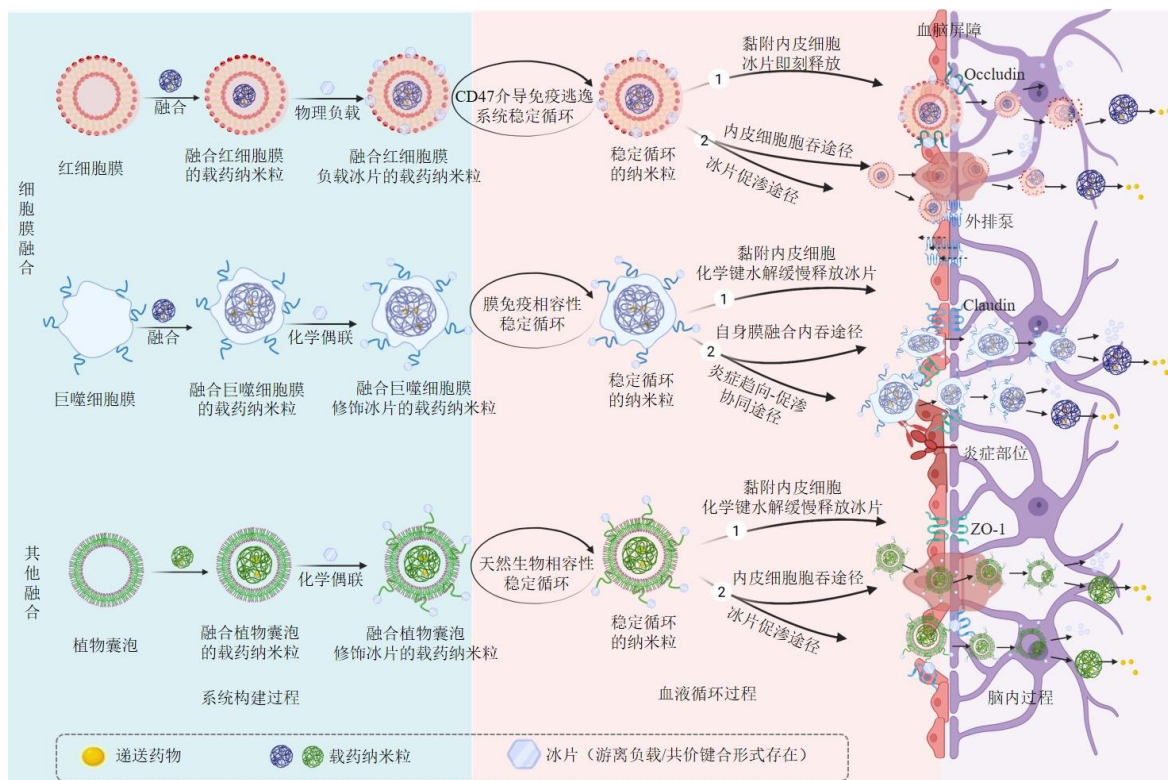


图 3 生物融合构建策略及常见递药系统体内主要递送过程

Fig. 3 Biological fusion construction strategies and main *in vivo* delivery processes of common drug delivery systems

3.1 细胞膜融合

生物膜的稳定性源于其天然的磷脂双分子层结构和膜蛋白的支撑^[94]。Liu 等^[95]构建的冰片功能化巨噬细胞膜包裹的负载白藜芦醇的介孔硒纳米粒（borneol-functionalized macrophage membrane-encapsulated mesoporous selenium nanoparticles loaded with resveratrol, MSe-Res-BMMs）中，冰片通过酰胺键偶联于巨噬细胞膜表面。该系统在生理环境中表现出良好的胶体稳定性，这得益于细胞膜的完整包覆，其表面的 CD47 蛋白及其他黏附信号蛋白可有效减少网状内皮系统的识别与清除^[96-98]。

更重要的是，释放行为的智能性源于生物膜自身的环境敏感性。另外 Xia 等^[99]构建的负载丹参水溶性和脂溶性成分的冰片修饰红细胞膜包被空心聚多巴胺纳米粒中，冰片物理嵌入红细胞膜表面。研究明确指出，红细胞膜在缺血性中风的酸性炎症微环境下会发生膜融合或破裂，确保冰片在病灶部位的精准、按需释放。

Liu 等^[95]制备的 MSe-Res-BMMs，利用巨噬细胞膜介导的炎症趋向性^[93]，同时表面偶联的冰片在局部下调紧密连接蛋白，二者协同，使药物滞留更久且更早富集于损伤部位。细胞摄取荧光定量显

示,该递药系统于小胶质细胞的荧光强度分别是空白纳米粒和不含冰片纳米粒的 3.4 倍和 1.8 倍。且脊髓组织成像发现,MSe-BMMs 的荧光信号强度在损伤部位 3 h 开始增强,12 h 达峰值,比 MSe-MMs 更早富集、滞留时间更长。

3.2 其他融合

Zhang 等^[100]以牛血清白蛋白(bovine serum albumin, BSA)作为天然载体,融合酰胺键偶联策略得到冰片和聚乙二醇双修饰的负载伊曲康唑牛血清白蛋白纳米粒。BSA 刚性的三维结构为药物提供了稳定的结合环境^[102],酰胺键亦确保冰片在循环中不易脱落,使得冰片接枝率达 14.5%。同时,BSA 本身能够通过 gp60 受体介导跨细胞转运^[101],该途径与冰片的促渗作用产生协同,进一步降低跨上皮电阻。因此体外血脑屏障模型中,该递药系统在 12 h 内的药物透过率提高了 1.72 倍,脑内药物分布也增加了约 2 倍^[100]。

另外 Li 等^[102]采用葡萄柚细胞外囊泡(grapefruit extracellular vesicles, GEVs)天然生物载体与酰胺键偶联融合策略,将中药复方注射剂醒脑静制备成冰片修饰的负载醒脑静微乳的葡萄柚细胞外囊泡仿生纳米粒(borneol-modified grapefruit extracellular vesicles loaded with Xingnaojing Microemulsion, Bo-GEVs/XNJM),其中 GEVs 的天然脂质双层结构不仅保护递送药物,也为冰片提供了稳定的锚定位点^[103-104]。因此该纳米粒在 4 ℃ 储存 5 d 粒径电位无显著变化。且释放行为同样具有生物响应性,在模拟病理环境的 pH 6.7 的 PBS 中,6 h 累积释放率达 92.4%,可能源于植物外囊泡膜在特定 pH 中发生变化^[103]。GEVs 良好的生物相容性使 Li 等^[102]构建的 Bo-GEVs/XNJM 对 P-gp 的抑制作用得以增强,脑内荧光信号和 AUC 也显著提升。病理切片染色进一步验证 GEVs 包裹的安全性,最终实现增强渗透、脑部蓄积与减少刺激的多重收益。

总体而言,生物融合策略中冰片通过物理负载或化学偶联与天然生物载体融合,并由功能角色进

一步升级为内源性协同组件。其系统稳定性源于生物载体的天然庇护特性,如红细胞膜表面的 CD47 蛋白可通过“自我标记”机制避免免疫清除。释放行为上无需额外设计响应单元,载体可直接感知病灶区域的酸性、高炎症等微环境信号,通过膜融合或破裂实现冰片的可控与精准释放。载体为天然生物载体,其核心优势在于天然功能属性,无需额外修饰便自带免疫逃逸、炎症靶向、低免疫原性等特性。安全性方面因载体生物同源性高,几乎不会引发机体排斥反应,是长期给药场景的优选策略。

4 构建策略递药系统性能总结及决策原则

4.1 性能特点总结

综合分析,物理负载、化学偶联与生物融合 3 大构建策略在疾病适用范围、给药途径及核心性能特征上呈现出差异化的适配格局。物理负载策略应用最广,覆盖帕金森病、脑卒中等疾病,尤其适合通过鼻脑通路实现缓释递送。化学偶联策略同样适用于多数中枢疾病,其核心优势在于通过不同键型设计实现释放行为的精准调控与多功能协同。生物融合策略则主要用于脊髓损伤、脑卒中等急性或炎症相关疾病,凭借其天然靶向与智能响应特性,在生物相容性要求高的场景中独具优势。为更清晰对比 3 类策略的具体应用适配情况,简要概括见表 1。

4.2 决策原则

有研究对采用物理负载和化学偶联策略构建的递药系统进行对比,体内实验结果均表明化学偶联组的脑内药物含量要高于物理负载组^[105-107]。但 Long 等^[32]采用物理负载策略制备的 BO-BA-LP 透过率高达 87.49%,显著高于未修饰组,亦表现出可观的血脑屏障穿透效率。另外 Teng 等^[54]制备的 EDA-BP TSGs 其药物脑部达峰仅需 30 min。对此,在实际构建冰片介导的脑部递药系统中,不应纠结策略绝对优劣,而是基于“治疗需求-策略匹配-工艺评估”的决策原则(图 4)。

4.2.1 治疗需求 不同脑部疾病对递药系统的核心需求存在本质差异,这是策略选择的逻辑起点。

表 1 三大构建策略的应用适配概括

Table 1 Summary of application adaptability of three major construction strategies

构建策略	疾病	给药方式	性能特征
物理负载策略	帕金森病、阿尔茨海默病、脑胶质瘤、缺血性脑卒中、偏头痛、抑郁症	iv/in/ig	简便安全/可修饰/鼻脑缓释
化学偶联策略	帕金森病、阿尔茨海默病、脑胶质瘤、缺血性脑卒中、抑郁症	iv/in	释放精准/功能协同/键型可调
生物融合策略	脊髓损伤、缺血性脑卒中、脑膜炎	iv	天然靶向/智能响应/生物相容

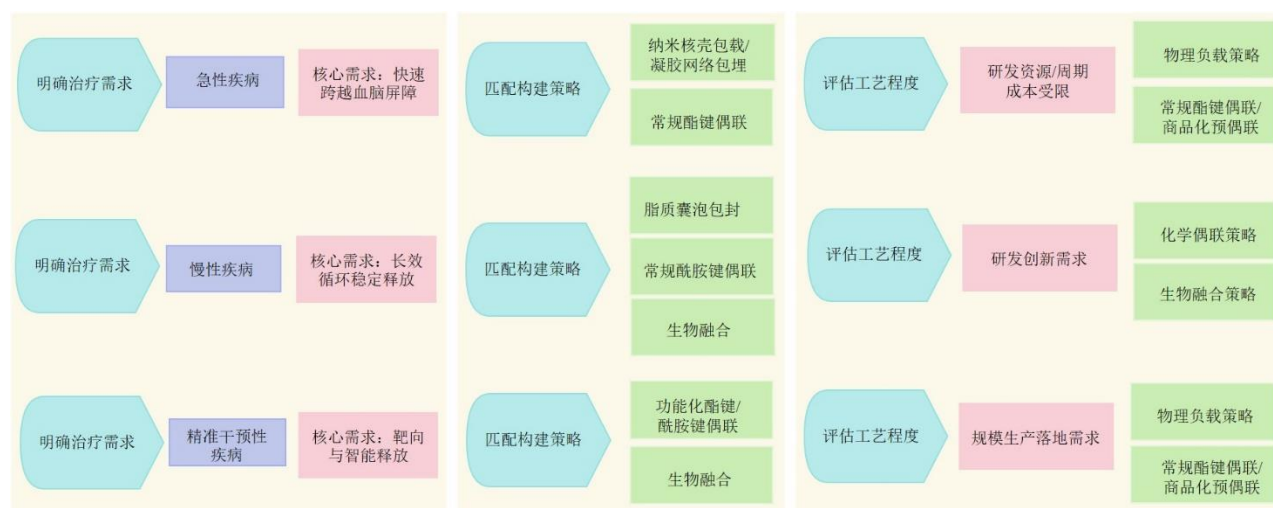


图 4 冰片介导的脑部递药系统构建策略初步决策思路

Fig. 4 Preliminary decision-making framework for construction strategies of borneol-mediated brain drug delivery system

对于急性脑部疾病如脑卒中、偏头痛、创伤性脑损伤，治疗窗口短，要求在数分钟内快速开放血脑屏障并在病灶达到有效浓度，因此系统的核心性能要求是快速跨血脑屏障能力和药物快速释放能力。对于慢性疾病如阿尔茨海默病、帕金森病，需长期反复给药，系统需在体内长时间循环并持续发挥疗效，因此核心性能要求是长效循环稳定性、持续稳定的释放行为及长期使用的生物安全性。对于需要精准干预的疾病如脑胶质瘤、特定缺血灶，病灶位置明确但药物难以富集，要求系统能主动识别病灶并在局部按需释药，因此核心性能要求是主动靶向能力和病灶微环境响应释放能力。

4.2.2 策略匹配

(1) 针对快速跨屏障与释药需求：物理负载中纳米乳/凝胶可通过鼻脑通路快速入脑，如 Shen 等^[25]制备的 VIN-BOR-NE 脑靶向指数达 596.1%，Teng 等^[54]制备的 EDA-BP TSGs 脑部达峰仅 30 min。化学偶联中酯键可酶促快释，如 Sun 等^[64]构建的 MSe-Res/Fc- β -CD/Bor 中，冰片 2 h 释放 87%，15 min 脑区便出现荧光。

(2) 针对长效循环与稳定释放需求：物理负载中脂质体通过冰片嵌入增稳，如 Cai 等^[31]的 TF-RAPA/BO-LIP 在 4 °C 储存 30 d 包封率 >85%。化学偶联中酰胺键共振结构的高稳定，如 Yu 等^[74]构建的 GR_{g1}/GO-PEG-BO 在 30 d 内粒径稳定。生物融合则利用细胞膜上 CD47 蛋白信号实现免疫逃逸，确保递药系统的稳定循环。

(3) 针对主动靶向与微环境响应需求：如化学

偶联中，Wang 等^[67]借助功能键 TK 可响应活性氧释放药物的关键特性，制备的 BA-loaded p(PB)₁₀/(TB)₃₀ NPs 在 H₂O₂ 中 12 h 释放 76.6%。Zhao 等^[77]利用促渗与靶向协同，共修饰构建的 BoR-cur/cis-NP 在脑干肿瘤部位的药物富集提升 1.99 倍。生物融合中的红细胞膜响应释放^[99]，Liu 等^[95]凭借巨噬细胞膜自带的炎症趋向性，使 MSe-BMMs 在 3 h 便富集于损伤部位。

4.2.3 工艺评估 工艺评估需结合不同研发与生产需求场景开展：在研发资源、周期或成本受限的场景下，优先选择工艺成熟的物理负载策略或常规酯键偶联/商品化预偶联方案以实现快速构建与验证；面向研发创新需求时，可拓展探索生物融合策略与化学偶联策略以挖掘技术创新空间；而针对规模化生产落地要求，则需重点考量工艺放大可行性、质量可控性与批次一致性，其中物理负载策略及常规酯键偶联/商品化预偶联方案更易实现产业化转化，生物融合策略因对生物源材料的标准化与质控要求更高，需针对性突破相关难点。

5 结语与展望

冰片作为能够可逆调控血脑屏障通透性的天然“引经”成分，为现代脑部递药系统的增效设计提供了独特工具。本文系统阐释了物理负载、化学偶联与生物融合 3 类构建策略的设计原理与性能特征，揭示了策略与系统性能间的内在关联，并在此基础上提炼出“治疗需求-策略匹配-工艺评估”的理性决策原则，为该类系统的设计与临床转化提供参考。物理负载策略以其制备简便、安全性高的特点，在局

部递送应用中展现出价值；化学偶联策略通过稳定的键合与智能化设计，实现了释放行为的精准控制与功能协同；生物融合策略则利用生物载体的内源性功能，在靶向递送与生物相容性方面独具优势。

今后该领域研究可从以下方向深化：（1）基于中医“辨证论治”理念，开发个体化递药系统。针对不同证型的中枢神经系统疾病，调控冰片的负载量与释放速率，实现“辨证给药”，并结合功能材料学，推动其向诊疗一体化发展。如脘键^[108-109]具备pH响应特性，可适配脑肿瘤、缺血性脑卒中病灶区的酸性微环境，实现冰片的病灶靶向释放；二硫键^[110]可响应细胞内高谷胱甘肽环境，在冰片偶联后实现胞内精准释药；席夫碱键^[111-112]的动态可逆特性，也可用于调控冰片与载体的结合与解离行为。甚至探索更多新型生物膜^[113-114]同源细胞膜（胶质母细胞瘤细胞膜）、中性粒细胞膜等的融合潜力。（2）结合中药“引经报使”理论，如与冰片性质类似的萜类化合物（如薄荷醇等）^[115-119]构建多成分协同促渗的递药系统，或结合复方活性成分，以发挥中药复方多靶点治疗的优势。（3）融合中医药整体观念，着力突破制约临床转化的关键技术瓶颈。不仅关注药物脑内富集量，更重视系统对机体整体生理状态的调节作用。加强不同策略下制剂的长期稳定性、体内过程及规模化生产相关研究，推动高效递药系统从实验室走向临床。总而言之，通过坚持需求导向的理性设计与多学科交叉融合，冰片介导的脑部递药系统有望为攻克中枢神经系统疾病治疗瓶颈提供更富成效的解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Huang Y, Li Y A, Pan H Y, *et al.* Global, regional, and national burden of neurological disorders in 204 countries and territories worldwide [J]. *J Glob Health*, 2023, 13: 04160.
- [2] Qin R X, Xu W, Xu H Y, *et al.* The burden of common neurological disorders in Asia: Insights from the global burden of disease study (1990—2021) [J]. *J Neurol*, 2025, 272(5): 333.
- [3] Wang Y, Liang J J, Fang Y T, *et al.* Burden of common neurologic diseases in Asian countries, 1990—2019: An analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. *Neurology*, 2023, 100(21): e2141-e2154.
- [4] Zhihua G, Saadullah K, Ahmar M R, *et al.* Role of nanomedicine-based therapeutics in the treatment of CNS disorders [J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1283-1283.
- [5] Zhang Y B, Liu M H, Wang Y S, *et al.* Nasal nanotherapeutics for central nervous system disorders: Bridging the translational gap in central nervous system drug delivery [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1003: 177958.
- [6] Kang Y J, Cutler E G, Cho H. Therapeutic nanoplateforms and delivery strategies for neurological disorders [J]. *Nano Convergence*, 2018, 5(1): 35.
- [7] Golshany H, Ni Y, Yu Q, *et al.* Nano-delivery systems for carotenoids: Enhancing bioavailability and therapeutic potential in neurodegenerative diseases [J]. *Food Rev Int*, 2025, 41(7): 2007-2032.
- [8] Zhao Y M, Du L B, Liu Y. Novel nano antioxidant drug delivery systems for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 120: S150.
- [9] 张历元, 李元文, 林欢儿, 等. 中药冰片的商品种类与现代药剂学研究进展 [J]. 世界中医药, 2018, 13(4): 1025-1029.
- [10] 梁妍, 刘丽宁, 刘玥含, 等. 天然冰片的本草考证 [J]. 中药材, 2025, 48(10): 2641-2647.
- [11] 尹东阁, 王开心, 刘曼婷, 等. 《中华人民共和国药典》2020年版收载含冰片、薄荷的中药成方制剂质量标准分析 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 24-31.
- [12] Hu X X, Yan Y, Liu W J, *et al.* Advances and perspectives on pharmacological activities and mechanisms of the monoterpene borneol [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155848.
- [13] 方亮, 陶文康, 程红艳, 等. 中药引药上行的作用机制及其靶向制剂研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(10): 3312-3321.
- [14] Kulkarni M, Sawant N, Kolapkar A, *et al.* Borneol: A promising monoterpene in enhancing drug delivery across various physiological barriers [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, 22(4): 145.
- [15] 黄思琪, 杨皓宇, 孔雨朦, 等. 知识图谱视角下的冰片研究热点与前沿动态可视化分析 [J]. 中草药, 2024, 55(16): 5583-5595.
- [16] 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.
- [17] 刘雪茹, 刘叶, 刘超, 等. 复合纳米载体在微波可控释药方面的研究进展 [J]. 工程科学与技术, 2024, 56(2): 139-150.
- [18] Shi Y L, Zhang Y R, Zhu L L, *et al.* Tailored drug delivery platforms: Stimulus-responsive core-shell structured nanocarriers [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(1): 2301726.
- [19] 王雪磊, 杨剪瑜, 钱洪安, 等. 冰片茶多酚纳米乳对AD模型小鼠A β 、BACE-1表达和认知功能的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2024, 32(2): 76-82.

- [20] 任君刚, 许可. 冰片修饰卡马西平 PLGA 纳米粒的制备及其在 小鼠体内的组织分布 [J]. 中国医药工业杂志, 2023, 54(8): 1224-1232.
- [21] 叶晓莉, 王丛瑶, 何佳, 等. 冰片修饰多柔比星/丹参酮 II_A 磺酸钠双载药纳米粒的制备及其理化性质 [J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 33(1): 23-29.
- [22] Khajuria D K, Vasireddi R, Priyadarshi M K, *et al.* Ionic diffusion and drug release behavior of core-shell-functionalized alginate-chitosan-based hydrogel [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(1): 758-765.
- [23] Paramita V D, Kasapis S. Rate of fatty acid transport in glassy biopolymers: A free volume based predictive approach [J]. *Food Hydrocoll*, 2018, 78: 128-131.
- [24] Tang S N, Wang A P, Yan X J, *et al.* Brain-targeted intranasal delivery of dopamine with borneol and lactoferrin co-modified nanoparticles for treating Parkinson's disease [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 700-707.
- [25] Shen X, Cui Z X, Wei Y D, *et al.* Exploring the potential to enhance drug distribution in the brain subregion via intranasal delivery of nanoemulsion in combination with borneol as a guider [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2023, 18(6): 100778.
- [26] Luo X, Wu H Z, Jiang Z, *et al.* Polylysine-polyglyceryl-10-decanoate derivatives: Enhanced antioxidant properties, stability, and bioaccessibility of resveratrol nanoemulsions [J]. *Food Chem*, 2025, 496: 146564.
- [27] Sarheed O, Dibi M, Ramesh K V R N S, *et al.* Fabrication of alginate-based O/W nanoemulsions for transdermal drug delivery of lidocaine: Influence of the oil phase and surfactant [J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2556.
- [28] Lorenzetti A K P, de Lima V A, da Fonseca C O P, *et al.* Nanoemulsions and microemulsions for intranasal drug delivery: A bibliometric analysis and emerging trends (2004—2024) [J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(9): 1104.
- [29] Elzoghby A O, Abdelmoneem M A, Hassanin I A, *et al.* Lactoferrin, a multi-functional glycoprotein: Active therapeutic, drug nanocarrier & targeting ligand [J]. *Biomaterials*, 2020, 263: 120355.
- [30] 马跃, 邓莉, 李善刚. 纳米粒子在 CRISPR/Cas9 基因治疗中的应用 [J]. 生物工程学报, 2022, 38(6): 2087-2104.
- [31] Apolinário A C, Hauschke L, Nunes J R, *et al.* Lipid nanovesicles for biomedical applications: 'What is in a name'? [J]. *Prog Lipid Res*, 2021, 82: 101096.
- [32] 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.
- [33] Chen T, Zeng M T, Xiong L J, *et al.* Enhancing the antidepressant efficacy of quercetin via brain-targeted lipid nanocarriers: Fabrication, characterization, and evaluation [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 15793-15811.
- [34] Ye X L, Peng X Y, Song Q, *et al.* Borneol-modified tanshinone II_A liposome improves cerebral ischemia reperfusion injury by suppressing NF- κ B and ICAM-1 expression [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2021, 47(4): 609-617.
- [35] 叶晓莉, 吴梅君, 王丛瑶, 等. 冰片修饰的葛根素脂质体的制备及脑组织分布研究 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(5): 632-637.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] Cai S H, Yuan Z W, Chen Y F, *et al.* Transferrin and borneol-enhanced liposomes for targeted rapamycin delivery in TBI [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 4503-4518.
- [39] 陈晨, 王彦阁, 宋亚男, 等. 冰片修饰金丝桃苷脂质体的制备及经鼻给药药动学行为和脑靶向性考察 [J]. 中草药, 2025, 56(6): 1967-1978.
- [40] Zhang Y L, Liu S Y, Wan J Y, *et al.* Preparation, characterization and *in vivo* study of borneol-baicalin-liposomes for treatment of cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Int J Nanomed*, 2020, 15: 5977-5989.
- [41] Ding H, Wang K, He L Q, *et al.* A novel nano material for anti-cerebral ischaemia: Preparation and application of borneol *Angelica* polysaccharide liposomes [J]. *J Liposome Res*, 2023, 33(2): 144-153.
- [42] Tong Z R, Jie X L, Chen Z W, *et al.* Borneol and lactoferrin dual-modified crocetin-loaded nanoliposomes enhance neuroprotection in HT22 cells and brain targeting in mice [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 276: 116674.
- [43] Pereira L, Ferreira F C, Pires F, *et al.* Magnetic-responsive liposomal hydrogel membranes for controlled release of small bioactive molecules: An insight into the release kinetics [J]. *Membranes*, 2023, 13(7): 674.
- [44] Yu S, Li D, Shi A, *et al.* Multidrug-loaded liposomes prevent ischemic stroke through intranasal administration [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 162: 114542.
- [45] Wen Y, Zhang Z X, Cai Z M, *et al.* Ligustrazine-loaded borneol liposome alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2022, 8(11): 4930-4941.
- [46] 周佳欣, 聂伟东. 膜融合技术赋能抗癌药物与靶点互作 [J]. 中国生物工程杂志, 2025, 45(6): 62-69.
- [47] Lv Z Y, Yang Y W, Wang J, *et al.* Optimization of the

- preparation conditions of borneol-modified ginkgolide liposomes by response surface methodology and study of their blood brain barrier permeability [J]. *Molecules*, 2018, 23(2): 303.
- [48] Wang G L, Zhai Z Z, Wang W H, *et al.* Tailored borneol-modified lipid nanoparticles nasal spray for enhanced nose-to-brain delivery to central nervous system diseases [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(34): 23684-23701.
- [49] Kumar N, Gusain R, Pandey S, *et al.* Hydrogel nanocomposite adsorbents and photocatalysts for sustainable water purification [J]. *Adv Mater Interfaces*, 2023, 10(2): 2201375.
- [50] Lau C M L, Jahanmir G, Yu Y, *et al.* Controllable multi-phase protein release from *in-situ* hydrolyzable hydrogel [J]. *J Control Release*, 2021, 335: 75-85.
- [51] Cook M T, Haddow P, Kirton S B, *et al.* Polymers exhibiting lower critical solution temperatures as a route to thermoreversible gelators for healthcare [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, 31(8): 2008123.
- [52] Yu Y W, Zou Y X, Yang M Y, *et al.* Quercetin-loaded zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles through borneol-embedded hyaluronic acid hydrogel for ischemic stroke treatment [J]. *Int J Biol Macromol*, 2026, 340: 149821.
- [53] Wu F C, Huang M J, Zuo X, *et al.* Osthole/borneol thermosensitive gel via intranasal administration enhances intracerebral bioavailability to improve cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1224856.
- [54] Teng C H, Lv W, Chen Y Q, *et al.* Enhanced the treatment of ischemic stroke through intranasal temperature-sensitive hydrogels of edaravone and borneol inclusion complex [J]. *Int J Pharm*, 2024, 651: 123748.
- [55] Lertsuphotvanit N, Sirirak J, Tamdee P, *et al.* Ways to assess and regulate the performance of a bi-mechanism-induced borneol-based *in situ* forming matrix [J]. *Pharmaceutics*, 2023, 15(8): 2053.
- [56] Wu X M, Yuan R X, Xu Y C, *et al.* Functionalized lipid nanoparticles modulate the blood-brain barrier and eliminate α -synuclein to repair dopamine neurons [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(2): 100904.
- [57] Wang M L, Lv Y T, Xu H P, *et al.* Supramolecular cyclodextrin-based reservoir as nasal delivery vehicle for rivastigmine to brain [J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 348: 122881.
- [58] Jia Z, Yuan X Y, Wei J, *et al.* A functionalized octahedral palladium nanozyme as a radical scavenger for ameliorating Alzheimer's disease [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(42): 49602-49613. Bello M G,
- [59] Zhang J W, Chen L H. Cyclodextrin metal-organic framework design principles and functionalization for biomedical application [J]. *Carbohydr Polym*, 2025, 364: 123684.
- [60] Rahme K, Dagher N. Chemistry routes for copolymer synthesis containing PEG for targeting, imaging, and drug delivery purposes [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(7): 327.
- [61] Suk J S, Xu Q G, Kim N, *et al.* PEGylation as a strategy for improving nanoparticle-based drug and gene delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 99: 28-51.
- [62] Hong S H, Larocque K, Jaunky D B, *et al.* Dual disassembly and biological evaluation of enzyme/oxidation-responsive polyester-based nanoparticulates for tumor-targeting delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2018, 172: 608-617.
- [63] Dong H N, Pang L, Cong H L, *et al.* Application and design of esterase-responsive nanoparticles for cancer therapy [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 416-432.
- [64] Sun J, Wei C F, Liu Y N, *et al.* Progressive release of mesoporous nano-selenium delivery system for the multi-channel synergistic treatment of Alzheimer's disease [J]. *Biomaterials*, 2019, 197: 417-431.
- [65] Dong Z Q, Kang Y, Yuan Q J, *et al.* H₂O₂-responsive nanoparticle based on the supramolecular self-assemble of cyclodextrin [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 552.
- [66] Liu B, Thayumanavan S. Mechanistic investigation on oxidative degradation of ROS-responsive thioacetal/thioetal moieties and their implications [J]. *Cell Rep Phys Sci*, 2020, 1(12): 100271.
- [67] Wang Y N, Ma X T, Wang X Y, *et al.* Traditional Chinese medicine borneol-based polymeric micelles intracerebral drug delivery system for precisely pathogenesis-adaptive treatment of ischemic stroke [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(9): 2410889.
- [68] Ma X T, Zhang X, Wang Y N, *et al.* Dynamic ROS-responsive hyperbranched polymer-based neuroprotective drug delivery system for pathogenesis-adaptive sequential therapy of cerebral ischemic stroke [J]. *Biomaterials*, 2026, 326: 123683.
- [69] 王誉晓, 王新鸿, 王丽梅, 等. 催化酰胺类药物水解代谢酶的研究进展 [J]. 中国药科大学学报, 2025, 56(2): 244-251.
- [70] 吴小伟, 王江, 柳红. 先导化合物结构优化策略 (六): 改善化合物血浆稳定性 [J]. 药科学报, 2018, 53(2): 192-201.
- [71] Vrettos E I, Karamelas T, Sayyad N, *et al.* Development of programmable gemcitabine-GnRH pro-drugs bearing linker controllable "click" oxime bond tethers and preclinical evaluation against prostate cancer [J]. *Eur J*

- Med Chem*, 2021, 211: 113018.
- [72] Song Y J, Huang Q, Pu Q, *et al.* Gastrodin liposomes block crosstalk between astrocytes and glioma cells via downregulating Cx43 to improve anti glioblastoma efficacy of temozolomide [J]. *Bioconjugate Chem*, 2024, 35(9): 1380-1390.
- [73] 李晶晶. 冰片和叶酸共修饰的阿霉素聚酰胺-胺复合物在动物体内的研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2019, 36(23): 2923-2929.
- [74] Yu S M, Wang X Y, Lv L L, *et al.* Borneol-modified PEGylated graphene oxide as a nanocarrier for brain-targeted delivery of ginsenoside Rg₁ against depression [J]. *Int J Pharm*, 2023, 643: 123284.
- [75] Pulukuri A J, Burt A J, Opp L K, *et al.* Acquired drug resistance enhances imidazoquinoline efflux by P-glycoprotein [J]. *Pharmaceuticals*, 2021, 14(12): 1292.
- [76] Yang R, Chen Z X, Xie F D, *et al.* (+/-)-Borneol reverses mitoxantrone resistance against P-glycoprotein [J]. *J Chem Inf Model*, 2021, 61(1): 252-262.
- [77] Zhao X, Ni S T, Song Y J, *et al.* Intranasal delivery of borneol/R8dGR peptide modified PLGA nanoparticles co-loaded with curcumin and cisplatin alleviate hypoxia in pediatric brainstem glioma which improves the synergistic therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 362: 121-137.
- [78] Wang L Q, Cai Q Y, Yang Y L, *et al.* Multi-enzyme active CeVO₄ nanocubes targetedly reverse apoptosis in AD neurons: Dual pathway mechanism of mitochondrial homeostasis reconstruction and oxidative stress regulation [J]. *Chem Eng J*, 2025, 523: 168781.
- [79] Dali P, Shende P. Self-assembled lipid polymer hybrid nanoparticles using combinational drugs for migraine via intranasal route [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2022, 24(1): 20.
- [80] Zhang Y J, Zhang N, Song H, *et al.* Design, characterization and comparison of transdermal delivery of colchicine via borneol-chemically-modified and borneol-physically-modified ethosome [J]. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 70-77.
- [81] 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.
- [82] 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.
- [83] Liu Y, Cai J Y, Liu Y, *et al.* Borneol-modified docetaxel plus tetrandrine micelles for treatment of drug-resistant brain glioma [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2024, 50(2): 135-149.
- [84] 赵霄, 余双文, 杜俊锋, 等. 冰片/RGD 双修饰多烯紫杉醇纳米粒经鼻给药抗脑胶质瘤作用研究 [J]. *药理学学报*, 2021, 56(12): 3233-3242.
- [85] 安娜. 冰片修饰载紫杉醇纳米结构脂质载体的构建及抗脑胶质瘤作用初步研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [86] Li F R, Yu Y, Du Y M, *et al.* Borneol-modified schisandrin B micelles cross the blood-brain barrier to treat Alzheimer's disease in aged mice [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(3): 593-607.
- [87] Yu J J, Ma D J, Li S T, *et al.* Construction of ROS-responsive cascade-targeted liposomes and investigation of their anti-AD effects [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 163: 115234.
- [88] 刘洋, 司佳奇, 蔡佳雨, 等. 冰片修饰多烯紫杉醇/粉防己碱胶束处方优选及体外抗肿瘤作用 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(7): 40-44.
- [89] 李泮芮, 刘洋, 司佳奇, 等. 冰片修饰五味子乙素胶束处方优选及体外对 bEnd.3 细胞靶向性评价研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(2): 245-249.
- [90] 陈宁, 韩丽飞, 胡浩霖, 等. 细胞膜包覆的纳米药物在肿瘤治疗中的研究进展 [J]. *药理学学报*, 2025, 60(7): 2132-2141.
- [91] Wang C F, Wu S Z. Research update on cell membrane camouflaged nanoparticles for cancer therapy [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 944518.
- [92] 刘怡君, 王红娟, 张靖彬, 等. 植物细胞外囊泡作为药物载体的研究进展 [J]. *药理学学报*, 2025, 60(3): 721-730.
- [93] Zhao B, Lin H J, Jiang X C, *et al.* Exosome-like nanoparticles derived from fruits, vegetables, and herbs: Innovative strategies of therapeutic and drug delivery [J]. *Theranostics*, 2024, 14(12): 4598-4621.
- [94] MuhammedNazaar S, Yao J Q, Necelis M R, *et al.* The lipid bilayer strengthens the cooperative network of membrane proteins [J]. *Sci Adv*, 2025, 11(27): ead9568.
- [95] Liu X B, Du J Q, Sun J P, *et al.* Borneol-functionalized macrophage membrane-encapsulated mesoporous selenium nanoparticles loaded with resveratrol for the treatment of spinal cord injury [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(46): 63170-63185.
- [96] Yu P C, Yue C X, Dong W Z, *et al.* Cancer immunotherapy via disruption of integrin $\alpha\beta3$ and CD47 costabilization on cancer cell surface [J]. *Adv Sci*, 2026, 13(2): e01602.
- [97] Yousefi-Hashemabad M J, Kamroo A, Rezvanimehr A, *et al.* CD47/SIRP α immune checkpoint modulation: A synergistic strategy for next-generation CAR therapies [J]. *Mol Cancer Ther*, 2026, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-25-0531.
- [98] Li T, Jia X, Yu M L. Construction of fibromodulin and

- borneol-clacked phosphorus dendrimer nanoparticles to reduce inflammation and oxidative stress in BBB to nursing care and ischemic stroke therapy [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(11): 16003-16018.
- [99] Xia C J, Hu C H, Xu R, *et al.* An efficient brain delivery system co-loaded with multiple components of *Salvia miltiorrhiza* for synergistic treatment of ischemic stroke [J]. *Mater Today Bio*, 2025, 34: 102102.
- [100] 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.
- [101] Kalantarian S M, Wang Z Q, Richter-Bisson Z W, *et al.* Aggregation, stabilization, and binding between bovine serum albumin and gold nanoparticles of varying sizes [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2025, 726: 137914.
- [102] Li N J, Zhu A R, Chen W J, *et al.* Nasal administration of Xingnaojing biomimetic nanoparticles for the treatment of ischemic stroke [J]. *Int J Pharm*, 2024, 666: 124830.
- [103] Kilasoniya A, Garaeva L, Spitsyna A, *et al.* Plant-derived vesicles as carries of exogenous functional biomolecules [J]. *Ann Nutr Metab*, 2022, 78: 59-59.
- [104] Savcı Y, Kırbaş O K, Bozkurt B T, *et al.* Grapefruit-derived extracellular vesicles as a promising cell-free therapeutic tool for wound healing [J]. *Food Funct*, 2021, 12(11): 5144-5156.
- [105] Song H, Wei M, Zhang N, *et al.* Enhanced permeability of blood-brain barrier and targeting function of brain via borneol-modified chemically solid lipid nanoparticle [J]. *Int J Nanomed*, 2018, 13: 1869-1879.
- [106] Wang L P, Zhao X, Du J F, *et al.* Improved brain delivery of pueraria flavones via intranasal administration of borneol-modified solid lipid nanoparticles [J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(16): 2105-2119.
- [107] Wang L T, Xu L, Du J F, *et al.* Nose-to-brain delivery of borneol modified tanshinone II_A nanoparticles in prevention of cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 1363-1375.
- [108] Frejková M, Běhalová K, Rubanová D, *et al.* Polymer nanotherapeutics with the controlled release of acetylsalicylic acid and its derivatives inhibiting cyclooxygenase isoforms and reducing the production of pro-inflammatory mediators [J]. *Int J Pharm*, 2024, 665: 124742.
- [109] Yan T S, Zhu S Y, Hui W X, *et al.* Chitosan based pH-responsive polymeric prodrug vector for enhanced tumor targeted co-delivery of doxorubicin and siRNA [J]. *Carbohydr Polym*, 2020, 250: 116781.
- [110] Zeng H H, Li M, Wang Z R, *et al.* Disulfide bond-based oxidation-responsive triptolide-loaded nanodrug for inflammation-targeted treatment of collagen-induced arthritis [J]. *Appl Mater Today*, 2024, 40: 102350.
- [111] Li H, Zhao Y Y, Jia Y, *et al.* pH-Responsive dopamine-based nanoparticles assembled via Schiff base bonds for synergistic anticancer therapy [J]. *Chem Commun*, 2020, 56(87): 13347-13350.
- [112] Cai L, Zhu P, Huan F, *et al.* Toxicity-attenuated mesoporous silica Schiff-base bonded anticancer drug complexes for chemotherapy of drug resistant cancer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 205: 111839.
- [113] Jin A H, Wang N Y, Liu Y H, *et al.* Endogenic transferrin-targeted cell membrane-coated biomimetic lipocomplexes for efficient targeting and enhanced antitumor efficacy in orthotopic glioblastoma [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2026, 16(1): 574-595.
- [114] Ma J J, Pei H X, Wang F H, *et al.* Neutrophil membrane-coated nanoparticles for targeted therapy [J]. *Discov Nano*, 2025, 20(1): 234.
- [115] Liu W Y, Yu Y, Zang J, *et al.* Menthol-modified quercetin liposomes with brain-targeting function for the treatment of senescent Alzheimer's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2024, 15(11): 2283-2295.
- [116] Cai J Y, Liu Y, Zhang L, *et al.* Menthol-modified paclitaxel multifunctional cationic liposomes cross the blood-brain barrier and target glioma stem cells for treatment of glioblastoma [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2024, 93: 105387.
- [117] 高彩芳, 朱颖, 夏加璇, 等. 冰片和薄荷醇在促进纳米制剂跨越生理屏障中的应用 [J]. 中草药, 2018, 49(12): 2763-2768.
- [118] 黄小英, 龚梦雅, 杨建波, 等. 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 [J]. 中草药, 2025, 56(13): 4875-4889.
- [119] 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.

[责任编辑 赵慧亮]