

范容晖,阳志强,李勃深,等. 中药纳米技术靶向治疗脑部疾病研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(6): 128-140.
Fan RH, Yang ZQ, Li BS, et al. Research progress of targeted treatment of brain diseases with Chinese medicine nanotechnology [J].
Chin J Comp Med, 2023, 33(6): 128-140.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.06.018

中药纳米技术靶向治疗脑部疾病研究进展

范容晖^{1,2,3}, 阳志强^{2,3,5}, 李勃深^{1,2,3}, 张宇轩^{1,2,3}, 李晓琳^{1,2,3}, 李茂星^{1,2,3,4,5,6*}

(1.甘肃中医药大学药学院,兰州 730000;2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院临床药学科,兰州 730050;
3.甘肃省高原药行业技术中心,兰州 730050;4.兰州大学药学院,兰州 730000;
5.西北民族大学化工学院,兰州 730030;6.军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所,北京 100850)

【摘要】 脑部疾病在临床上较为常见,危害着人类的生命健康。血脑屏障的存在能够防止血液中的有害物质进入大脑,维持大脑的稳态环境,但同时也阻止药物进入大脑发挥药效。纳米技术具有组织靶向的优点,中药活性物质治疗脑部疾病具有良好的效果,纳米技术与中药活性物质结合治疗脑部疾病可增强靶向性。

【关键词】 血脑屏障;药物递送;纳米粒;中药制剂;靶向技术

【中图分类号】 R-33 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-7856 (2023) 06-0128-13

Research progress of targeted treatment of brain diseases with Chinese medicine nanotechnology

FAN Ronghui^{1,2,3}, YANG Zhiqiang^{2,3,5}, LI Boshen^{1,2,3}, ZHANG Yuxuan^{1,2,3}, LI Xiaolin^{1,2,3}, LI Maoxing^{1,2,3,4,5,6*}

(1. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China. 2. Department of Clinical Pharmacy, the 940th Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730050. 3. Gansu Plateau Pharmaceutical Technology Center, Lanzhou 730050. 4. College of Pharmacy, Lanzhou University, Lanzhou 730000. 5. Institute of Chemical Technology, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030. 6. Institute of Radiation Medicine Sciences, Academy of Military Medical, Academy of Military Sciences, Beijing 100850)

【Abstract】 Brain diseases are common in clinical practice. The blood-brain barrier prevents harmful substances from entering the brain and maintains homeostasis, but it also prevents drugs from entering the brain to exert effects. Nanotechnology has the advantage of tissue targeting. Active substances in Chinese traditional medicine have a good treatment effect on brain diseases. The combination of nanotechnology and active substances in Chinese traditional medicine for the treatment of brain diseases enhances targeting.

【Keywords】 blood-brain barrier; drug delivery; Nanoparticle; Chinese medicine; targeting technology

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest;targeting technology

脑卒中、高原脑水肿、脑胶质瘤、阿尔茨海默病、帕金森综合征等脑部疾病危害人类生命安全。且由于血脑屏障的存在使药物难以进入脑部发挥药效,使得治疗脑部疾病成为医学难题。现今运用

【基金项目】后勤科研项目(CLB21J036);拔尖培育项目(2021yxky001);青年培育项目(2021yxky060);应急医学科研项目(20yjk018);
甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY2020-41);甘肃省中医药管理局科研项目(GZK-2019-36)。
【作者简介】范容晖(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:中药药理与毒理学研究。E-mail:fanronghui@petalmail.com
【通信作者】李茂星(1972—),男,博士,主任药师,博士生导师,研究方向:天然药物化学。E-mail:limaox2020@aliyun.com

卡莫司汀、替莫唑胺治疗脑胶质瘤,左旋多巴治疗帕金森综合征,但西药治疗脑部疾病多具有低选择性和一定毒副作用。现代药理学发现,一些中药活性物质如当归多糖、长春新碱、厚朴酚、雷公藤红素和大黄素具有抗肿瘤的作用,可用于治疗脑胶质瘤^[1-3];缬草烯酸具有神经保护作用,可用于治疗阿尔茨海默病;白藜芦醇具有抗氧化作用,可用于治疗帕金森综合征,且中药活性物质具有安全性高的优点。但同时部分中药活性成分具有溶解性差,靶向性不足,难以吸收的缺点,因此可进行纳米剂型改造弥补这一缺点。如姜黄素脂溶性强,在水中难以溶解,但通过纳米技术进行剂型改造,变成姜黄素纳米乳后能显著改善溶解度,增加药物在体内的摄取^[4];丹皮酚为水不溶性中药活性成分且生物利用度低,通过 PLGA 包载变为丹皮酚 PLGA 纳米粒后能提高溶解性,增加体内循环时间,实现被动靶向^[5];甘草酸为酸性三萜皂苷类化合物在体内碱性环境下甘草酸成盐(变为离子态)从而降低溶解性,当进行纳米剂型改造变为甘草酸脂质体后可显著提高溶解性和靶向性^[6]。

纳米靶向技术介导的药物递送,可以靶向结合目标组织上的受体,同时以可控的方式释放药物。进一步研究发现,通过动物成像和同位素示踪技术帮助,纳米技术修饰的中药活性成分在体内的药代动力学发生改变,且能够有效富集在目标组织^[7-10]。

纳米靶向技术修饰的药物相较于传统药物,可增加药物的生物利用度,减少药物毒性,增加药物溶解度,药物更容易被机体吸收^[11-12],增强治疗作用^[13-14],并可将药物靶向性地运输至目标组织或器官。中药活性物质与纳米技术结合能有效提高药物透过血脑屏障的效率,进而提高药物在脑组织的浓度,发挥药效。

1 血脑屏障

1.1 血脑屏障的生理结构

血脑屏障(blood brain barrier, BBB)在 1919 年首次被德国 Edwin Goldman 提出^[15],他假设血与大脑之间有某种屏障,并且屏障阻止了血液中的物质进入大脑,血脑屏障由六种成分组成,分别是周皮细胞、星形胶质细胞、神经元、基膜、连接复合体和紧密连接(tight junction, TJ)。血脑屏障的生理功能是阻止血液中有有害物质进入大脑,维持大脑的稳态环境。

1.2 纳米药物透过血脑屏障的方式

药物顺利透过血脑屏障,进入大脑才可以起到治疗效果。然而大多数大分子物质都不能透过血脑屏障。药物透过血脑屏障的方式主要分为饱和转运和不饱和转运^[16],见图 1。

1.2.1 不饱和转运

不饱和转运包括被动扩散和特殊区域的药物

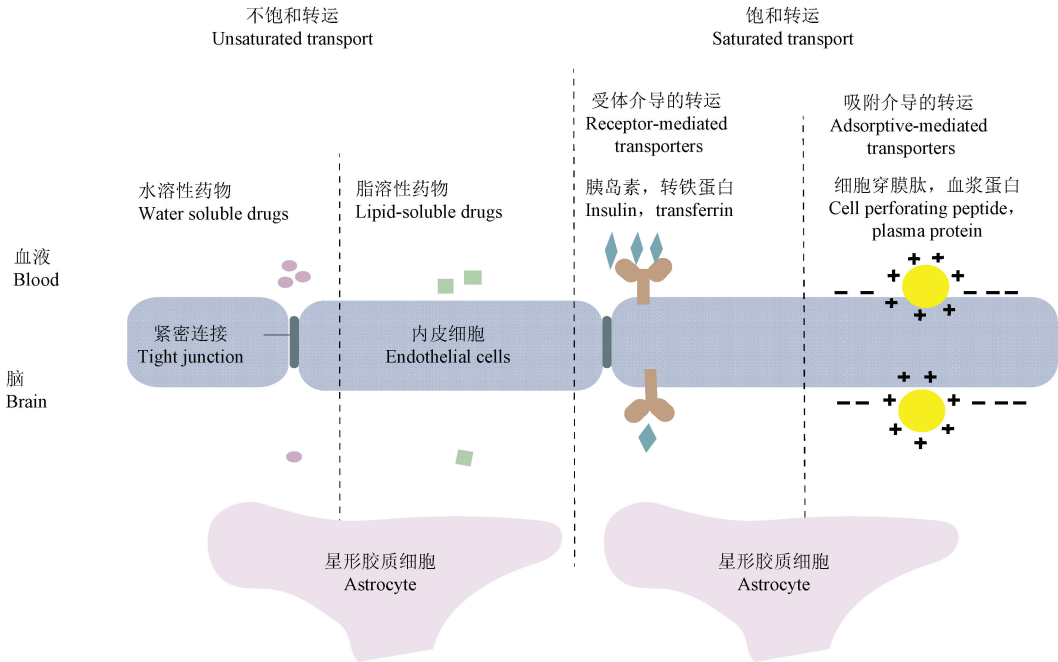


图 1 药物透过血脑屏障方式

Figure 1 Way drugs cross the blood-brain barrier

转运。被动扩散是指脂溶性药物可以通过溶膜扩散,透过内皮细胞进入大脑。例如脂溶性小分子CO₂通过被动扩散的方式透过血脑屏障^[17]。特殊区域的药物转运是指水溶性药物由脑毛细血管内皮细胞上 1.4~1.8 nm 的孔径进入大脑,直径<1.8 nm 的水溶性小分子药物可以从浓度高的一侧顺浓度梯度,透过孔径转运到另一侧,不消耗 ATP。

1.2.2 饱和转运

饱和转运需要载体与酶的参与,且需消耗 ATP。饱和转运主要包括受体介导转运系统和吸附介导转运系统。①受体介导转运系统(receptor-mediated transporters, RMT):血脑屏障上具有特异性识别的受体,如低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor-related protein)、转铁蛋白受体(transferrin receptor, tf)、N-乙酰胆碱受体(N-acetylcholine receptor)、胰岛素受体和缓激肽受体B₂。这些受体能与对应的配体特异性结合,从而实现跨膜转运。例如 Sun 等^[18]制备聚山梨酯-80 包裹的聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒透过血脑屏障的原理是表面活性剂聚山梨酯-80(Polysorbate-80)吸附载脂蛋白从而与血脑屏障上载脂蛋白受体紧密结合,通过上皮细胞的胞吞作用透过血脑屏障。②吸附介导转运系统(adsorptive-mediated transporters, AMT):阳离子药物能够与脑部微脉管带负电的细胞进行结合,通过胞吞作用进入大脑^[19]。例如带正

电荷的细胞穿膜肽能通过吸附介导的内吞途径实现跨膜转运。孟缘^[20]制备的重组腺相关病毒与细胞穿膜肽复合物能穿过血脑屏障。Lu 等^[21]制备的阳离子化牛血清白蛋白纳米粒与未阳离子化的纳米粒相比透过血脑屏障的能力提高 8 倍。

2 脑靶向中药纳米技术分类

脑靶向中药纳米技术可分为聚合物纳米粒、脂质载体、纳米乳、蛋白纳米粒和中药自身纳米化,具体分类如图 2 所示。

2.1 脂质载体

脂质载体具有良好的生物相容性,生物可降解性和低毒性,并且能与亲水或亲脂的药物结合。因为其小粒径和脂溶性,所以能通过血脑屏障,因此脂质载体具有良好的临床转化前景。脂质纳米粒包括脂质体、固体脂质体纳米粒和纳米结构脂质载体。

2.1.1 脂质体

脂质体(liposome, Lip)具有球状囊泡结构,通常具有一层或多层脂质分子。脂质体内部形成一个水室,外部形成相对不渗透的亲脂性外壳。脂质体作为纳米材料一般为天然脂质卵磷脂或人工脂质三酰甘油。因此载药之后,拥有很好的生物相容性,能够透过生物膜且具有很好的靶向性。

脂质体通过血脑屏障的途径主要有 3 条:(1)

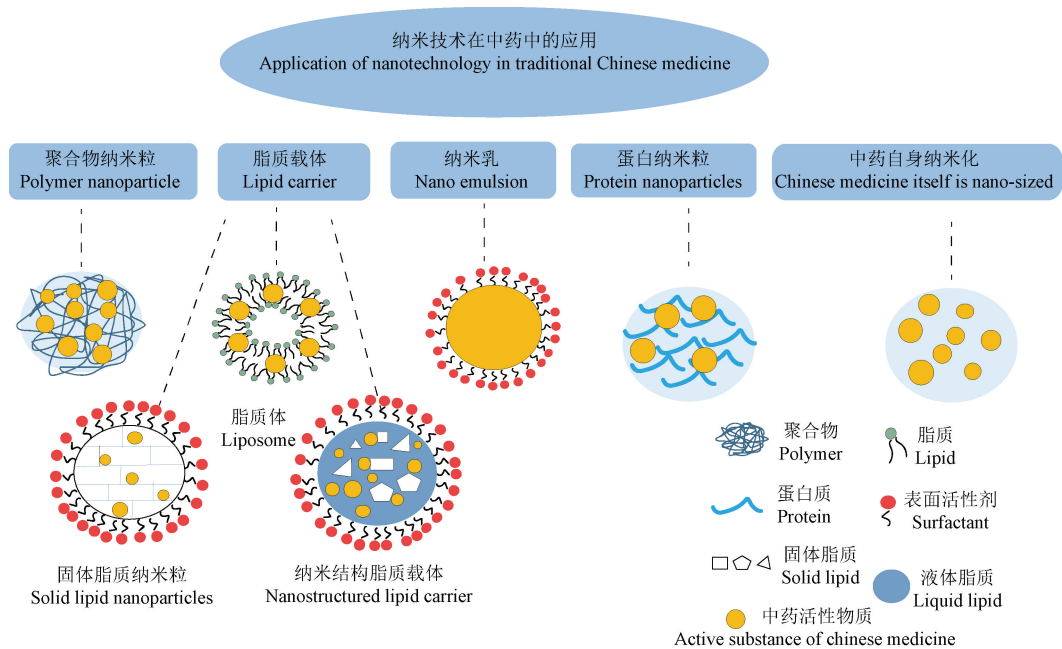


图 2 脑靶向纳米技术分类

Figure 2 Classification of brain-targeted nanotechnology

吸附介导的转运:内皮细胞的细胞膜带负电荷而脂质体带正电荷,因此脂质体能够与内皮细胞细胞膜作用通过吸附介导的转运进入大脑;(2)受体介导的转运:有大量受体在内皮细胞表面,脂质体可以与特殊的配体如抗体、肽、和转铁蛋白结合通过受体介导的胞吞通过血脑屏障;(3)通过外力破坏血脑屏障:外力可以导致短暂的血脑屏障破坏,使药物直接进入中枢神经系统。

肖亚若^[22]采用膜分散法制备狂犬病毒糖蛋白(rabies-derived peptide, RDP)修饰的姜黄素脂质体。通过体外建立 U87 裸鼠原位脑胶质瘤动物模型,给药后发现姜黄素脂质体组中位生存期为 30 d,相比生理盐水组的 22 d 延长 36%,证明姜黄素脂质体有良好的抗肿瘤活性。小鼠尾静脉给药后,通过活体荧光成像发现,姜黄素脂质体组与未修饰的姜黄素相比,可以大量入脑并通过增加渗透滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)富集于胶质瘤部位。脑组织 HE 染色结果表明姜黄素脂质体组能降低脑肿瘤恶性程度。RDP 与内皮细胞上的受体结合能促进姜黄素入脑。

喜树碱具有广谱抗肿瘤效果,姜黄素能下调鼠胶质瘤细胞(rat glioma cell, C6)中程序性死亡 1 配体(programmed death-ligand1, PD-L1)的表达,然而两种中药有效成分均不能通过血脑屏障。因此, Wang 等^[23]制备了色胺修饰包载喜树碱和姜黄素两种有效成分的脂质体纳米粒。通过 MTT 实验发现,脂质体纳米粒与未修饰的喜树碱相比可显著限制 C6 细胞增殖。喜树碱能抑制肿瘤细胞的增殖,与姜黄素的联合运用能防止 T 细胞失活且增强化学免疫治疗效果。色胺与姜黄素通过干扰吲哚胺 2,3 双加氧酶通路减少 T 细胞介导的免疫抑制,从而产生抗肿瘤作用。上述实验结果表明脂质体纳米粒能递送药物入脑发挥抗胶质瘤效果。

肖瑶^[24]制备麦胚凝集素修饰的长春花碱脂质体。通过体内体外实验发现,长春花碱脂质体相比于游离药物能够显著抑制脑胶质瘤细胞增殖,延长荷瘤小鼠存活时间,麦胚凝集素与血脑屏障上受体结合进入大脑,从而增加药物在脑部的浓度,增加脑靶向性。

Ni 等^[25]制备表面趋化受体 4 肽(chemokine receptor 4 peptide, CXCR4)修饰的蛇床子素脂质体。通过体内和体外实验发现,蛇床子素脂质体相比于游离药物能够改善 A β 沉积引起的免疫炎症级联反

应和氧化应激,具有显著的神经保护作用。CXCR4 肽可与受体结合使蛇床子素脂质体透过血脑屏障。

赵孟楠^[26]制备狂犬病毒糖蛋白修饰的胡椒碱脂质体。通过体内实验发现,胡椒碱脂质体相比原研药能缩小 SD 大鼠的脑缺血体积,表现出良好的治疗作用。通过组织分布实验发现,脑部胡椒碱脂质体含量远高于其他器官,表明胡椒碱脂质体具有良好的脑靶向作用。

2.1.2 固体脂质体纳米粒

固体脂质体纳米粒(solid lipid nanoparticle, SLN)自身具有一定脑靶向性,由可降解的固态天然类脂或合成类脂(卵磷脂、脂肪酸、三酰甘油)组成。固体脂质体纳米粒具有可控释性,低毒性,良好生物相容性,且能提高药物的稳定性^[27]。

Song 等^[28]运用双乳液溶剂蒸发法制备了二油酰磷脂酰乙醇胺修饰的冰片脂质体纳米粒。小鼠静脉给药后,冰片固体脂质体纳米粒的脑组织荧光强度是普通纳米粒的 6 倍,表明冰片脂质体纳米粒能够有效穿越血脑屏障进入脑组织。其透过血脑屏障的机制是冰片松弛血脑屏障中的紧密连接。

魏曼^[29]采用复乳溶剂挥发法制备 PEG 修饰的冰片固体脂质体纳米粒。小鼠尾静脉注射给药后,冰片固体脂质体纳米粒的跨膜表观渗透系数 $P_{app, max}$ 是普通脂质体纳米粒 1.85 倍。冰片固体脂质体纳米粒组 4 h 后体内仍具有强荧光。表明冰片固体脂质体纳米粒能促进药物的脑内转运和延长体内循环时间,从而增强其脑靶向性。

Liu 等^[30]制备 PEG 修饰的灯盏花素固体脂质体纳米粒。通过体内体外实验发现,灯盏花素固体脂质体纳米粒能延长血浆中药物半衰期,增加药物在脑内平均滞留时间。透过血脑屏障的机制为 PEG 能够抑制 P-gp 外排蛋白活性,从而使药物更多地滞留在脑内,不会被 P-gp 外排蛋白排出。

Liu 等^[31]采用乳化蒸发-低温固化法制备 OX26 抗体修饰的黄芩苷聚乙二醇化阳离子固体脂质体纳米粒。通过体内体外实验发现,黄芩苷固体脂质体纳米粒相比于游离药物在脑脊液中有更高的 AUC、 T_{max} 、 C_{max} 和生物利用度。生物利用度的提高与带正电的固体脂质体粒子有关,因为细胞膜的组成带负电,便于吸附。透过血脑屏障的机制为 OX26 抗体能与内皮细胞上的转铁蛋白结合从而实现药物的跨膜转运。

Wang 等^[32]制备冰片修饰的葛根黄酮固体脂质

纳米粒。通过大鼠鼻腔给药发现葛根黄酮固体脂质纳米粒的脑内 AUC 和 C_{max} 分别是未修饰药物的 7.31 和 7.29 倍,表明固体脂质体纳米粒促进葛根黄酮进入脑部。

2.1.3 纳米结构脂质载体

纳米结构脂质载体(nanostructured lipid carries, NLC)为改善固体脂质体纳米粒的不足应运而生。固体脂质体纳米粒的晶型容易从 α 型转为 β 型,且固体脂质体纳米粒的脂质核在结晶化之后没有足够空间容纳药物,从而导致生物活性成分泄漏,载药量下降,稳定性降低。Müller 等^[33]提出改造脂质核,增加脂质核内部自由空间,从而能够容纳更多药物。具体改造方法是液体脂质与固体脂质混合增加结晶缺陷,以及使用不同链长的脂质,从而提高载药量增加核内药物稳定性。纳米结构脂质体与固体脂质体纳米粒相比,平均粒径在 100 nm 左右,载药能力提升,药物在长期存储中具有较好的稳定性。

李厚丽等^[34]采用乳化蒸发-低温固化法制备冰片和 PEG 双修饰的丹参酮 IIA 纳米结构脂质载体。通过体外释放实验,发现丹参酮 IIA 体外 96 h 内累积释放率为 48.13%,表明药物经过 PEG 修饰后具有明显的缓释效果,可延缓脂解增加长循环效应,利于丹参酮 IIA 进入大脑。

李亚南等^[35]制备 PEG 修饰的鱼藤酮纳米结构脂质体。鱼藤酮纳米结构脂质体与未修饰的鱼藤酮溶液相比, T_{max} 提高 2 倍, AUC 提高 42.03 倍。鱼藤酮纳米结构脂质体在脑组织(黑质、纹状体)中的分布明显升高,在外周组织中的分布减少,表明纳米结构脂质体能够促进鱼藤酮进入大脑。

Han 等^[36]制备白藜芦醇(resveratrol, RSV)纳米结构脂质载体。通过将白藜芦醇与红细胞膜包被的纳米结构脂质载体结合,同时狂犬病毒糖蛋白(rabies virus glycoprotein, RVG29)和三苯基磷酸阳离子(triphenylphosphine cation, TPP)作为配体附着在该载体上。在体内实验中,尾静脉给药 5 mg/kg 的白藜芦醇纳米结构脂质载体后进行眼眶取血,运用 LC-MS 测定药物浓度,发现白藜芦醇纳米结构脂质载体具有较好稳定性并能够缓慢持续释放药物。阿尔茨海默病 SD 鼠的记忆障碍得到显著改善,表明在 RVG29 和 TPP 的协同作用下,白藜芦醇纳米结构脂质载体不仅可以穿过血脑屏障,还可以靶向神经元细胞,在脑内发挥神经保护作用。在体外实

验中,培养 BBB/HT22 细胞制备血脑屏障模型,通过流式细胞计观察荧光信号后发现搭载香豆素-6 的白藜芦醇纳米结构脂质载体能够通过血脑屏障被 BBB/HT22 细胞摄取。结果表明双修饰的白藜芦醇纳米结构脂质载体能够通过血脑屏障,并通过减轻线粒体氧化应激缓解阿尔茨海默病症状。

2.2 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒(polymeric nanoparticles)是一种 1~1000 nm 范围内的颗粒,可以将药物包裹在聚合物核心或将药物吸附在表面。聚合物纳米粒具有稳定、易于制备、控制药物缓释、保护药物不受环境影响、提高其生物利用度和治疗指数的优点,被广泛应用于临床^[37]。

2.2.1 PBCA

聚氰基丙烯酸正丁酯(polybutylcyanoacrylat, PBCA)纳米粒是第一个能够透过血脑屏障递送药物的聚合物纳米粒^[38]。Zhao 等^[39]用阴离子聚合法制备聚山梨醇酯-80 修饰的葛根素 PBCA 纳米粒,小鼠静脉给药后,葛根素 PBCA 纳米粒与未经修饰药物相比,脑部 AUC 提高 2.27 倍,平均滞留时间提高 19 倍。表明 PBCA 纳米粒能够帮助葛根素通过血脑屏障。表面活性剂聚山梨酯-80 修饰的 PBCA 纳米粒能够快速被人脑内皮细胞吸收,吸收效率是传统纳米粒的 20 倍。这是因为聚山梨酯-80 能够吸附血浆中的载脂蛋白 E,被包裹聚山梨酯-80 的 PBCA 纳米粒被识别为极低密度脂蛋白,因此脑内皮细胞上的极低密度脂蛋白受体与包裹聚山梨酯-80 的 PBCA 纳米粒结合,通过受体介导的胞吞作用进入大脑。

2.2.2 PLGA/PLA

聚乳酸-羟基乙酸共聚物(poly lactic-co-glycolic acid, PLGA)/聚乳酸(poly lactic acid, PLA)纳米粒能通过克雷布循环(Kreb's cycle)可转化为乳酸和羟基乙酸,最终在人体内降解为水和二氧化碳^[40],具有较高安全性,已被美国药监局(FDA)认证为可供医疗使用的制剂材料^[41]。PLGA/PLA 纳米粒具有低毒性,生物可降解性和无免疫原性,经过表面活性剂修饰或者连接配体之后能提高纳米粒对血脑屏障的渗透性。

孙德清^[42]运用溶剂扩散法制备聚山梨酯-80 修饰的乙酰葛根素 PLGA 纳米粒。大鼠静脉给药乙酰葛根素 PLGA 纳米粒后发现大鼠脑缺血再灌注损伤得到改善。静脉给药后,PLGA 纳米粒可显著改变

乙酰葛根素的药代动力学行为,提高其在脑组织中的分布,呈现脑靶向特征。

Chen^[43]制备 mPEG-PLGA 五味子素 A 纳米粒用于治疗帕金森综合征。mPEG-PLGA 五味子素 A 纳米粒的体外释放时间为 48 h 且具有缓释作用。当 mPEG-PLGA 五味子素 A 纳米粒口服给予大鼠后,相比未修饰的五味子素 A,能显著提高大鼠血浆中的 C_{max} 和 AUC。mPEG-PLGA 五味子素 A 纳米粒对帕金森病模型的斑马鱼和细胞具有较强的神经保护作用。mPEG-PLGA 五味子素 A 纳米粒能提高跨血脑屏障运输效率和口服生物利用度。

张林^[44]采用乳化溶剂挥发法制备了抑肽酶与冰片双修饰的石杉碱甲 PEG-PLGA 纳米粒。小鼠组织分布实验中,冰片灌胃后,可提高纳米粒入脑量。通过 Morris 水迷宫实验发现,抑肽酶与冰片双修饰的石杉碱甲 PEG-PLGA 纳米粒对阿尔茨海默病模型的大鼠有记忆恢复的效果。进一步研究发现冰片能够耗竭脑毛细血管内皮细胞的 ATP,抑制 P-gp 外排蛋白的表达和增加膜流动性从而增加载药纳米粒的入脑量。

缬草烯酸影响 GLUT1/LRP1/NF- κ B 通路发挥神经保护和改善阿尔茨海默病作用,但由于缬草烯酸水溶性差,半衰期短的特点,无法通过血脑屏障。刘抒雯^[45]采用溶剂挥发法制备缬草烯酸聚乙二醇-聚乳酸纳米粒子,通过实验发现缬草烯酸与纳米技术结合能够通过血脑屏障发挥药效。

2.2.3 PCL

聚己内酯(polycaprolactone,PCL)具有良好的生物相容性、可降解性和安全性,已被美国药监局(FDA)批准用于人体治疗^[46]。

银杏内酯 B(ginkgolide B,GB)具有神经保护作用,可用于治疗帕金森病。但银杏内酯 B 的生物利用度较差,这使其治疗效果降低。Zhao 等^[47]制备 PEG 修饰的银杏内酯 B PCL 纳米粒。在斑马鱼实验中发现,PCL 纳米粒可以通过血脑屏障,和血视网膜屏障。大鼠口服给药后发现,PCL 纳米粒相比未修饰的药物在血液中拥有更长的释放时间。在帕金森病小鼠模型中发现,口服给予 PCL 纳米粒能减少动物的行为失常,减少 DA(dopamine)消耗,提高 DA、DOPAC(3,4-dihydroxyphenylacetic acid)和 HVA(homovanillic acid)水平。PCL 纳米粒具有缓释作用,并显著提高药物口服生物利用度、药物在

大脑的积累量和生物活性。

Zhen 等^[48]制备了 PEG 修饰的 6-姜酚 PCL 纳米粒,在大鼠体内发现,6-姜酚 PCL 纳米粒与未修饰的药物相比生物利用度提高 3 倍。通过体内组织分布实验发现,6-姜酚 PCL 纳米粒与未修饰的药物相比脑内药物浓度显著上升,表明 PCL 纳米粒具有脑靶向性。

2.3 纳米乳

纳米乳(nanoemulsion)是由水、油、表面活性剂和助表面活性剂等自发形成。纳米乳分为三种类型,即水包油型纳米乳(O/W)、油包水型纳米乳(W/O)以及双连续型纳米乳(B.C)。纳米乳液滴通常<400 nm,且具有热力学稳定的性质。因此在给药系统中具有许多潜在的优势,例如延长体内循环时间和保护药物免受物理化学和酶降解的能力^[49]。研究表明纳米乳能够提高药物转运入脑效率^[50-51]。

Wu 等^[52]制备乳铁蛋白修饰的丹参酮 I 纳米乳。通过脑部荧光强度实验发现,乳铁蛋白修饰的纳米乳相比未修饰的纳米乳脑部荧光强度更高,表明乳铁蛋白与血脑屏障表面的转铁蛋白受体结合,通过受体介导的内吞作用介导纳米乳转运至大脑。

Wang 等^[53]制备丹参酮 II A 与四甲基吡嗪复合纳米乳。与原始化合物相比,丹参酮 II A 与四甲基吡嗪复合纳米乳被证明可以延长体外的释放时间。在药代动力学研究中,丹参酮 II A 与四甲基吡嗪复合纳米乳与丹参酮 II A 溶液相比,AUC_{0-∞} 提高 481.50 mg/(L·min), $t_{1/2}$ 提高 346.39 min。与原始丹参酮 II A 相比,丹参酮 II A 与四甲基吡嗪复合纳米乳提高了药物的脑组织浓度,表明纳米乳是一种有效的载体,可以提高药物的包封效率,提高生物利用度和脑穿透性。

Yang 等^[54]制备银杏内酯 B 纳米乳。HE、Nissl、CR 染色实验证实,在损伤海马区银杏内酯 B 纳米乳可减少淀粉样蛋白含量。在体内实验,银杏内酯 B 纳米乳能改善阿尔茨海默病大鼠的记忆缺失。在组织分布实验,银杏内酯 B 纳米乳与未修饰药物相比,脑内药物浓度显著提高,表明具有脑靶向效果。

2.4 蛋白纳米粒

蛋白纳米粒包括白蛋白纳米粒和酪蛋白纳米粒。因为血脑屏障上 LAT-1、GLUT-1、LDL 和转铁蛋白受体需要耗能^[55],脑胶质瘤区域同样消耗大量能

量物质,所以蛋白纳米粒作为能量物质可成为潜在的载体,递送药物透过血脑屏障进入肿瘤区域^[56]。

从芳香开窍药冰片、麝香和薄荷中提取的中药有效成分 2-苾醇、麝香酮和薄荷醇为优良的脑部渗透促进剂。冰片能够下调 ZO-1 蛋白的表达增加血脑屏障透过性^[57],麝香酮和薄荷醇可降低紧密连接相关蛋白的表达,有效提高血脑屏障的通透性^[58]。Liang 等^[59]分别制备了 2-苾醇、麝香酮和薄荷醇三种白蛋白纳米粒,通过体内成像和药物分布实验发现,三种中药白蛋白纳米粒能显著提高脑内荧光强度和药物浓度,表明经过修饰的白蛋白纳米粒能够透过血脑屏障。体外细胞实验中,三种中药白蛋白纳米粒均能够透过脑毛细血管内皮细胞富集在脑胶质瘤中,表明中药白蛋白纳米粒具有脑靶向性。

酪蛋白是一种具有脑靶向能力的天然食物蛋白。10-羟基喜树碱能广谱抗肿瘤但半衰期短,难以透过血脑屏障。Gao 等^[60]采用化学交联法制备薄荷醇和酪蛋白共修饰的 10-羟基喜树碱纳米粒。细胞实验中显示,与牛血清蛋白纳米粒相比薄荷醇和酪蛋白共修饰的 10-羟基喜树碱纳米粒在脑胶质瘤细胞和脑毛细血管内皮细胞中荧光强度增大 8.72 倍,证明薄荷醇和酪蛋白共修饰的纳米粒有良好的脑靶向性。在体内实验中,胶质瘤小鼠给药 10-羟基喜树碱酪蛋白纳米粒,结果发现胶质瘤小鼠体重下降缓慢,中位生存时间显著延长,证明酪蛋白纳

米粒协助 10-羟基喜树碱进入大脑并且在一定程度上抑制胶质瘤生长。

2.5 中药自身纳米化

许多中药对治疗脑部疾病具有良好的效果,传统加工方法生物利用度低,通过中药自身纳米化能够将粒径减小到纳米级别,显著提高生物利用度、溶出度和血脑屏障透过效率。范雯等^[61]运用 SXQM 型双行星式球磨机制备中药复方苾蓉精纳米微粉。中药复方苾蓉精含有肉苾蓉和淫羊藿。通过 Western blot 检测帕金森综合征小鼠中脑黑质部位有关蛋白发现,通过使用苾蓉精纳米微粉制剂给药帕金森综合征模型小鼠,其大脑黑质部分胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)及其受体 GFR α 1、Ret、NCAM 蛋白表达均提高。苾蓉精纳米微粉可以透过血脑屏障并且提高帕金森模型动物脑中 GDNF 及其受体的表达,从而达到改善帕金森病的效果。

Qu 等^[62]制备纳米化的和厚朴酚,纳米化的和厚朴酚通过抑制 JNK/CDK5/GSK-3 β 信号通路的激活,抑制 A β 沉积,tau 过度磷酸化,从而改善小鼠的认知障碍,其效果优于游离化的和厚朴酚。纳米化的和厚朴酚比游离化的和厚朴酚具有更好的神经保护作用。这些结果表明,纳米化和厚朴酚能改善阿尔茨海默病。

中药脑靶向纳米技术的作用机制及其治疗疾病如表 1 所示。

表 1 中药纳米技术在脑部的作用机制
Table 1 Mechanism of Chinese medicine nanotechnology on brain

纳米技术 Nanotechnology	中药活性成分 Active ingredients of Chinese medicine	载体材料 Carrier material	性能 Performance parameter	治疗疾病 Treat the disease	作用机制 Mechanism of action
脂质体 ^[22] Lipidosome	姜黄素 Curcumin	狂犬病毒糖蛋白 Rabies glycoprotein	粒径为 102.7 nm, PDI 值为 0.239, Zeta 电位为 -30.8 mV, 包封率为 88.72% $\pm$ 0.9% Particle size was 102.7 nm, the PDI value was 0.239, the Zeta potential was -30.8 mV, and the encapsulation efficiency was 88.72% $\pm$ 0.9%	脑胶质瘤 Glioma	狂犬病毒糖蛋白与受体结合, 通过血脑屏障 Rabies virus glycoproteins bind to receptors and cross the blood-brain barrier
脂质体 ^[23] Lipidosome	喜树碱, 姜黄素 Camptothecin, curcumin	色胺 Tryptamine	粒径为 (181 $\pm$ 2.3) nm, PDI 值为 0.228, Zeta 电位为 + (16.5 $\pm$ 0.9) mV Particle size was (181 $\pm$ 2.3) nm, the PDI value was 0.228, and the Zeta potential was + (16.5 $\pm$ 0.9) mV	脑胶质瘤 Glioma	色胺促进药物入脑转运, 降低 PD-L1 表达 Tryptamine promotes drug transport into the brain and reduces PD-L1 expression
脂质体 ^[63] Lipidosome	白藜芦醇 Resveratrol	卵磷脂, 胆固醇 Ovolecithin, cholesterol	粒径为 (139.97 $\pm$ 0.64) nm, Zeta 电位 - (7.00 $\pm$ 0.74) mV Particle size is (139.97 $\pm$ 0.64) nm and Zeta potential is - (7.00 $\pm$ 0.74) mV	脑胶质瘤 Glioma	诱导脑胶质瘤凋亡, 抑制脑胶质瘤细胞增殖 Apoptosis of glioma was induced and the proliferation of glioma cells was inhibited

续表1

纳米技术 Nanotechnology	中药活性成分 Active ingredients of Chinese medicine	载体材料 Carrier material	性能 Performance parameter	治疗疾病 Treat the disease	作用机制 Mechanism of action
脂质体 ^[24] Lipidosome	长春花碱 Vinblastine	麦胚凝集素 Wheat agglutinin	germ 粒径约 100 nm,包封率 90% Particle size is about 100nm and the encapsulation rate is 90%	脑胶质瘤 Glioma	下调肿瘤转移蛋白 MMP-9、MMP-2、FAK 和 PI3K 的表达,麦胚凝集素与受体结合透过血脑屏障 Down-regulated expression of tumor transfer proteins MMP-9, MMP-2, FAK and PI3K, wheat germ lectin binds to receptors and transits the blood-brain barrier
脂质体 ^[25] Lipidosome	蛇床子素 Cnidium lactone	CXCR4 肽 CXCR4 peptide	粒径为 (107. 57 ± 2. 62) nm, PDI 值为 0. 2, Zeta 电位为 - (10. 2 ± 0. 5) mV, 包封率为 94. 12% ± 1. 8% Particle size was (107. 57 ± 2. 62) nm, the PDI value was 0. 2, the Zeta potential was- (10. 2 ± 0. 5) mV, and the encapsulation rate was 94. 12% ± 1. 8%	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	CXCR4 与受体结合增加脑靶向性,降低 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平,增加 SOD 活力,降低 MDA 含量 CXCR4 binding to the receptor increased brain targeting, decreased IL-1β, IL-6 and TNF-α levels, increased SOD activity, and decreased MDA content
脂质体 ^[26] Lipidosome	胡椒碱 Piperine	狂犬病毒糖蛋白 Rabies glycoprotein	粒径为 (115. 39 ± 4. 29) nm, 包封率为 81. 84% ± 1. 84% Particle size was (115. 39 ± 4. 29) nm, and the encapsulation rate was 81. 84% ± 1. 84%	脑缺血 Cerebral ischemia	降低 MDA 含量,上调谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶水平,抑制缺血大脑中活性氧的产生,狂犬病毒糖蛋白与受体结合,通过血脑屏障 MDA content was decreased, glutathione peroxidase and superoxide dismutase levels were up-regulated, the production of reactive oxygen species was inhibited in ischemic brain, and the rabies virus glycoprotein was bound to the receptor to pass the blood-brain barrier
固体脂质体纳米粒 ^[28] Solid liposome nanoparticles	龙脑 Borneol	二油酰磷脂酰乙醇胺,琥珀酸酐,PEG Dioleoyl phosphatidylethanol - amine, succinic anhydride, PEG	粒径约 87 nm, PDI 值为 0. 017, Zeta 电位为 -24. 97 mV Particle size was 87 nm, the PDI value was 0. 017, and the Zeta potential was -24. 97 mV	脑梗死 Cerebral infarction	冰片松弛血脑屏障上的的紧密连接 Borneol relaxes the tight connections in the blood-brain barrier
固体脂质体纳米粒 ^[29] Solid liposome nanoparticles	龙脑 Borneol	二油酰基磷脂酰乙醇胺,PEG 化硬脂酸 Dioleoyl phosphatidylethanol- amine, Pegylated stearic acid	粒径为 (75. 8 ± 7. 5) nm, Zeta 电位为 - (26. 92 ± 1. 95) mV, 包封率为 80. 1%, 载药量为 0. 75% Particle size was (75. 8 ± 7. 5) nm, Zeta potential was - (26. 92 ± 1. 95) mV, encapsulation rate was 80. 1%, drug loading was 0. 75%	脑梗死 Cerebral infarction	冰片松弛血脑屏障上的的紧密连接 Borneol relaxes the tight connections in the blood-brain barrier
固体脂质体纳米粒 ^[30] Solid liposome nanoparticles	灯盏花素 Breviscapine	PEG	粒径为 (21. 60 ± 0. 10) nm, 包封率为 46. 89% ± 0. 73% Particle size was (21. 60 ± 0. 10) nm, and the encapsulation rate was 46. 89% ± 0. 73%	缺血性脑卒中 Ischemic stroke	PEG 抑制 P-gp 外排蛋白活性 PEG inhibits P-gp efflux protein activity
固体脂质体纳米粒 ^[31] Solid liposome nanoparticles	黄芩苷 Baicalin	OX26 抗体, 甘油酸脂, PEG Antibodies to OX26, glycerate, PEG	粒径为 (47. 68 ± 1. 65) nm, Zeta 电位值为 (0. 533 ± 0. 115) mV, 包封率为 83. 03% ± 0. 01% Particle size was (47. 68 ± 1. 65) nm, the Zeta potential was (0. 533 ± 0. 115) mV, and the encapsulation rate was 83. 03% ± 0. 01%	脑缺血再灌注 Cerebral ischemia reperfusion	提高 AUC、T _{max} 、C _{max} 和生物利用度, OX26 抗体能与内皮细胞上的转铁蛋白受体结合透过血脑屏障 Improve AUC, T _{max} , C _{max} and bioavailability. The OX26 antibody binds to transferrin receptors on endothelial cells to cross the blood-brain barrier
固体脂质体纳米粒 ^[32] Solid liposome nanoparticles	葛根黄酮 Pueraria flavones	冰片, 硬脂酸 Borneol, stearic acid	粒径为 (154. 2 ± 1. 1) nm, PDI 值为 0. 12 ± 0. 01, Zeta 电位值为 - (41. 5 ± 2. 0) mV, 载药量为 4. 60% ± 0. 01% Particle size was (154. 2 ± 1. 1) nm, PDI was 0. 12 ± 0. 01, Zeta potential was - 41. 5 ± 2. 0, drug loading was 4. 60% ± 0. 01%	帕金森病 Parkinson's disease	提高 AUC、T _{max} 、C _{max} , 冰片松弛血脑屏障上的紧密连接 Increase AUC, T _{max} , C _{max} , borneol relaxes tight connections on the blood-brain barrier

续表1

纳米技术 Nanotechnology	中药活性成分 Active ingredients of Chinese medicine	载体材料 Carrier material	性能 Performance parameter	治疗疾病 Treat the disease	作用机制 Mechanism of action
纳米结构脂质 载体 ^[34] Nanostructured lipid carriers	丹参酮 IIA Tanshinone IIA	PEG, 中链脂肪酸 PEG, medium- chain fatty acid	粒径为 102.49 nm, Zeta 电位为 -21.11 mV, 包封率 Particle size was 102.49 nm, the Zeta potential was -21.11 mV, and the encapsulation rate was 84.12% 为 84.12%	脑供血不足 Blood shortage to the brain	冰片松弛血脑屏障上的紧密连接, PEG 增加长效循环实现脑部被动靶向 Borneol relaxes tight connections in the blood-brain barrier, and PEG increases long-term circulation to achieve passive targeting in the brain
纳米结构脂质 载体 ^[35] Nanostructured lipid carriers	鱼藤酮 Nicouline	PEG, 大豆磷脂, 三硬脂酸甘油酯 PEG, granulesten, glyceryl tristearate	/	帕金森病 Parkinson's disease	提高 AUC、T _{max} , PEG 修饰的纳米粒被脑内皮细胞通过吞饮作用摄取 Increase AUC and T _{max} , PEG modified nanoparticles are taken up by brain endothelial cells through ingestion
纳米结构脂质 载体 ^[36] Nanostructured lipid carriers	白藜芦醇 Resveratrol	红细胞膜, 狂犬病 毒糖蛋白, 三苯基 磷酸阳离子 Red cell membrane, rabies glycoprotein, triphenyl phosphate cation	粒径为 160 nm, Zeta 电位为 24 mV Particle size was 160 nm and the Zeta potential was 24 mV	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	狂犬病毒糖蛋白与受体结合, 三苯基磷酸阳离子与负电的细胞壁吸附, 红细胞膜提高长效循环实现被动靶向 Rabies virus glycoprotein binds to the receptor, the triphenyl phosphate cation adsorbs to the negative cell wall, and the erythrocyte membrane improves the long-term circulation to achieve passive targeting
PBCA ^[39]	葛根素 Puerarin	聚山梨酯-80 Triphenyl phosphate cationic polysorbate-80	粒径为 201.2 nm, Zeta 电位为 -7.72 mV Particle size was 201.2 nm and the Zeta potential was -7.72 mV	脑缺血再灌注 Cerebral ischemia reperfusion	聚山梨酯 80 与脑内皮细胞上的极低密度脂蛋白受体结合, 通过血脑屏障 Polysorbate 80 binds to very low density lipoprotein receptors on brain endothelial cells and crosses the blood-brain barrier
PLGA ^[42]	葛根素 Puerarin	聚山梨酯-80 Triphenyl phosphate cationic polysorbate-80	粒径为 145.0 nm, Zeta 电位为 -14.81 mV, 包封率为 90.51% Particle size was 145.0 nm, the Zeta potential was -14.81 mV, and the encapsulation rate was 90.51%	脑缺血再灌注 Cerebral ischemia reperfusion	提高 AUC、T _{max} 、C _{max} , 抑制 HMGB1、TLR4、NF-κB (P65) 的蛋白表达 Increase AUC, T _{max} and C _{max} , and inhibit the protein expression of HMGB1, TLR4 and NF-κB (P65)
PLGA ^[43]	五味子素 A Schizandrin A	PEG	粒径为 70 nm、包封率为 91%、载药率为 28% Particle size 70 nm, encapsulation rate 91%, drug loading rate 28%	帕金森病 Parkinson's disease	提高 AUC、C _{max} , 激活蛋白激酶 B (Akt)/糖原合酶激酶-3β (Gsk3β) 通路 Increase AUC, C _{max} , and activate protein kinase B (Akt)/glycogen synthase kinase-3β (Gsk3β) pathway
PLGA ^[44]	石杉碱甲 Hupezine	PEG, 冰片 PEG, borneol	粒径在 100 nm 以下, Zeta 电位为 -22 mV Particle size is below 100 nm and the Zeta potential is -22 mV	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	冰片耗竭脑毛细血管内皮细胞的 ATP、抑制 P-gp 外排蛋白活性 Borneol depleted ATP and inhibited P-gp effector protein activity in brain capillary endothelial cells
PLA ^[45]	缬草烯酸 Valoxenoic acid	PEG	粒径为 716.65 nm, Zeta 电位为 10.42 mV, 载药量为 8.6% Particle size was 716.65 nm, the Zeta potential was 10.42 mV, and the drug loading was 8.6%	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	下调 GLUT1/LRP1/NF-κB 通路 Down-regulated GLUT1/LRP1/ NF-κB pathway
PCL ^[47]	银杏内酯 B Ginkgolide B	PEG	粒径为 (91.6±1.34) nm, PDI 为 0.17±0.01, Zeta 电位为 -(12.09± 0.97) mV, 包封率为 87.52%, 载 药量为 26.93% Particle size was (91.6±1.34) nm, PDI was 0.17±0.01, Zeta potential was (-12.09±0.97) mV, encapsulation rate was 87.52%, drug loading was 26.93%	帕金森病 Parkinson's disease	减少 DA 消耗, 提高 DA、DOPAC 和 HVA 水平 Reduce DA consumption and increase DA, DOPAC and HVA levels

续表1

纳米技术 Nanotechnology	中药活性成分 Active ingredients of Chinese medicine	载体材料 Carrier material	性能 Performance parameter	治疗疾病 Treat the disease	作用机制 Mechanism of action
PCL ^[48]	6-姜酚 6-Gingerol	PEG	粒径为(73.24±2.84) nm PDI 为 0.129 ± 0.03, Zeta 电位-(2.74±0.92) mV, 载药量为 4.64%, 包封率为 79.68% Particle size was (73.24 ± 2.84) nm, PDI was 0.129 ± 0.03, Zeta potential was -(2.74±0.92) mV, drug loading was 4.64%, encapsulation rate was 79.68%	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	提高 C _{max} 和生物利用度 Improve C _{max} and bioavailability
纳米乳 ^[52] Nanoemulsion	丹参酮 I Tanshinone I	乳铁蛋白 Lactoferrin	粒径为 20.96 ± 0.15, PDI 为 0.15, Zeta 电位为-2.74±0.84 Particle size was 20.96 ± 0.15, PDI was 0.15, and Zeta potential was -2.74±0.84	脑低氧缺血 Cerebral hypoxia ischemia	乳铁蛋白与乳铁蛋白受体结合通过受体介导的内吞作用进入大脑 Lactoferrin binds to lactoferrin receptors and enters the brain through receptor-mediated endocytosis
纳米乳 ^[53] Nanoemulsion	丹参酮 II A Tanshinone IIA	四甲基吡嗪 Tetramethyl pyrazine	粒径为 32.5 nm, 包封率为 95% Particle size is 32.5 nm and the encapsulation rate is 95%	脑血管疾病 cerebrovascular disease	提高 AUC _{0→∞} 、t _{1/2} 和生物利用度 Improve AUC _{0 to ∞} , t _{1/2} and bioavailability
纳米乳 ^[54] Nanoemulsion	银杏内酯 B Ginkgolide B	大豆磷脂, 乳酸乙酯 Granulesten, ethyl lactate	粒径为 80~100 nm Particle size is 80~100 nm	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	提高 AUC、T _{1/2} 、C _{max} , 减少淀粉样蛋白, 增强胆碱乙酰转移酶活性 Increase AUC, T _{1/2} , C _{max} , reduce amyloid protein, enhance choline acetyltransferase activity
白蛋白纳米粒 ^[59] Albumin nanoparticles	2-茨醇、麝香酮和薄荷醇 2-Butanol, muscone and menthol	牛血清白蛋白 Bovine serum albumin	粒径为 100~200 nm, PDI 为 0.3 Particle size is 100~200 nm and the PDI is 0.3	脑胶质瘤 Glioma	下调 ZO-1 蛋白表达增强血脑屏障透过性 Down-regulating ZO-1 protein expression enhances blood-brain barrier permeability
酪蛋白纳米粒 ^[60] Casein nanoparticles	10-羟基喜树碱 10-Hydroxycamp-tothecine	酪蛋白, 薄荷醇 Casein, menthol	Zeta 电位为-30.26 mV, 包封率为 90%, 载药量为 9% Zeta potential was -30.26 mV, encapsulation rate was 90%, drug loading was 9%	脑胶质瘤 Glioma	提高药物在脑部荧光强度, 延长荷瘤小鼠中位生存时间 To improve the fluorescence intensity in brain and prolong the median survival time of tumor bearing mice
中药自身纳米化 ^[61] Nanification of Chinese medicine itself	肉苁蓉, 淫羊藿 Cistanche, epimedium	/	粒径为 200 nm Particle size is 200 nm	帕金森病 Parkinson's disease	提高 GFRα1、Ret 和 NCAM 蛋白活性, 改善黑质神经细胞凋亡 Increase the activity of GFRα1, Ret and NCAM proteins, and improve the apoptosis of substantia nigra nerve cells
中药自身纳米化 ^[62] Nanification of Chinese medicine itself	和厚朴酚 Honokiol	PEG	粒径为(23.30±0.46) nm, PDI 为 0.087±0.00, Zeta 电位为(6.19±1.70) mV. Particle size was (23.30 ± 0.46) nm, the PDI was 0.087 ± 0.00, and the Zeta potential was (6.19 ± 1.70) mV	阿尔茨海默病 Alzheimer's disease	提高 AUC _{0→12} 、t _{1/2} 、C _{max} 、MRT _{0→12} 和相对生物利用度。通过抑制大脑中 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的水平, 阻止小胶质细胞 (IBA-1) 和星形胶质细胞 (GFAP) 的激活, 显著改善认知缺陷。 Increase AUC _{0→12} , t _{1/2} , C _{max} , MRT _{0→12} and relative bioavailability. By inhibiting the levels of TNF-α, IL-6, and IL-1β in the brain, blocking the activation of microglia (IBA-1) and astrocytes (GFAP), significantly improving cognitive deficits
中药自身纳米化 ^[64] Nanoication of Chinese medicine itself	丹参 Salvia miltiorrhiza	明胶, 羧甲基纤维素钠盐 Gelatin, sodium methyl carboxylate	粒径为 133 nm Particle size is 133 nm	脑卒中 Cerebral apoplexy	脂溶性成分如丹参酮、隐丹参酮的溶出量与原粉相比也得到了提高。提高生物利用度和 MRT Dissolution of fat soluble ingredients such as tanshinone and cryptotanshinone was also improved compared with the original powder. Improve bioavailability and MRT

3 讨论

近年来,脑部疾病发生率不断升高,阿尔茨海默病、帕金森综合征和脑胶质瘤威胁着人们的安全。一些中药有效成分对疾病有一定治疗作用,但由于血脑屏障的存在,无法直达病灶。随着纳米医学的发展,纳米技术可以提高药物透过血脑屏障的能力,提升药物转运入脑效率。中药纳米技术应用于脑部具有非侵入性、有效性和较好的生物相容性。纳米技术与中药结合通过血脑屏障发挥药效成为一种治疗脑部疾病的方法。

从中药角度看,许多中药如川芎、冰片、麝香、薄荷等具有引药上行,直达巅顶的作用,可以作为药物入脑的促进剂。冰片具有开窍醒神引药上行的功效,现代研究认为冰片能够上调 5-羟色胺与组胺的含量,松弛紧密连接,从而开放血脑屏障。一些中药有效成分如长春新碱、紫杉醇,具有抗肿瘤的作用,可用于治疗脑胶质瘤,银杏内酯 B 具有神经保护作用,可用于治疗帕金森病,但是这些中药有效物质无法通过血脑屏障,因此限制了其在脑部疾病的应用。

从纳米技术角度看,纳米载体自身具有良好的生物相容性、安全性和长循环性,其中长循环性能能够帮助药物在体内长时间停留,在脑部富集,实现被动靶向作用。纳米载体表面能够安装配体,例如聚山梨酯-80、狂犬病毒蛋白和转铁蛋白,这些配体能够与血脑屏障上的受体特异性结合通过血脑屏障,实现主动靶向作用。纳米粒可以制作为正电性,正电性的纳米粒与负电性的脑毛细血管内皮细胞作用,通过吸附介导的内吞作用通过血脑屏障。但同时中药纳米技术也存在缺点,纳米粒的应用被潜在毒性限制,毒性主要包括由纳米粒纯度和浓度导致的化学毒性及粒径、表面电荷和形状导致的纳米毒性。纳米技术主要与单一的中药有效成分结合,很少与中药复方相结合,这使得中药复方的多靶点作用难以发挥。在未来的纳米药物制造中,可以使用天然高分子材料如壳聚糖、海藻酸钠和绞股蓝皂苷从而降低纳米毒性。为发挥中药复方的多靶点优势,可根据传统中药方剂理论,提取方剂中有效成分并与纳米技术结合,二者有效结合从而发挥中药复方多靶点的优势。

不同类型的纳米技术与中药结合后,在一定程度上克服血脑屏障,帮助药物递送入脑。中药与纳

米粒结合后具有长效循环作用、良好的生物相容性和透过血脑屏障的性能。在中医药理论思想指导下,中药与纳米技术结合透过血脑屏障,为治疗脑部疾病提供更多的方法。

参考文献:

- [1] Zhang Y, Zhai M, Chen Z, et al. Dual-modified liposome codelivery of doxorubicin and vincristine improve targeting and therapeutic efficacy of glioma [J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 1045-1055.
- [2] Fan Y, Xue W, Schachner M, et al. Honokiol eliminates glioma/glioblastoma stem cell-like cells *via* JAK-STAT3 signaling and inhibits tumor progression by targeting epidermal growth factor receptor [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1): 22.
- [3] Zhang WF, Yang Y, Li X, et al. Angelica polysaccharides inhibit the growth and promote the apoptosis of U251 glioma cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2017, 33: 21-27.
- [4] 李迪, 李杨, 吴迪. 姜黄素纳米乳的制备及对大鼠心肌缺血再灌注的保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(5): 97-103.
- [5] 刘静, 肖明中. 有氧运动联合丹皮酚 PLGA 纳米粒对肥胖伴高脂血症大鼠的保护作用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(12): 88-93.
- [6] 扈本荃, 廉江平, 徐玥, 等. 甘草酸脂质体的制备及小鼠体内肝靶向效率的评价 [J]. *中国实验动物学报*, 2015(4): 401-405.
- [7] 张凤梅, 李可欣, 余忠妹, 等. 尼罗红示踪纳米制剂在荷瘤裸鼠体内活体成像的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(1): 91-95.
- [8] 师长宏. 基于近红外荧光制剂的多模态多功能分子影像技术在肿瘤模型中的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(2): 234-238.
- [9] 秦波音, 张小楠, 杨华, 等. 新型造影剂在小鼠肝脏肿瘤 Micro-CT 活体成像中的应用 [J]. *中国实验动物学报*, 2014, (6): 22-27.
- [10] 赵勇, 王浩, 师长宏. 近红外荧光(NIRF)染料在肿瘤诊断中的应用 [J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(3): 98-102.
- [11] 崔淑芳, 赵勇, 孙伟, 等. 纳米珍珠粉对大鼠钙吸收利用的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2005, 13(4): 204-207.
- [12] 韩金霞, 朱亚南, 王金文, 等. 辛伐他汀纳米粒的构建及对动脉粥样硬化模型大鼠作用的研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2020, 30(11): 78-83.
- [13] 付超, 常静林, 姜轩, 等. 响应性聚集金纳米粒子体系用于细菌的体外热疗研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 278-285.
- [14] 张欢欢, 方杰, 俞文英, 等. Anti-miR34c 树状纳米颗粒对裸鼠肝纤维化的治疗作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(5): 587-591.
- [15] Ribatti D, Nico B, Crivellato E, et al. Development of the blood-brain barrier: a historical point of view [J]. *Anat Rec B*

- New Anat, 2006, 289(1): 3–8.
- [16] Bhaskar S, Tian F, Stoeger T, et al. Multifunctional Nanocarriers for diagnostics, drug delivery and targeted treatment across blood-brain barrier: perspectives on tracking and neuroimaging [J]. Part Fibre Toxicol, 2010, 7: 3.
- [17] Fischer H, Gottschlich R, Seelig A. Blood-brain barrier permeation; molecular parameters governing passive diffusion [J]. J Membr Biol, 1998, 165(3): 201–211.
- [18] Sun W, Xie C, Wang H, et al. Specific role of polysorbate 80 coating on the targeting of nanoparticles to the brain [J]. Biomaterials, 2004, 25(15): 3065–3071.
- [19] Liu X, Ye M, An C, et al. The effect of cationic albumin-conjugated PEGylated tanshinone IIA nanoparticles on neuronal signal pathways and neuroprotection in cerebral ischemia [J]. Biomaterials, 2013, 34(28): 6893–6905.
- [20] 孟缘. 利用细胞穿膜肽提高 AAV9 型基因治疗载体在中枢神经系统中表达效率的研究 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [21] Lu W, Tan YZ, Hu KL, et al. Cationic albumin conjugated pegylated nanoparticle with its transcytosis ability and little toxicity against blood-brain barrier [J]. Int J Pharm, 2005, 295(1/2): 247–260.
- [22] 肖亚若. RDP 修饰的姜黄素长循环脂质体靶向脑胶质瘤递药系统的研究 [D]. 重庆: 重庆大学, 2017.
- [23] Wang Z, Wang X, Yu H, et al. Glioma-targeted multifunctional nanoparticles to co-deliver camptothecin and curcumin for enhanced chemo-immunotherapy [J]. Biomater Sci, 2022, 10(5): 1292–1303.
- [24] 肖瑶. WGA 修饰异长春花碱阳离子脂质体构建及对脑胶质瘤作用评价 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [25] Ni YN, Kong L, Li XT, et al. Multifunctional osthole liposomes and brain targeting functionality with potential applications in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. J Liposome Res, 2021, 31(3): 267–278.
- [26] 赵孟楠. 胡椒碱脂质体的制备及通过 RDP 介导对脑缺血大鼠的脑保护作用及机制研究 [D]. 重庆: 西南大学, 2019.
- [27] Venishetty VK, Komuravelli R, Kuncha M, et al. Increased brain uptake of docetaxel and ketoconazole loaded folate-grafted solid lipid nanoparticles [J]. Nanomed-Nanotechnol Biol Med, 2013, 9(1): 111–121.
- [28] 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 Nanomedicine, 2018, 13: 1869–1879.
- [29] 魏曼. 冰片聚乙二醇共修饰固体脂质纳米粒的构建及脑靶向研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
- [30] Liu Z, Okeke CI, Zhang L, et al. Mixed polyethylene glycol-modified breviscapine-loaded solid lipid nanoparticles for improved brain bioavailability: preparation, characterization, and *in vivo* cerebral microdialysis evaluation in adult Sprague Dawley rats [J]. AAPS PharmSciTech, 2014, 15(2): 483–496.
- [31] Liu Z, Zhao H, Shu L, et al. Preparation and evaluation of Baicalin-loaded cationic solid lipid nanoparticles conjugated with OX26 for improved delivery across the BBB [J]. Drug Dev Ind Pharm, 2015, 41(3): 353–361.
- [32] Wang L, Zhao X, Du J, et al. Improved brain delivery of pueraria flavones via intranasal administration of borneol-modified solid lipid nanoparticles [J]. Nanomedicine (Lond), 2019, 14(16): 2105–2119.
- [33] Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs [J]. Int J Pharm, 2002, 242(1/2): 121–128.
- [34] 李厚丽, 马晶晶, 贺雯, 等. 冰片修饰的丹参酮 II A 口服脑靶向 pNLC 的制备及质量评价 [J]. 现代中药研究与实践, 2018, 32(5): 46–49.
- [35] 李亚南, 毛全高. 鱼藤酮纳米脂质载体及其修饰物在大鼠体内的分布 [J]. 江苏大学学报(医学版), 2016(4): 346–351, 366.
- [36] Han Y, Chu X, Cui L, et al. Neuronal mitochondria-targeted therapy for Alzheimer's disease by systemic delivery of resveratrol using dual-modified novel biomimetic nanosystems [J]. Drug Deliv, 2020, 27(1): 502–518.
- [37] Zielińska A, Carreiró F, Oliveira AM, et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology [J]. Molecules, 2020, 25(16): 3731.
- [38] Kreuter J, Alyautdin RN, Kharkevich DA, et al. Passage of peptides through the blood-brain barrier with colloidal polymer particles (nanoparticles) [J]. Brain Res, 1995, 674(1): 171–174.
- [39] Zhao LX, Liu AC, Yu SW, et al. The permeability of puerarin loaded poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles coated with polysorbate 80 on the blood-brain barrier and its protective effect against cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. Biol Pharm Bull, 2013, 36(8): 1263–1270.
- [40] Mahapatro A, Singh DK. Biodegradable nanoparticles are excellent vehicle for site directed *in-vivo* delivery of drugs and vaccines [J]. J Nanobiotechnology, 2011, 9: 55.
- [41] Patel T, Zhou J, Piepmeyer JM, et al. Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2012, 64(7): 701–705.
- [42] 孙德清. 乙酰葛根素纳米制剂的脑靶向性及其基于 HMGB1-TLR4-NF- κ B 信号通路的抗炎机制 [D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [43] Chen T, Li C, Li Y, et al. Small-sized mPEG-PLGA nanoparticles of schisantherin A with sustained release for enhanced brain uptake and anti-parkinsonian activity [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(11): 9516–9527.
- [44] 张林. 基于抑肽酶介导和冰片开窍作用的脑靶向纳米递药系统研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2011.
- [45] 刘抒雯. 中药单体缬草烯酸协载 dCas9 VP64 mRNA 及其 sgRNA 纳米粒对阿尔茨海默病作用机制的研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2019.
- [46] Catauro M, Bollino F, Papale F, et al. Modulation of indomethacin release from ZrO₂/PCL hybrid multilayers

- synthesized *via* Sol-gel dip coating [J]. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2015, 26; 10–16.
- [47] Zhao Y, Xiong S, Liu P, et al. Polymeric nanoparticles-based brain delivery with improved therapeutic efficacy of ginkgolide B in Parkinson's disease [J]. Int J Nanomedicine, 2020, 15; 10453–10467.
- [48] Zhen L, Wei Q, Wang Q, et al. Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of 6-gingerol TPGS/PEG-PCL polymeric micelles [J]. Pharm Dev Technol, 2020, 25(1); 1–8.
- [49] Ravi T P U, Padma T. Nanoemulsions for drug delivery through different routes [J]. Research in Biotechnology, 2011.
- [50] Li X, Tsibouklis J, Weng T, et al. Nano carriers for drug transport across the blood-brain barrier [J]. J Drug Target, 2017, 25(1); 17–28.
- [51] Tan SF, Kirby BP, Stanslas J, et al. Characterisation, *in-vitro* and *in-vivo* evaluation of valproic acid-loaded nanoemulsion for improved brain bioavailability [J]. J Pharm Pharmacol, 2017, 69(11); 1447–1457.
- [52] Wu Y, Zhang B, Kebebe D, et al. Preparation, optimization and cellular uptake study of tanshinone I nanoemulsion modified with lactoferrin for brain drug delivery [J]. Pharm Dev Technol, 2019, 24(8); 982–991.
- [53] Wang B, Hong L, Liu Y, et al. Preparation, preliminary pharmacokinetics and brain tissue distribution of Tanshinone IIA and Tetramethylpyrazine composite nanoemulsions [J]. Pharm Dev Technol, 2019, 24(10); 1236–1242.
- [54] Yang P, Cai X, Zhou K, et al. A novel oil-body nanoemulsion formulation of ginkgolide B; pharmacokinetics study and *in vivo* pharmacodynamics evaluations [J]. J Pharm Sci, 2014, 103(4); 1075–1084.
- [55] Mittapalli RK, Manda VK, Adkins CE, et al. Exploiting nutrient transporters at the blood-brain barrier to improve brain distribution of small molecules [J]. Ther Deliv, 2010, 1(6); 775–784.
- [56] Wunder A, Stehle G, Sinn H, et al. Enhanced albumin uptake by rat tumors [J]. Int J Oncol, 1997, 11(3); 497–507.
- [57] Duan M, Xing Y, Guo J, et al. Borneol increases blood-tumour barrier permeability by regulating the expression levels of tight junction-associated proteins [J]. Pharm Biol, 2016, 54(12); 3009–3018.
- [58] Zhang L, Du S, Lu Y, et al. Influence of puerarin, paeoniflorin, and menthol on structure and barrier function of tight junctions in MDCK and MDCK-MDR1 Cells [J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2015, 2(2); 111–119.
- [59] Liang J, Gao C, 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.
- [60] Gao C, Liang J, 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.
- [61] 范雯, 曾建伟, 陈发兴, 等. 中药复方苈蓉精纳米微粉制剂的制备及其活性成分分析 [J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11); 2654–2657.
- [62] Qu C, Li QP, Su ZR, et al. Nano-Honokiol ameliorates the cognitive deficits in TgCRND8 mice of Alzheimer's disease *via* inhibiting neuropathology and modulating gut microbiota [J]. J Adv Res, 2021, 35; 231–243.
- [63] 徐浩伦, 应雪, 王亚华, 等. 白藜芦醇脂质体对 C6 胶质瘤细胞的抑制作用分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(18); 1–6.
- [64] 苏艳丽. 高速离心剪切超细技术制备纳米丹参的工艺及药理研究 [D]. 武汉: 武汉理工大学, 2007.

[收稿日期] 2022-11-15