

· 综述 ·

冰片辅助胶质瘤治疗的临床前研究进展

夏 晶¹, 陈 行¹, 陈建明¹, 武 鑫^{1,2} (1. 福建中医药大学药学院, 福建 福州 350122; 2. 上海维洱实验室, 上海 201712)

【摘要】 胶质瘤是一种常见的原发性恶性脑肿瘤, 目前临床主要治疗手段为手术切除联合放化疗, 但由于血脑屏障的选择通透性和肿瘤细胞的多药耐药性特点, 使得治疗效果并不理想。近年来, 研究发现冰片具有开放血脑屏障以及促进化疗药物渗透的作用, 冰片与化疗药物联用或共载, 化疗药物能更多地靶向胶质瘤组织, 增加疗效。本文就近年来冰片与化疗药物联合应用的临床前研究进行综述, 以期为胶质瘤的治疗提供有益参考。

【关键词】 胶质瘤; 冰片; 化疗; 血脑屏障

【文章编号】 2097-2024(2023)04-0202-05

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202203126

Advances in preclinical studies on borneol as an adjuvant for glioma

XIA Jing¹, CHEN Hang¹, CHEN Jianming¹, WU Xin^{1,2} (1. School of Pharmacy, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China; 2. Shanghai Wei'er Laboratory, Shanghai 201712, China)

【Abstract】 Glioma is a common primary malignant brain tumor. At present, the main clinical treatment is surgical resection combined with radiotherapy and chemotherapy. Due to the selective permeability of the blood-brain barrier and the characteristics of multi-drug resistance of tumor cells, the therapeutic effect is not ideal. In recent years, studies have found that borneol could open the blood-brain barrier and promote the infiltration of chemotherapy drugs. When borneol is combined with or co-carried with chemotherapy drugs, chemotherapy drugs could target more glioma tissues and increase efficacy. The preclinical studies on the combination of borneol and chemotherapy drugs in recent years were reviewed in this article, in order to provide useful reference for the treatment of glioma.

【Key words】 glioma; borneol; chemotherapy; blood-brain barrier

胶质瘤是成人最常见的原发性脑肿瘤之一, 占恶性脑肿瘤的 70% 以上, 具有恶性程度高、侵袭性强、治疗效果及预后差等特点, 临床主要治疗手段为手术切除、放化疗或两者联合治疗^[1]。然而, 血脑屏障(BBB)的选择通透性以及肿瘤细胞的多药耐药(MDR)特点给胶质瘤的治疗带来了挑战^[2]。

BBB 指的是位于中枢神经系统的一种无孔微血管结构, 主要由血管内皮细胞以及位于内皮细胞层囊腔表面的壁细胞组成^[3]。BBB 的主要功能是维护大脑内环境的稳态, 严格管控物质进出大脑, 保障大脑功能的正常运行。然而, 这种保护作用限制了很多药物进入脑内, 使得一些治疗脑部疾病的

药物难以在病灶部位达到有效药物浓度, 成为药物治疗脑部疾病的重要制约因素^[3-4]。

冰片属芳香开窍类中药, 又名 2-茨醇, 属于小分子脂溶性双环单萜类物质, 其主要有效成分为龙脑。在《中国药典》2020 版中, 收录的冰片有两种: 一种通过人工合成而得, 名为冰片, 又名合成龙脑; 另一种为经樟科植物樟 [Cinnamomum camphora (L.) Presl] 的新鲜枝、叶提取加工而得的天然冰片, 又名右旋龙脑^[5]。现代药理学研究表明冰片具有促进药物透过各种体内外屏障, 抗菌、保护心脑血管、镇痛抗炎以及防止血栓等多种药理作用^[6-7]。近年来, 许多研究表明冰片与抗胶质瘤的化疗药物联合应用, 可以明显提高化疗药物的生物利用度和治疗疗效, 本文就近年来冰片对胶质瘤化疗的辅助治疗临床前研究作一综述, 以期为胶质瘤的临床治疗提供新的思路。

1 冰片与化疗药物联用辅助治疗胶质瘤

冰片作为一种新型的单萜类化学增敏剂, 可以增加体内外 BBB 的通透性, 当冰片与化疗药物联

【基金项目】 上海市青浦区产学研项目 (青产学研 2022-25); 上海市产业菁英人才项目 (CYQN2021062); 福建中医药大学高层次人才科研启动资金项目 (X2019006-人才); 上海宝龙药业企业技术中心资助项目

【作者简介】 夏 晶, 硕士研究生, 研究方向: 纳米靶向给药系统及缓控释给药研究, Email: crystalx1998@163.com

【通信作者】 武 鑫, 高级工程师, 硕士生导师, 研究方向: 纳米靶向给药系统及缓控释给药研究, Email: wuxin007@126.com

用时,可促进化疗药物顺利透过 BBB 进入肿瘤部位,从而提高化疗药物的生物利用度和疗效。

冰片能改善化疗药物的药动学,提高药物在肿瘤部位的蓄积。例如,段美美等^[8]在考察天然冰片对顺铂在大鼠原位 C6 脑胶质瘤模型体内药动学及脑组织分布的影响中发现,在血浆中,与 0.5%CMC-Na 的溶媒对照组相比,冰片高剂量联用组 $t_{1/2\beta}$ 、 $C_{\max}$ 显著增大,AUC 显著减小;而在脑组织中,与溶媒对照组相比,冰片高、低剂量联用组 AUC 均显著增大,这说明天然冰片使顺铂更多的向脑组织转运,提高了顺铂在脑组织的生物利用度。此外,组织病理学观察发现,联用组的胶质瘤细胞核密度降低,细胞凋亡率升高。类似地,郭军洽等^[9]同样证明了天然冰片可促进甲氨蝶呤 (MTX) 透过 BBB,提高其在病灶部位的生物利用度,并且发现 MTX 药动学参数的改变与冰片呈剂量相关性,高剂量冰片能显著提高 MTX 的瘤区脑组织生物利用度。由此可见,冰片可以有效提高化疗药物的 BBB 透过率,改善药物在脑组织的生物利用度,为促进化疗药物增效提供有力的依据。

吉西他滨是一种临床上用于非小细胞肺癌和胰腺癌的化疗药物,有研究发现,瘤腔内直接注射吉西他滨对脑胶质瘤的治疗效果良好^[10],但由于该药水溶性较大,因此静脉给药后吉西他滨难以透过血脑屏障,脑部的生物利用度很低。张帆等^[11]考察了冰片对吉西他滨药动学的影响,通过构建大鼠原位 9LacZ 胶质瘤模型,采用微透析法收集给药后脑肿瘤部位的脑脊液,实时监测冰片对吉西他滨在大鼠脑组织的浓度变化。结果发现,与单用吉西他滨组比较,吉西他滨联合冰片给药组 $C_{\max}$ 及 AUC 均增加, $t_{1/2}$ 延长,表明冰片提高了吉西他滨在 9LacZ 脑胶质瘤模型大鼠脑肿瘤区域的生物利用度。

为客观评价药动学的改善带来的确切疗效,进一步探究冰片对化疗药物抗胶质瘤的促进作用,有学者进行了两者联合用药的药效学研究。范成普等^[12]在大鼠 C6 脑胶质瘤模型中将冰片和替莫唑胺联合应用,探讨了冰片对替莫唑胺疗效的影响。结果发现,与空白对照组、单用替莫唑胺组以及单用冰片组相比,冰片联合替莫唑胺组的肿瘤体积显著减小;另外,肿瘤组织 HE 染色显示,肿瘤细胞核密度以及细胞凋亡率与其它三组相比最低,细胞增殖受到抑制。该实验说明了冰片可以促进肿瘤细胞凋亡、减小肿瘤体积,增强替莫唑胺的抗胶质瘤作用。

冰片还可以与纳米药物联合应用提高药物的

靶向性。CCKRK 肽是一种与肿瘤新生血管内皮细胞的硫酸乙酰肝素受体高度亲和的配体^[13]。Lv 等^[14]将冰片与 CCKRK 肽修饰的紫杉醇前药自组装氧化还原响应纳米粒 (CGKRC-PSNPs) 联用,结果发现,冰片可增强 CGKRC-PSNPs 在体外血脑屏障模型中的转运;在裸鼠颅内 U87MG 胶质瘤中,通过实时荧光图像观察到 CGKRC-PSNPs 与冰片联用时药物的较高积累,且裸鼠中位生存期 (39 天) 延长,这表明冰片促进了 CGKRC-PSNPs 纳米粒进入 BBB,从而提高其抗胶质瘤疗效。

以上研究通过构建动物胶质瘤模型,通过灌胃冰片结合化疗药物注射的方式将两者联合应用研究了冰片对化疗药物的影响。一方面,从药动学的角度阐明了冰片可以有效促进化疗药物透过 BBB,提高脑组织生物利用度;另一方面,通过药效学实验结果证明了冰片可以提高化疗药物的抗胶质瘤效果。

2 冰片与化疗药物共载增效

研究发现,纳米递药系统能够帮助药物更好地穿过 BBB,在中枢神经系统发挥治疗作用^[15]。因此,在基于冰片能促进药物跨 BBB 的基础上,有学者尝试将冰片与化疗药物共载于纳米递药系统中,形成冰片药物复合纳米粒,以期更方便更高效地将化疗药物靶向递送至脑组织。

经冰片修饰的多柔比星纳米粒能提高其在小鼠体内的抗胶质瘤效果。Meng 等^[16]将冰片与 DSPE-PEG(2000)-COOH 结合,合成了一种新型载体 DSPE-PEG(2000)-BO,并将多柔比星载入其中,利用该载体通过静电自组装法制备了冰片修饰的负载阿霉素的纳米胶束 (DOX BO-PMs)。体外研究结果显示,DOX BO-PMs 显著提高了多柔比星通过 BBB 的运输效率以及抑制胶质瘤细胞增殖的作用;体内药效学研究显示,DOX BO-PMs 显著抑制胶质母细胞瘤的生长和转移。

研究发现,冰片与京尼平苷经鼻灌注联合给药,京尼平苷的生物利用度增加^[17],这说明冰片可以促进药物在鼻腔的吸收。赵等^[18]采用乳化-溶剂挥发法制备出一种载多西紫杉醇的经鼻给药纳米靶向系统 (DTX-Bo-RGD-NPs),该给药系统由冰片与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 共同修饰。利用荧光染料 Dir 与纳米粒结合,经大鼠 C6 胶质瘤模型评价了 DTX-Bo-RGD-NPs 的体内靶向性,结果发现,DTX-Bo-RGD-NPs 中的 Dir 在脑肿瘤组织中的荧光强度是未加冰片修饰的

(DTX-RGD-NPs)1.74 倍; C6 大鼠脑胶质瘤原位模型药效学结果显示, DTX-RGD-NPs 组荷瘤大鼠生存期为 18.5 天, 而 DTX-Bo-RGD-NPs 组的生存期为 21 天; DTX-Bo-RGD-NPs 的肿瘤细胞凋亡率是 DTX-RGD-NPs 的 1.40 倍。这说明冰片与化疗药物共载显著提高经鼻给药的纳米药物向脑组织转运, 有望为难治性疾病脑胶质瘤的治疗提供一种新型的经鼻给药治疗手段, 提高难治性脑胶质瘤的治疗效果。

冰片与化疗药物共载制备成纳米给药系统相比普通单一药物的纳米粒表现出更强的脑靶向作用。与直接联用相比, 共载的形式将更方便于临床使用, 但是冰片与药物物理混合还是共修饰或共载的效果比较还有待研究。

3 冰片辅助化疗增效机制

3.1 诱导活性氧产生

活性氧 (ROS) 是由线粒体和其他细胞器产生的一组寿命较短、高活性的含氧分子, 可诱导 DNA 损伤^[19]。癌细胞区别于正常细胞的特征之一是它们能够产生更多的 ROS, 以及它们对抗氧化防御系统的依赖性增强^[20]。许多化疗药物可通过诱导 ROS 产生, 促进胶质瘤细胞的凋亡^[7,21-23], 现在一些研究发现冰片也具有相同促进作用。

冰片与化疗药物联用可增加 ROS 的产生达到增强抗胶质瘤效果。Cao 等^[24]发现天然冰片联用顺铂使 U251 细胞活力降低, 亚 G1 期细胞数量增加; 免疫印迹实验表明天然冰片通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspases) 和触发 ROS 过度产生来促进顺铂诱导肿瘤细胞凋亡; 郭源源等^[25]也同样发现冰片通过增加细胞 ROS 水平增强紫杉醇的抗 U87 细胞作用。Liu 等^[26]利用冰片增强 ROS 产生的特点, 将天然冰片与抗胶质瘤药物替莫唑胺联用, 发现裸鼠 U251 胶质瘤模型的肿瘤体积相比对照组显著减小。

3.2 打开 BBB 的紧密连接

紧密连接是维持 BBB 功能的重要组成部分, 控制着依靠浓度梯度被动运输进入大脑的物质。紧密连接由闭锁蛋白 (occludin)、闭合蛋白 (claudins)、连接黏附分子家族 (JAM) 以及与它们相连的紧密连接蛋白 (ZO) 组成^[27]。

冰片可逆性开放紧密连接。陈艳明等^[28]在体外血脑屏障模型的研究中发现, 冰片能使细胞间紧密连接变得松散、细胞吞饮囊泡增大、数量增多, 而移除冰片 24 h 后上述作用消失, 这说明冰片开

放 BBB 的作用可逆。

Duan 等^[29]在大鼠 C6 胶质瘤模型中研究了天然冰片对 BBB 通透性的影响, 通过顺铂在大鼠脑内的浓度变化评价天然冰片对 BBB 的开放程度, 结果发现, 与对照组相比, 冰片低剂量组和高剂量组中顺铂在脑组织的生物利用度显著提高; 免疫组化及 ELISA 实验表明冰片可逆下调了 ZO-1 和纤维型肌动蛋白 (F-actin) 的表达水平。这说明冰片可能通过下调紧密连接相关蛋白的表达增加了 BBB 的通透性, 从而促进了顺铂进入脑内。

3.3 抑制 P-糖蛋白的活性, 逆转化疗药物耐药

P-糖蛋白 (P-gp) 是一种由 MDR 基因编码的糖蛋白, 主要存在于血管内皮细胞中, 参与各种药物和毒素的外排, P-gp 在肿瘤细胞中大量表达是导致肿瘤细胞耐药的主要原因, 后续研究发现 P-gp 在血脑屏障毛细血管上也有大量表达^[30-32]。因此, 克服 P-gp 的外排作用一方面可以使化疗药物更多的透过血脑屏障, 提高并维持药物在脑脊液的浓度; 另一方面也可以减少肿瘤细胞的耐药性。

维拉帕米是一种 P-gp 抑制剂, 研究发现维拉帕米能够在体外逆转 P-gp 引起的耐药性^[33]。陈艳明等^[34]研究表明冰片可以通过抑制细胞膜上 P-gp 的活性明显地增强长春新碱所致人宫颈癌细胞系 (Hela) 和犬肾细胞系 (MDCK) 的细胞毒性, 而这种作用与 P-gp 拮抗剂维拉帕米相似。Tang 等^[35]制备出一种共载冰片和紫杉醇的脂质白蛋白纳米粒 (BOR/PTX LANs), 以 P-gp 抑制剂环孢霉素 A 作为阳性对照, 发现冰片通过抑制 P-gp 的外排作用增加 C6 细胞对紫杉醇的摄取。

Wang 等^[36]以维拉帕米作为阳性对照, 以罗丹明 123 (Rh123) 的大鼠肠吸收参数和表观渗透系数 (P_{app}) 为考察指标研究冰片对 P-gp 的影响。结果发现, 冰片显著增加 Caco-2 细胞对 Rh123 的吸收, 提高 Rh123 在大鼠空肠和回肠的吸收速率和 P_{app} , 该实验证实了冰片可以抑制肠道中 P-gp 的表达。Yu 等^[37]发现大鼠口服冰片后海马体和下丘脑中的 Rh123 明显增加, 说明冰片对这两个区域中 P-gp 的抑制作用较强。进一步通过蛋白表达实验和逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 发现冰片对 P-gp 的抑制作用与降低海马体和下丘脑中多药耐药基因 1a (MDR1a)、多药耐药蛋白基因 1b (MDR1b)、多药耐药蛋白 1 (Mrp1) 有关。

3.4 下调缺氧诱导因子-1 α 的表达

缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 是一种转录因子, 在肿瘤细胞的缺氧微环境中被激活, 有研究发现

HIF-1 α 的表达水平与胶质瘤的病理分级呈正相关^[38]。

合成冰片通过靶向 mTORC1/eIF4E 通路下调 HIF-1 α 表达,诱导原发胶质瘤细胞凋亡从而抑制肿瘤生长。Wang 等^[39]研究了合成冰片对大鼠 C6 胶质瘤移植模型以及人原发性胶质瘤细胞增殖的抑制作用。研究表明,与对照组相比,冰片组显著地抑制了肿瘤生长,诱导胶质瘤细胞凋亡,且具有浓度依赖性;蛋白印迹实验表明冰片可以下调 Bcl-2 的表达,上调 Bax 和 caspase-3 的表达;而在细胞转染了过表达 HIF-1 α 的质粒后,这种作用被逆转,这说明冰片是通过 HIF-1 α 介导诱导人原代培养胶质瘤细胞凋亡。此外,还发现 mTORC1 siRNA 抑制了 eIF4E 的表达,eIF4E siRNA 抑制了 HIF-1 α 的表达,提示 mTORC1/eIF4E 通路参与缺氧条件下人脑胶质瘤原代培养细胞 HIF-1 α 的表达调控。

4 结语

冰片与化疗药物联用增加药物透过 BBB,提高病灶部位有效药物浓度,增强抗胶质瘤效果;冰片与化疗药物共载制备成冰片药物复合纳米粒使纳米粒的靶向性进一步增强,给药更加方便。冰片增效作用机制主要包括诱导 ROS 产生,增强对肿瘤细胞的 DNA 损伤作用;打开 BBB 的紧密连接,提高化疗药物生物利用度;抑制 P-gp,有效逆转肿瘤细胞的 MDR;下调 HIF-1 α 的表达,诱导胶质瘤细胞凋亡等。冰片的辅助作用有效地改善化疗药物对胶质瘤细胞的多药耐药性,降低血脑屏障对化疗药物的阻碍与外排作用。但值得注意的是,基于冰片与化疗药物联合应用于胶质瘤的研究还处在临床前研究阶段,目前也暂无相关制剂上市,要实现从实验室到临床的转变还需解决一些问题,比如冰片种类的选择、冰片增效的安全有效剂量范围等。冰片与化疗药物联用及共载达到靶向增效目的是一种新型的给药策略,有望为胶质瘤的临床治疗提供新的思路与方法,具有广阔的开发前景。

【参考文献】

- [1] OSTROM Q T, CIOFFI G, WAITE K, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2014-2018[J]. *Neuro Oncol*, 2021, 23(12 Suppl 2): iii1-iii105.
- [2] 汪超甲,王辉. 脑胶质瘤化疗现状及耐药机制的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2017, 22(11): 791-794.
- [3] ABBOTT N J, PATABENDIGE A A K, DOLMAN D E M, et al. Structure and function of the blood-brain barrier[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37(1): 13-25.
- [4] 董小平,喻斌,金路,等. 血脑屏障细胞组成研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(8): 281-284.
- [5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典2020版第一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 52, 61.
- [6] LI J X, XIE Q, MA R, et al. Recent progress on the synergistic antitumor effect of a borneol-modified nanocarrier drug delivery system[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 750170.
- [7] 高雅,李友明,罗燕,等. 右旋龙脑的药理作用研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(7): 1537-1540.
- [8] 段美美,曾武,陈浩,等. 天然冰片对顺铂在C6脑胶质瘤模型大鼠体内的药理学及脑组织分布的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(5): 24-27.
- [9] 郭军洽,张荣,段美美,等. 天然冰片对甲氨蝶呤透过血脑屏障的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2015, 26(1): 73-77.
- [10] 崔爱玲,王巍东,赵松鹤,等. 瘤内注射吉西他滨治疗大鼠脑胶质瘤的效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2013, 25(12): 796-798.
- [11] 张帆,房绍英,印晓星. 冰片对吉西他滨在脑胶质瘤模型大鼠体内药理学的影响[J]. *徐州医科大学学报*, 2021, 41(5): 324-327.
- [12] 范成普,陈才红,杜杭根,等. 冰片对替莫唑胺抗大鼠脑胶质瘤促进作用的研究[J]. *浙江医学*, 2019, 41(18): 1956-1958,1963,1913.
- [13] HU Q Y, GAO X L, KANG T, et al. CGKRK-modified nanoparticles for dual-targeting drug delivery to tumor cells and angiogenic blood vessels[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(37): 9496-9508.
- [14] 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.
- [15] REDDY S, TATIPARTI K, SAU S, et al. Recent advances in nano delivery systems for blood-brain barrier (BBB) penetration and targeting of brain tumors[J]. *Drug Discov Today*, 2021, 26(8): 1944-1952.
- [16] 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.
- [17] LU Y, CHEN X L, DU S Y, et al. The in situ and in vivo study on enhancing effect of borneol in nasal absorption of Geniposide in rats[J]. *Arch Pharm Res*, 2010, 33(5): 691-696.
- [18] 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]. *药学报*, 2021, 56(12): 3233-3242.
- [19] SRINIVAS U S, TAN B W Q, VELLAYAPPAN B A, et al. ROS and the DNA damage response in cancer[J]. *Redox Biol*, 2019, 25: 101084.
- [20] PRASAD S, GUPTA S C, TYAGI A K. Reactive oxygen species (ROS) and cancer: role of antioxidative nutraceuticals[J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 95-105.
- [21] 李文明,吴琦,朱彧. 异硫氰酸苄酯对脑胶质瘤U-87 MG细胞活性氧的诱导作用及其机制研究[J]. *中国现代应用药学*,

- 2014, 31(8): 938-942.
- [22] 邹林樾, 徐晓雪, 户乃丽. 雷公藤甲素对脑胶质瘤细胞凋亡的影响及机制探讨[J]. *继续医学教育*, 2018, 32(9): 145-147.
- [23] 蔡紫微, 蒋佩文, 张丹莹, 等. 活性氧介导重楼皂苷诱导脑胶质瘤细胞凋亡的研究[J]. *成都医学院学报*, 2021, 16(4): 419-423.
- [24] CAO W Q, ZHAI X Q, MA J W, et al. Natural borneol sensitizes human glioma cells to cisplatin-induced apoptosis by triggering ROS-mediated oxidative damage and regulation of MAPKs and PI3K/AKT pathway[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 72-79.
- [25] 郭源源, 王鹏云. 冰片联合紫杉醇对脑胶质瘤细胞的化疗增效作用[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(9): 9-11.
- [26] LIU W J, YIN Y B, SUN J Y, et al. Natural borneol is a novel chemosensitizer that enhances temozolomide-induced anticancer efficiency against human glioma by triggering mitochondrial dysfunction and reactive oxide species-mediated oxidative damage[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 5429-5439.
- [27] HASELOFF R F, DITHMER S, WINKLER L, et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 38: 16-25.
- [28] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2004, 24(7): 632-634.
- [29] DUAN M M, XING Y M, GUO J Q, 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.
- [30] MILLER D S, BAUER B, HARTZ A M S. Modulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier: opportunities to improve central nervous system pharmacotherapy[J]. *Pharmacol Rev*, 2008, 60(2): 196-209.
- [31] PATHAN N, SHENDE P. Tailoring of P-glycoprotein for effective transportation of actives across blood-brain-barrier[J]. *J Control Release*, 2021, 335: 398-407.
- [32] 朱国栋. 冰片开放血脑屏障及通过P糖蛋白介导的机制研究[D]. 广州: 广州医学院, 2009.
- [33] WANG L J, SUN Y. Efflux mechanism and pathway of verapamil pumping by human P-glycoprotein[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 696: 108675.
- [34] 陈艳明, 王宁生. 冰片对P-糖蛋白的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2003, 14(2): 96-99.
- [35] TANG B, FANG G H, GAO Y, et al. Lipid-albumin nanoassemblies co-loaded with borneol and paclitaxel for intracellular drug delivery to C6 glioma cells with P-gp inhibition and its tumor targeting[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2015, 10(5): 363-371.
- [36] WANG S X, TAN N, MA C C, et al. Inhibitory effects of benzaldehyde, vanillin, muscone and borneol on P-glycoprotein in caco-2 cells and everted gut sac[J]. *Pharmacology*, 2018, 101(5-6): 269-277.
- [37] YU B, RUAN M, DONG X P, et al. The mechanism of the opening of the blood-brain barrier by borneol: a pharmacodynamics and pharmacokinetics combination study[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(3): 1096-1108.
- [38] GABRIELY G, WHEELER M A, TAKENAKA M C, et al. Role of AHR and HIF-1 α in glioblastoma metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28(6): 428-436.
- [39] WANG Z, LI Q L, XIA L, et al. Borneol promotes apoptosis of Human Glioma Cells through regulating HIF-1 α expression via mTORC1/eIF4E pathway[J]. *J Cancer*, 2020, 11(16): 4810-4822.
- [收稿日期] 2022-03-30 [修回日期] 2022-09-01
[本文编辑] 费永和