

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

叶晓莉¹, 王丛瑶², 刘汀¹, 熊雪丰³, 吴梅君¹, 王彬辉⁴, 李晴宇^{1*} (1. 浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院临床药学学科, 浙江省临床肿瘤药理与毒理学研究重点实验室, 杭州 310006; 2. 杭州市萧山区第一人民医院药理学部, 杭州 311200; 3. 浙江医院药剂科, 杭州 310030; 4. 台州学院医学院附属市立医院药剂科, 浙江 台州 318000)

摘要: 目的 制备冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体(curcumin-loaded modifying borneol cationic liposomes, Cur-BCLPs), 鼻腔给药后考察其在大鼠体内的药动学行为并对其脑组织分布进行研究。方法 采用乙醇注入法制备 Cur-BCLPs; 透射电镜观察阳离子脂质体的形态; 激光粒度仪考察粒径; 超速离心法测定其包封率及载药量; 以姜黄素混悬液(curcumin suspension, Cur-Sol)和冰片-姜黄素混悬液(borneol curcumin suspension, BO-Cur-Sol)为对照组, 考察大鼠鼻腔给药 Cur-BCLPs 的体内药动学过程, 并测定其在大鼠脑组织的浓度, 运用 DAS 2.0 软件拟合药动学参数。结果 阳离子脂质体外观呈圆形或类圆形, 平均粒径为(105.99±2.40)nm, 包封率和载药量分别为(81.95±1.03)%和(4.28±0.46)%; 体内药动学结果显示, Cur-Sol、BO-Cur-Sol 和 Cur-BCLPs 的半衰期($T_{1/2}$)分别为(4.27±1.53)h, (3.98±0.24)h 和(6.01±0.63)h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为(224.38±21.95) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, (243.40±12.26) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 和(562.28±24.30) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, 清除率分别为(1.82±0.36) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, (1.72±0.11) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和(0.78±0.03) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, 滞留时间分别为(4.28±0.23)h, (4.41±0.15)h 和(8.09±0.17)h。脑组织分布结果显示, Cur-Sol、BO-Cur-Sol 和 Cur-BCLPs 的 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 分别为(29.82±1.10) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$, (35.47±1.75) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$ 和(54.06±3.90) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$, 清除率分别为(15.73±0.84) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, (13.23±0.52) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和(8.52±0.92) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。结论 Cur-BCLPs 经鼻腔给药后显著提高姜黄素体内和脑组织蓄积量并且延缓消除。

关键词: 冰片; 姜黄素; 阳离子脂质体; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2021)12-1469-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.12.010

引用本文: 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.

Preparation of Curcumin-loaded Modifying Borneol Cationic Liposomes and Study on Its Brain Targeting Effect

YE Xiaoli¹, WANG Congyao², LIU Ting¹, XIONG Xuefeng³, WU Meijun¹, WANG Binhui⁴, LI Qingyu^{1*}

(1. Department of Clinical Pharmacy, Key Laboratory of Clinical Cancer Pharmacology and Toxicology Research of Zhejiang Province, Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310006, China; 2. Department of Pharmacy, The First People's Hospital of Xiaoshan District, Hangzhou 311200, China; 3. Department of Pharmacy, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, China; 4. Department of Pharmacy, Medical College Affiliated Hospital of Taizhou University, Taizhou 318000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To prepare curcumin-loaded modifying borneol cationic liposomes(Cur-BCLPs), and to investigate their pharmacokinetics *in vivo* and the brain tissue distribution after intranasal administration. **METHODS** Cur-BCLPs were prepared with ethanol injection method; the morphology of cationic liposomes was observed by transmission electron microscope; mean particle size was estimated by laser particle size analyzer; entrapment efficiency and drug loading were investigated by ultracentrifugation; using curcumin suspension(Cur-Sol) and borneol curcumin suspension(BO-Cur-Sol) as control group, the pharmacokinetic behavior *in vivo* and the concentration in brain of Cur-BCLPs after intranasal administration in rats were studied. The pharmacokinetic parameters were calculated by DAS 2.0. **RESULTS** The shape of cationic liposomes was roundness. The mean particle size was (105.99±2.40)nm, entrapment efficiency was (81.95±1.03)%, drug loading was (4.28±0.46)%, respectively. Results of pharmacokinetic study *in vivo* showed that the $T_{1/2}$ of Cur-Sol, BO-Cur-Sol and Cur-BCLPs were (4.27±1.53)h, (3.98±0.24)h and (6.01±0.63)h, $AUC_{0 \rightarrow t}$ were (224.38±21.95) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, (243.40±12.26) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ and (562.28±24.30) $\mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, clearance rate were (1.82±0.36) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, (1.72±0.11) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and (0.78±0.03) $\text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, mean residence

基金项目: 杭州市省市共建医学重点学科建设项目(浙卫办[2018]2 号); 省级重点实验室资助项目(2020E10021); 杭州市医学重点学科资助项目(杭卫发[2021]21 号); 浙江省中医药科技计划项目(2021ZA111); 浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY865); 杭州市卫生科技计划项目(2018B013); 浙江省药学会医院药学专项科研基金项目(2020ZYY28, 2012ZYY15)

作者简介: 叶晓莉, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13486175756 E-mail: 176056953@qq.com *通信作者: 李晴宇, 女, 主任药师 Tel: 13429665858 E-mail: lqy2899@sohu.com

time were (4.28 ± 0.23) h, (4.41 ± 0.15) h and (8.09 ± 0.17) h. Results of distribution in brain showed that $AUC_{0 \rightarrow t}$ of Cur-Sol, BO-Cur-Sol and Cur-BCLPs were $(29.82 \pm 1.10) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$, $(35.47 \pm 1.75) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$ and $(54.06 \pm 3.90) \mu\text{g} \cdot \text{h} \cdot \text{g}^{-1}$, clearance rate were $(15.73 \pm 0.84) \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $(13.23 \pm 0.52) \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ and $(8.52 \pm 0.92) \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. **CONCLUSION** Cur-BCLPs after intranasal administration may increase the concentration and slow their elimination *in vivo* and brain.

KEYWORDS: borneol; curcumin; cationic liposomes; pharmacokinetics

神经胶质瘤是一种最常见的颅内高度恶性肿瘤,临床上常采用手术治疗,并结合放疗和化疗等手段。但颅脑位置禁区多,手术难度大,传统放、化疗不良反应严重,且难以透过血脑屏障^[1-2],导致胶质瘤临床治疗和药物递送出现了瓶颈问题,寻找安全有效的抗肿瘤药物成为研究热点。具有抗氧化、抗炎、清除自由基等多靶点药理作用^[3-4]的姜黄素能通过抑制血管生成,诱导肿瘤细胞分化和凋亡来发挥双重狙击肿瘤的作用,在抗肿瘤药物中扮演重要角色。但姜黄素存在生物利用度低(约 89%以原形排出体外)、体内半衰期($T_{1/2}$)较短、水溶解度低、稳定性差等问题^[5],限制了它的临床应用潜力。

为了克服姜黄素在药动学方面的局限性,增加肿瘤增殖细胞对药物的摄取量,本研究采用乙醇注入法制备冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体(curcumin-loaded modifying borneol cationic liposomes, Cur-BCLPs),以“薤捣汁,灌鼻中”的鼻腔给药方式来考察其体内药动学特征。本实验以生物黏附性较强的阳离子脂质体为载体,以具有“芳香走窜,引药上行”之效的冰片作为修饰,介导阳离子脂质体携带药物入脑发挥疗效,与带负电荷的鼻黏膜相互作用延长脂质体在鼻腔的滞留时间^[6],从而增加药物在脑部的靶向性,提高生物利用度^[7-8]。

1 材料

1.1 仪器

2010 cut 高效液相色谱仪(日本岛津公司); Optima MAX 超速离心机(美国 Beckman 公司); Nano-ZS 型粒径分析仪(英国 Malvern 公司); AH1100 高压均质机(ATS 工程有限公司); JEM 1200EX 透射电子显微镜(日本 Jeol 公司)。

1.2 药品和试剂

姜黄素原料药(成都普思生物技术有限公司,批号:12041502;纯度>98%);姜黄素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:110823-201004;含量:98.8%);冰片原料药(南京泽朗医药有限公司,批号:ZL150415BP;纯度>98%)、大豆卵磷脂(批号:B40932)、胆固醇(批号:B40333)、二油酰基磷脂

酰乙醇胺(批号:850725P)均购自上海艾韦特医药科技有限公司;甲醇为色谱醇(德国 Merck 公司);其他试剂为分析纯。

1.3 动物

清洁级 SD 大鼠 81 只,体重 (300 ± 10) g,♀♂各半,由浙江中医药大学实验动物中心提供,动物使用许可证号:SYXK(浙)2013-0184。所有动物实验均符合本校动物饲养和使用指南。

2 方法

2.1 Cur-BCLPs 的制备

将一定量姜黄素原料药、冰片、胆固醇、大豆卵磷脂、二油酰基磷脂酰乙醇胺溶于少量乙醇构成有机相,另取适量磷酸盐缓冲液构成水相,搅拌下将有机相恒速滴加到 40 °C 水相中,之后氮吹下搅拌 30 min,高压均质机高压均质 90 s 即得 Cur-BCLPs。

2.2 形态粒径

取适量 Cur-BCLPs 滴于铜网上,用 2.0%磷钨酸染色,透射电子显微镜观察外观并拍照。

2.3 包封率和载药量

取 Cur-BCLPs 溶液超速离心($40\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$, 4 °C, 30 min)测定上清液姜黄素含量(W_1);真空冷冻干燥离心后沉淀物称定总质量(W_t)。另取 1 mL Cur-BCLPs 加入适量甲醇超声破坏阳离子脂质体,测定 Cur-BCLPs 中药物总量(W_0),分别计算包封率和载药量,包封率 $\% = (W_0 - W_1) / W_0 \times 100\%$,载药量 $\% = (W_0 - W_1) / W_t \times 100\%$ 。

2.4 Cur-BCLPs 药动学和脑组织分布研究

2.4.1 色谱条件 色谱柱: Hypersil C₁₈(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相: 乙腈-0.02 mol·L⁻¹磷酸二氢钠水溶液(60:40,磷酸调 pH 值至 3.0);流速: 1.0 mL·min⁻¹;柱温: 25 °C;检测波长: 425 nm;进样量: 20 μL。

2.4.2 Cur-BCLPs 药动学研究 SD 大鼠 18 只,随机分为 3 组(每组 6 只): Cur-BCLPs 组、姜黄素混悬液(curcumin suspension, Cur-Sol)组和冰片-姜黄素混悬液(borneol curcumin suspension, BO-Cur-Sol)组,均鼻腔给药,给药剂量为 477 μg·kg⁻¹ 姜黄素。给药后按不同时间点(0.25,

0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24 h) 股动脉插管取血。将 300 μL 血浆置于离心管并加入等量乙腈, 离心取上清液, N_2 吹干, 残渣加乙腈, $12\,000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 10 min, 上清液进样。

2.4.3 Cur-BCLPs 脑组织分布研究 63 只 SD 大鼠随机分为 3 组: Cur-BCLPs 组、BO-Cur-Sol 组和 Cur-Sol 组, 均鼻腔给药, 给药剂量为 $477\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 姜黄素。给药后按不同时间点(0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8 h)颈椎脱臼处死, 取出脑, 精密称重后加生理盐水匀浆。取匀浆液加入乙腈, 按药动学研究处理。

2.4.4 数据处理分析 采用 DAS 2.0 药动学软件进行统计矩分析处理, 计算药动学参数, 并采用 SPSS 16.0 软件进行方差检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 Cur-BCLPs 质量评价

Cur-BCLPs 呈类圆形, 粒子分布均匀, 无聚集或黏连, 结果见图 1。Cur-BCLPs 平均粒径为 $(105.99\pm 2.40)\text{nm}$, 多分散系数(polydispersity index, PDI)为 (0.14 ± 0.04) 。Cur-BCLPs 的包封率为 $(81.95\pm 1.03)\%(n=3)$, 载药量为 $(4.28\pm 0.46)\%(n=3)$ 。

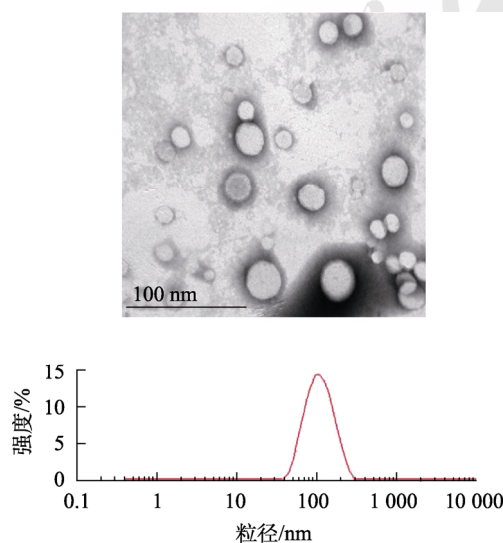


图 1 Cur-BCLPs 的性状

Fig. 1 Character of Cur-BCLPs

3.2 Cur-BCLPs 药动学和脑组织分布研究

3.2.1 Cur-BCLPs 药动学研究 与 Cur-Sol 组比较, Cur-BCLPs 组在体内的半衰期($T_{1/2}$)延长, 且达峰时间($T_{\max}$)和滞留时间(mean residence time, MRT)均延长($P<0.01$), 药时曲线下面积(area under the concentration time curve, AUC)增加($P<0.01$),

清除率(clearance rate, CL)下降($P<0.05$), 结果见图 2 和表 1。表明姜黄素被阳离子脂质体包裹后改善了药动学行为, 起到了缓释作用。可能因为脂质体双分子层通过磷脂膜包裹延长了药物在体内的循环时间。

3.2.2 Cur-BCLPs 脑组织分布研究 与 Cur-Sol 组比较, Cur-BCLPs 通过提高姜黄素在脑组织的吸收程度, 增加 AUC($P<0.01$)。由于姜黄素以分子或粒子形式包封于磷脂双分子层, 通过扩散形式使药物可持续从微粒中缓慢释放, 避免药物在血浆中降解、绕开外排转运蛋白, 减缓药物在脑部的清除速率^[9]。结果见图 3 和表 2。

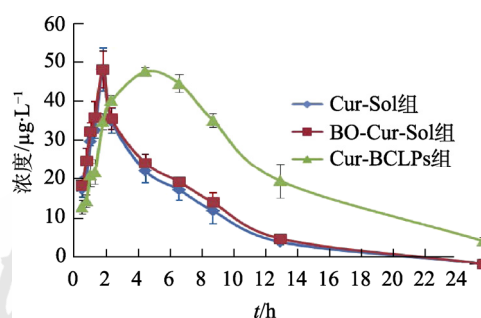


图 2 鼻腔给药后血药-时曲线($n=6$)

Fig. 2 Plasma concentration time curves after nebulized inhalation($n=6$)

表 1 鼻腔给药后大鼠血药动学参数($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Plasma pharmacokinetic parameters after nebulized inhalation($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

参数	Cur-BCLPs 组	BO-Cur-Sol 组	Cur-Sol 组
$T_{\max}/\text{h}$	$4.00\pm 0.01^{2)}$	1.50 ± 0.01	1.50 ± 0.01
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	46.37 ± 0.93	46.83 ± 4.44	46.83 ± 5.11
$T_{1/2}/\text{h}$	6.07 ± 0.63	3.98 ± 0.24	4.27 ± 1.53
$\text{AUC}_{0-\infty}/\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	$562.28\pm 24.30^{2)}$	243.40 ± 12.26	224.38 ± 21.95
$\text{CL}/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	$0.78\pm 0.03^{1)}$	1.72 ± 0.11	1.82 ± 0.36
MRT/h	$8.09\pm 0.17^{2)}$	4.41 ± 0.15	4.28 ± 0.23

注: 与 Cur-Sol 组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with Cur-Sol group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

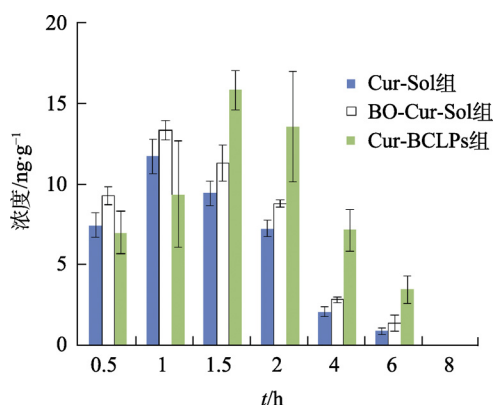


图 3 鼻腔给药后姜黄素脑内分布图($n=3$)

Fig. 3 Curcumin brain tissue distribution map after nebulized inhalation($n=3$)

表 2 鼻腔给药后大鼠脑药动学参数($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Brain tissue pharmacokinetic parameters after nebulized inhalation($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

参数	Cur-BCLPs 组	BO-Cur-Sol 组	Cur-Sol 组
T_{max}/h	1.67±0.29 ¹⁾	1.00±0.01	1.00±0.01
$C_{max}/\mu g \cdot g^{-1}$	16.32±0.73 ²⁾	13.44±0.61	11.82±1.08
$AUC_{0 \rightarrow t}/\mu g \cdot h \cdot g^{-1}$	54.06±3.90 ²⁾	35.47±1.75 ²⁾	29.82±1.09
$CL/L \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$	8.52±0.92 ²⁾	13.23±0.52	15.73±0.84

注: 与 Cur-Sol 组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with Cur-Sol group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

4 讨论

本实验采用经鼻给药的策略促进药物定向输送到靶器官。通过控制微粒靶向给药系统粒径来改善药物被脑内皮细胞吞噬的能力从而透过血脑屏障。多项研究发现,小分子药物(分子量<1 000)或粒径 ≤ 300 nm 的粒子可以通过鼻腔嗅部的嗅黏膜吸收,透过筛板经嗅球入脑,从而在脑内发挥药物的治疗作用^[10]。姜黄素的分子量为 368.39,本课题制备的脂质体,平均粒径达 106 nm,均保证了 Cur-BCLPs 经鼻入脑的可行性,显著降低血浆蛋白在其表面的吸附,减少肝脏的摄取,在制备过程中发现阳离子脂质体中加入适量的胆固醇和乙醇都可以增加包封率。一定量的胆固醇可通过减少药物泄漏来增加包封率,增加磷脂双分子层的刚性,提高剂型的稳定性。乙醇用量在 30 mL 以内时包封率依次增加,但过量的乙醇会溶解脂质膜导致药物易漏。

作为佐使药和引经药的冰片因其“芳香走窜,引经上行”“独行则势弱,佐使则有功”的特性常与其他药物配伍使用,冰片能够通过改善生物膜的通透性显著升高小粒径脂质体的摄取率和转运效率。本实验选用生物黏附性较强的阳离子脂质体为载体,通过冰片修饰发挥促渗透作用,采用微量注射器以滴鼻的方式向脑内递药直接靶向脑组织,使药物以大量小液滴的形式附着在鼻黏膜表面,延长鼻腔滞留时间,从而进一步增加脑部对姜黄素的摄取。Cur-BCLPs 经鼻给药后进入脑组织主要存在 2 种通路,一方面 Cur-BCLPs 通过呼吸部黏膜吸收进入血液循环,透过血脑屏障而进入脑组织维持血药浓度;另一方面部分 Cur-BCLPs 通过鼻黏膜直接进入脑组织,避开血脑屏障来有效增加脑内药物浓度^[11-12]。

药动学结果显示,与 Cur-Sol 组和 BO-Cur-Sol 组相比,Cur-BCLPs 的 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 、 T_{max} 和 MRT 均

明显增加或延长($P<0.01$),CL 下降($P<0.05$),说明将 Cur 制备成 Cur-BCLPs 能通过延长鼻腔滞留时间来增加药物吸收进入体内的有效浓度和循环时间,具有缓释长效作用。可能由于 Cur-BCLPs 具有药物贮库作用,吸附于表面的姜黄素很快释放,而分散于载体材料中的姜黄素则通过磷脂和胆固醇包裹表面形成“保护膜”,使药物在吸收、转运过程中不被酶分解,更好地与机体细胞组织相容,通过吸附介导的胞吞作用增加药物透过细胞膜的能力,从而使药物被高效转运吸收进入血脑屏障^[13]。

脑组织中药动学结果表明,阳离子脂质体中姜黄素的消除速率比游离的姜黄素慢,表明阳离子脂质体能够增加姜黄素在脑组织中的稳定性,延长药物在体内的循环时间。药动学参数结果表明与 Cur-Sol 组和 BO-Cur-Sol 组相比,Cur-BCLPs 的 $AUC_{0 \rightarrow t}$ 明显增加($P<0.01$),CL 下降($P<0.01$),说明 Cur-BCLPs 能够避免或减少姜黄素在血浆中降解,绕开外排转运蛋白,有利于药物跨越血脑屏障增加脑对药物的摄取,具有脑内递药特性。原因可能为:①Cur-BCLPs 与带负电荷的鼻黏膜通过静电结合有利于药物经黏膜吸收,通过延长药物在鼻腔的滞留时间来减少被黏膜纤毛清除的概率;②小粒径的 Cur-BCLPs 还可通过融合、吞噬或胞饮等作用来改变鼻黏膜类脂的有序排列,从而增多或增大细胞表面空隙,增加与鼻腔的接触面积和时间,使药物较长时间滞留于鼻黏膜上;③经冰片修饰的阳离子脂质体能够可逆性打开血脑屏障内皮细胞间的紧密连接,通过细胞间隙转运入脑,迅速提高脑内浓度。

后期可以考虑将 Cur-BCLPs 与其他抗胶质瘤药物如替莫唑胺、阿霉素等联用,通过与其他化学药物配合达到高效治疗胶质瘤的目的。

REFERENCES

- [1] BUSH N A, CHANG S M, BERGER M S. Current and future strategies for treatment of glioma[J]. *Neurosurg Rev*, 2017, 40(1): 1-14.
- [2] LI J J. Study of animals about borneol and folic acid Co-modified doxorubicin loaded PAMAM complex *in vivo*[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药理学), 2019, 36(23): 2923-2929.
- [3] MURRAY-STEWART T, CASERO R. Regulation of polyamine metabolism by curcumin for cancer prevention and therapy[J]. *Med Sci*, 2017, 5(4): 38. Doi: 10.3390/medsci5040038.
- [4] LIU W H, YUAN J B, ZHANG F, et al. Curcumin inhibits proliferation,migration and invasion of gastric cancer cells via

- Wnt3a/ β -catenin/EMT signaling pathway[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(14): 3107-3115.
- [5] KUMAR A, AHUJA A, ALI J, et al. Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells[J]. Drug Deliv, 2016, 23(1): 214-229.
- [6] GAVINI E, RASSU G, MUZZARELLI C, et al. Spray-dried microspheres based on methylpyrrolidinone chitosan as new carrier for nasal administration of metoclopramide[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 68(2): 245-252.
- [7] CHENG C, LIU X W, DU F F, et al. Sensitive assay for measurement of volatile borneol, isoborneol, and the metabolite camphor in rat pharmacokinetic study of Borneolum(Bingpian) and Borneolum syntheticum(synthetic Bingpian)[J]. Acta Pharmacol Sin, 2013, 34(10): 1337-1348.
- [8] CAI Z, HOU S X, LI Y B, et al. Effect of borneol on the distribution of gastrodin to the brain in mice via oral administration[J]. J Drug Target, 2008, 16(2): 178-184.
- [9] REN L L, CHEN S Z, LI H D, et al. MRI-guided liposomes for targeted tandem chemotherapy and therapeutic response prediction[J]. Acta Biomater, 2016, 35: 260-268.
- [10] ZHAO G, SU Q, LI J, et al. Research advance in PEG-PLA block copolymers and its micro-or nano-particles as drug delivery system[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2011, 20(1): 36-40.
- [11] XU P, DU S Y, LI Y, et al. Research progress in intranasal drug delivery system for brain targeting[J]. Drugs Clin(现代药物与临床), 2013, 28(2): 247-251.
- [12] YUAN D F, ZONG T L, GAO H L, et al. Cell penetrating peptide TAT and brain tumor targeting peptide T7 dual modified liposome preparation and *in vitro* targeting evaluation[J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2015, 50(1): 104-110.
- [13] JU R J, LI X T, SHI J F, et al. Liposomes, modified with PTDHIV-1 peptide, containing epirubicin and celecoxib, to target vasculogenic mimicry channels in invasive breast cancer[J]. Biomaterials, 2014, 35(26): 7610-7621.
- 收稿日期: 2020-02-25
(本文责编: 陈怡心)