

冰片对中枢神经系统兴奋与镇静双向调控作用机制研究进展

易 畅¹, 黄思琪¹, 刘晓轩¹, 李金玉¹, 袁焱峰¹, 刘文龙^{1,2,3*}, 张喜利^{1*}

(1. 湖南中医药大学药学院, 中药成药性与制剂制备湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208; 2. 新晃侗族自治县龙脑研究院, 湖南怀化 419200; 3. 湖南省衡阳市中医医院, 湖南衡阳 421001)

摘要: 冰片作为传统中药有开窍醒神的功效, 其双向调节中枢神经系统的机制尚未系统阐明。本文系统分析其兴奋与镇静双向调控的影响因素及机制, 综合天然冰片、艾片、合成冰片的药理学研究, 从构型、剂量、配伍、机体状态方面探讨三者对中枢神经系统的调节规律及作用机制, 以期为冰片在中枢疾病治疗及功能产品开发中的精准应用提供理论依据。结果发现, 3种冰片的旋光异构特性影响其作用效果; 剂量的差异可调控冰片的作用方向与强度; 天然冰片单独应用于正常动物时存在昼夜节律差异, 但总体倾向于镇静, 而含异龙脑的合成冰片则表现出兴奋倾向。在病理模型中, 3种冰片的作用随机体状态动态改变, 当机体处于抑制或疲劳状态时, 天然冰片、合成冰片单用或配伍应用可增强兴奋作用, 艾片、异龙脑单独使用则发挥镇静作用; 当机体处于兴奋状态时, 天然冰片、异龙脑单独使用可转为镇静作用, 体现了冰片双向调节作用的生理适应性。冰片对中枢神经系统的双向调节主要受构型、剂量及机体状态交互影响, 以神经递质网络为核心机制且具类型特异性。

关键词: 天然冰片; 艾片; 合成冰片; 中枢神经系统; 兴奋; 镇静

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)11-3685-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.022

2020年版《中国药典》收录了3种冰片, 包括天然冰片(主要成分为96%右旋龙脑)、艾片(主要成分为85%左旋龙脑)、冰片(又称合成冰片、机制冰片, 主要成分为右旋龙脑、左旋龙脑、右旋异龙脑、左旋异龙脑)^[1-3]。天然冰片为樟科植物樟 *Cinnamomum camphora* (L.) Presl 的新鲜枝、叶经提取加工制成的结晶^[4]。艾片为菊科植物艾纳香 *Blumea balsamifera* (L.) DC. 的新鲜叶经提取加工制成的结晶^[4]。合成冰片为以樟脑、松节油等为原料, 经化学方法合成的精制品^[3]。冰片性寒味辛、苦, 具有开窍醒神、清热止痛的功效^[5], 首载于《名医别录》^[6]。现代药理学研究表明, 冰片对中枢神经系统具有脑保护作用^[7-9]、促透 BBB 作用^[10-13]和兴奋、镇静作用。天然冰片可增强戊巴比妥钠下剂量的催眠作用^[14], 天然冰片和合成冰片可缩短戊巴比妥钠和苯巴比妥钠的睡眠时间^[15]。近二十年来国内外的研究热点集中在冰片对血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性的影响^[16]。但关于天然冰片、艾片与合成冰片在中枢神经系统兴奋、镇静作用的影响因素(类型、剂量、配伍、机体状态)及其作用机制缺乏系统总结, 本文对这一问题展开阐释, 以期为冰片现代化应用提供坚实的理论支撑。

收稿日期: 2025-07-02

基金项目: 湖南省自然科学基金(2023JJ60474); 湖南省重点领域研发计划项目(2023SK2046); 湖南省卫生健康高层次人才重大科研专项(R2023139); 湖南创新型省份建设专项(2024RC8110); 长沙市自然科学基金(kq2208148, kq2208191); 湖南中医药大学研究生创新课题(2024CX088)

作者简介: 易 畅(2000—), 女, 硕士生, 从事中药质量与药剂学研究。E-mail: zhengminghang0611@163.com

*通信作者: 刘文龙(1977—), 男, 博士, 教授, 从事中药质量与药剂学研究。E-mail: dragon5240@126.com

张喜利(1977—), 女, 硕士, 副教授, 从事中药质量与药剂学研究。E-mail: xiaoli610@126.com

1 冰片对中枢神经系统双向调节的影响因素

1.1 药物因素

1.1.1 类型 冰片的主要药效成分为龙脑($C_{10}H_{18}O$), 存在左旋、右旋异构体, 其来源差异本质在于旋光性异构特征, 见图1。不同旋光性的冰片对 BBB 的调节作用具有双向性, 3种冰片均能促进 BBB 开放, 但有差异^[3]。在病理状态下, 艾片的保护效果最优, 作用效果由大到小依次为艾片>天然冰片>合成冰片^[17]。三者对中枢神经系统的作用差异则更为复杂。从兴奋作用来看, 天然冰片可缩短戊巴比妥钠诱导的睡眠时间, 其机制可能为右旋龙脑更易与中枢神经系统中兴奋相关的受体结合, 从而更有效地激活神经兴奋通路, 表现出更强的兴奋作用。合成冰片中除龙脑外还含有异龙脑, 毒性大于龙脑, 脂溶性更高, 可能对中枢神经系统产生抑制或干扰作用, 导致合成冰片的兴奋效果被削弱。天然冰片因杂质少, 右旋龙脑的兴奋作用更纯粹^[15]。从镇静作用来看, 天然冰片与艾片均通过正向调节 γ -氨基丁酸A型(γ -aminobutyric acid A, GABA_A)受体活性实现镇静, 两者强度相近^[18-19]。但合成冰片中的异龙脑因脂溶性更高, 在戊巴比妥钠模型中更易穿透 BBB, 表现出强于天然冰片和艾片的镇静效果^[20]。综上所述, 3种冰

片的双向调节作用可总结为兴奋强度由大到小依次为天然冰片>合成冰片，镇静强度由大到小依次为合成冰片（异龙脑）>天然冰片≈艾片。不同病理模型影响冰片对中枢神经系统兴奋、镇静的作用。其中，异龙脑的作用具有模型依赖性，在正常动物下表现为兴奋^[18]，而在药物诱导的

病理模型中转为镇静^[20]，提示其机制可能涉及立体结构特异性（异龙脑的羟基取向使其区别于冰片，产生激活作用）和正常状态依赖性（过度兴奋时更易被异龙脑的“反向调节”影响）^[18]。

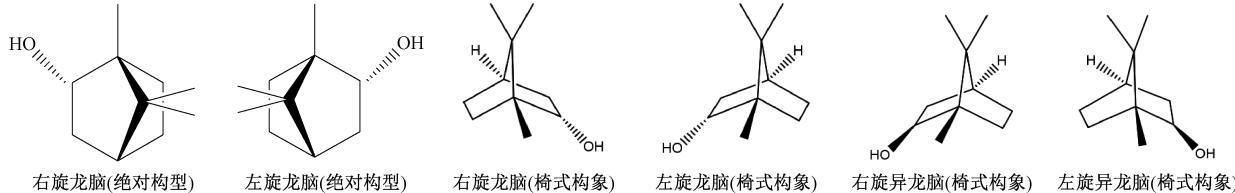


图1 龙脑结构式

1.1.2 使用剂量 天然冰片在正常条件下发挥先兴奋后镇静的作用，其发挥兴奋或镇静作用与天然冰片脑内药物浓度有关。天然冰片进入脑组织0.333 h时，天然冰片脑内药物浓度低，发挥兴奋作用，能促进兴奋性神经递质的释放，使小鼠处于兴奋状态；而当天然冰片脑内药物浓度较高时发挥镇静作用，则会抑制其释放并促进抑制性神经递质的释放，导致小鼠进入镇静状态^[21]。当剂量达到极高水平（1 200 mg/kg）时，可能会引发毒性反应^[15]，提示在临床应用中必须严格把控安全剂量范围。此外，给药途径会通过影响生物利用度，间接决定实际到达中枢神经系统的有效剂量，进而对最终作用产生影响。如在戊巴比妥钠所致睡眠模型中，腹腔注射200 mg/kg天然冰片能直接增强 γ -

氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）能系统活性，表现为镇静作用^[20]；灌胃给予216.1~400 mg/kg天然冰片可以缩短睡眠时间，发挥兴奋作用^[15,22]。腹腔注射的生物利用度高于灌胃给药，提示腹腔注射的实际作用可能等效于大剂量灌胃，符合“高剂量镇静”的总体规律^[20]，见表1。Amaral等^[23]单用100 mg/kg艾片发现其在硫喷妥钠诱导的睡眠模型发挥镇静作用。400 mg/kg合成冰片发挥兴奋作用^[15]，见表2。综上所述，冰片的使用剂量是调控其中枢神经系统兴奋、镇静作用的关键变量之一，其作用具有剂量依赖性和模型特异性，并与冰片类型、给药途径等因素存在复杂交互作用。

表1 天然冰片兴奋与镇静作用的影响因素

药物	剂量/(mg·kg ⁻¹)	研究对象	作用效果	文献
天然冰片	216.10	正常小鼠	镇静	[22]
天然冰片	1 200.00	正常小鼠	短暂兴奋,持续镇静	[21]
天然冰片	2 800.00	正常大鼠	昼间镇静,夜间兴奋	[15]
天然冰片	200.00	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	镇静	[20]
天然冰片	216.10	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	兴奋	[22]
天然冰片	400.00	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	兴奋	[15]
天然冰片	400.00	长时间连续作业大鼠	兴奋	[24]
天然冰片	400.00	长时间连续作业大鼠	兴奋	[25-26]
天然冰片	216.10	士的宁致惊厥小鼠	镇静	[22]
天然冰片	216.10	苦味毒兴奋小鼠	镇静	[22]
天然冰片	—	氯胺酮-咪达唑仑全身麻醉大鼠	兴奋	[27]
天然冰片、甘油、丙二醇	—	负重游泳实验小鼠	兴奋	[28]
天然冰片、丁香、艾叶、薄荷	—	负重游泳实验小鼠	兴奋	[29]

1.2 机体因素

1.2.1 正常动物 单用时，天然冰片主要发挥镇静作用。但异龙脑^[18]、合成冰片^[30]均发挥兴奋作用。张博^[15]研究

表明，天然冰片在白天可延长大鼠的睡眠时间，在夜晚则缩短大鼠的睡眠时间。可见天然冰片的兴奋、镇静作用呈现昼夜节律性变化。

表2 合成冰片（含异龙脑）兴奋与镇静作用的影响因素

药物	剂量/(mg·kg ⁻¹)	研究对象	作用效果	文献
合成冰片	—	正常大鼠	兴奋	[30]
薄荷、白芷、合成冰片、梔子花	—	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	兴奋	[31]
石菖蒲、肉桂、合成冰片、桂花	—	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	兴奋	[31]
合成冰片	400.00	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	兴奋	[15]
石菖蒲、合成冰片	—	睡眠剥夺大鼠	兴奋	[32]
异龙脑	—	正常小鼠	兴奋	[18]
异龙脑	—	咖啡因诱导过度兴奋小鼠	镇静	[18]
异龙脑	200.00	戊巴比妥钠诱导的睡眠小鼠	镇静	[20]

1.2.2 病理动物模型 在病理状态下,冰片对中枢神经系统的兴奋与镇静作用并非固定,而是根据机体所处的具体病理或功能状态(抑制/疲劳或兴奋/过度激活)以及用药形式(单用或配伍)进行动态调整。在病理模型中,天然冰片单用表现出明确的状态依赖性双向调节。其核心规律是,当机体处于抑制、疲劳状态,如药物诱导睡眠、麻醉、长时间疲劳时,倾向于发挥兴奋作用^[22,24-25,27];而当机体处于兴奋/过度激活状态,如惊厥时,则倾向于发挥镇静作用^[22],体现了开窍醒神功效在病理条件下的适应性。目前关于艾片单用在病理模型中的研究相对有限。当机体处于抑制状态,如硫喷妥钠诱导睡眠时,艾片单用倾向于发挥镇静作用^[23];其在兴奋状态下的作用仍需更多研究。当机体处于抑制状态,如药物诱导睡眠时,合成冰片单用倾向于发挥兴奋作用^[15];当机体出于过度兴奋状态,如药物诱导过度兴奋时,异龙脑则表现出镇静作用^[18]。在配伍条件下,天然冰片在针对抑制、疲劳状态的病理模型(如小鼠负重游泳实验)中增强或维持了兴奋作用,有效改善疲劳状态^[28-29]。合成冰片在抑制状态模型(如戊巴比妥钠诱导睡眠小鼠模型、睡眠剥夺大鼠模型)中表现出稳定的兴奋作用^[31-32]。在抑制、疲劳状态时,无论是天然冰片还是合成冰片,配伍应用通常是增强兴奋作用的有效策略,提示复方配伍可能通过协同增效机制增强冰片对机体的抑制作用。综上所述,在病理状态下,冰片单用或配伍在抑制、疲劳状态下促兴奋或维持镇静,在兴奋、过度激活状态下则促镇静。

2 冰片对中枢神经系统双向调控作用

中医药典籍对冰片早有记载,其芳香开窍、引药上行的特性,历来被视为重要的药用价值所在。研究证实,冰片能促进 BBB 生理性开放且无明显毒性^[33],可避免潜在的毒性风险;同时,冰片对病理性 BBB 通透性的抑制作用和脑保护作用为中枢神经系统疾病的治疗提供了安全保障^[34]。由此可知,冰片在中枢神经系统用药领域展现出优势,不仅能快速起效,还毒性较小。其作用机制是冰片能够透过 BBB 并与脑组织中的神经递质进行非特异性结合^[23],进而调节神经递质功能,发挥兴奋或镇静作用。

2.1 天然冰片

2.1.1 兴奋作用 在中枢神经系统中,氨基酸类神经递质在调控机体兴奋与抑制平衡方面起着关键作用,如 GABA、甘氨酸、谷氨酸、天门冬氨酸等。其中,谷氨酸和天门冬氨酸介导脑内大多数兴奋性突触传递,GABA 和甘氨酸则介导脑内大多数抑制性突触传递。天然冰片可以使脑内天门冬氨酸、GABA 水平升高,谷氨酸水平先升后降,而甘氨酸水平无较大变化^[21],其对中枢神经系统有兴奋或镇静作用是通过调控中枢兴奋或抑制性氨基酸类神经递质的水平来实现^[22]。

除氨基酸类递质外,天然冰片还可通过单胺类系统调控中枢兴奋性。单胺类递质系统是冰片发挥中枢调节的重

要途径,主要包括 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、儿茶酚胺、组胺。其中,儿茶酚胺主要指去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)、肾上腺素、多巴胺(dopamine, DA),其水平变化与机体的觉醒息息相关。在正常大鼠中,天然冰片可以降低下丘脑区 NA、肾上腺素、DA 水平,对 5-HT 水平无较大影响^[35]。在长时间连续作用大鼠模型中,天然冰片对前额叶皮层神经元有兴奋作用,其机制与皮层下组胺系统直接相关,NA、5-HT 也部分参与。在前额叶皮层中 5-HT、NA 水平升高,对 DA 水平无较大影响^[24-25];且可使长时连续作业大鼠外侧下丘脑区细胞 FBJ 鼠骨肉瘤病毒癌基因同源物(cellular FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, c-Fos)、食欲素 A(orexin-A)表达升高,这可能与冰片对受损觉醒能力的改善作用直接相关^[24]。钱丽萍等^[27]研究天然冰片对氯胺酮-咪达唑仑麻醉大鼠苏醒和认知功能的影响,发现天然冰片可改善大鼠苏醒和认知功能,且呈剂量依赖性。其作用机制为升高一氧化氮(nitric oxide, NO)水平和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,NO 作为神经信号分子可增强突触传递效率,SOD 活性提升则可能通过减少氧化损伤维持神经元兴奋性,共同促进觉醒;调节下丘脑 DA、NA、5-HT、组胺水平,进而影响觉醒状态;增加脑中总 Ca²⁺水平,延长天然冰片在中枢的作用时间,最终改善大鼠的苏醒时间和认知功能。提示天然冰片通过调节单胺类神经递质水平发挥兴奋或镇静作用,天然冰片可能具有脑区特异性调节功能。

除神经递质调控外,天然冰片还可通过抗氧化途径间接增强中枢兴奋性,其机制可能为通过抗氧化,减少肌肉损伤等。田鑫慧等^[28]发现,由天然冰片、甘油、丙二醇组成的冰片提神雾化液可通过多维度机制增强小鼠负重游泳运动耐力。该雾化液能升高小鼠体内葡萄糖水平,降低运动过程中肌糖原的消耗,从而优化能量储备;还可有效降低运动所致的乳酸水平及 LDH 活性,同时减少血清尿素氮等疲劳标志物的产生,增强机体抗疲劳能力;雾化液能降低血清丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平,升高 SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等抗氧化酶活性,增强机体清除自由基能力,减轻氧化应激损伤。这些外周能量代谢和抗氧化能力的改善,可能通过 BBB 间接增强中枢神经系统的兴奋性。

在不同模型中,冰片呈现双向调节作用,在戊巴比妥钠所致睡眠模型中,天然冰片延长小鼠睡眠潜伏期,缩短睡眠时间发挥兴奋作用^[22]。在自由活动大鼠的睡眠过程中,天然冰片可延长浅睡期、慢波睡眠、快速眼动睡眠时间^[15]。由此可知,天然冰片对睡眠的调控具有模型依赖性,在药物诱导睡眠模型中缩短总时长以促觉醒,而在自然睡眠周期中延长深度睡眠时相以优化睡眠质量。

2.1.2 镇静作用 天然冰片发挥镇静作用的靶点为 GABA 受体。天然冰片能够正向调节在非洲爪蟾卵母细胞中表达的重组人 $\alpha_1\beta_2\gamma_2L$ GABA_A 受体,进而发挥其镇静作用,其镇静作用优于艾片^[19]。

2.2 艾片

2.2.1 兴奋作用 艾片的开窍醒神功效, 可抑制神经元凋亡, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B, PI3K/Akt) 信号通路; 降低 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白相关 X 蛋白 (B-cell lymphoma 2-associated X protein, Bax) 表达, 升高 B 细胞淋巴瘤 2 蛋白 (B-cell lymphoma 2 protein, Bcl-2) 表达^[36]; 增强抗氧化防御, 升高 SOD、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 活性, 降低 MDA 水平^[37]; 改善能量代谢, 恢复钠钾-腺苷三磷酸酶 (Na^+/K^+ -ATPase, NKA) 活性, 纠正酸中毒^[37], 为艾片开窍醒神提供药效学基础。

2.2.2 镇静作用 艾片正向调节在非洲爪蟾卵母细胞中表达的重组人 $\alpha_1\beta_2\gamma_2\text{L}$ GABA_A 受体发挥镇静作用^[19]。艾片具有镇静和抗焦虑活性, 可以通过氢键与 GABA_A 受体相互作用^[23]。

2.3 合成冰片 合成冰片可能通过抑制 GABA_A 受体提高中枢神经系统的兴奋性而发挥其醒脑作用^[30]。睡眠剥夺模型中大鼠体内 5-HT、DA 水平升高, NA 水平降低。刘海弘^[32]研究发现, 石菖蒲-冰片混合干预可提升睡眠剥夺大鼠 5-HT、DA、NA 水平, 减少落水次数并增强运动协调能力, 但对正常大鼠无较大影响, 提示其作用具有病理状态选择性。合成冰片可能通过抑制 GABA_A 受体解除对单胺类神经元的抑制, 从而升高 5-HT、DA、NE 水平, 改善睡眠剥夺导致的认知障碍。

3 结语与展望

冰片是一种脂溶性高的双环单萜类化合物, 被广泛应用于医学^[38]、食品^[39-40]及香精香料领域^[41]。药动学研究表明, 冰片经口服后可快速穿透 BBB, 其脑内浓度于给药后 30 min 达峰。冰片在脑组织中的分布半衰期为 18 h。单次静脉注射冰片后的分布半衰期则仅为 2.8 min。从组织分布的角度看, 冰片主要在心、脑、肾等器官聚集, 在肝、脾、肺中的分布则相对较少^[42-43]。冰片透过 BBB 涉及多种作用机制, 包括抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 表达^[44-45]和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 水平^[45-46], 抑制基质金属蛋白酶-9 (matrix metallopeptidase 9, MMP-9) 活性^[47], 调节 NO 水平等^[48-49]。在生理屏障中, BBB 因大多数药物难以跨膜、影响脑部疾病治疗而备受关注^[50], 冰片透过 BBB 是冰片能够发挥兴奋、镇静作用的前提。综上所述, 虽然冰片与其他药物配伍可协同增效, 但本文分析表明, 构型、剂量和机体状态是决定其双向调节作用的更基础的关键因素。

本文综述了天然冰片、艾片、合成冰片及少部分复方在兴奋、镇静双向调节作用机制。三者发挥兴奋、镇静作用均通过调节氨基酸类神经递质和单胺类神经递质参与中枢兴奋、镇静作用的双向调控。天然冰片与艾片均通过正向调节 GABA_A 受体发挥镇静作用, 增强 GABA 能抑制性突触传递。合成冰片 (含异龙脑) 的兴奋作用与抑制 GABA_A 受体表达相关, 解除其对单胺类神经元的抑制。但 3 种冰

片兴奋、镇静作用机制也有不同的侧重点, 天然冰片因羟基取向与受体形成广泛疏水作用, 极低浓度 GABA 时作用增强, 适合低剂量兴奋协同^[19]。艾片因羟基反向取向, 中浓度 GABA 时有优势, 高浓度时可能抑制, 呈浓度依赖性^[19]。合成冰片 (消旋体) 中的异龙脑的立体结构差异导致模型依赖性, 正常状态激活、过度兴奋时抑制^[15,18]。3 种冰片均通过 GABA 受体和神经递质网络发挥双向调节, 但因旋光性、成分纯度及立体化学差异, 在作用靶点、强度及附加机制上呈现分化。

然而, 在文献检索过程中, 由于冰片存在天然冰片、艾片、合成冰片等多种来源, 许多研究未明确标注所用冰片的具体来源, 故部分研究未被纳入分析。本文为中枢神经系统疾病药物的研发提供了新思路, 也为冰片的精准应用奠定了理论基础。但目前该领域仍存在诸多研究空白, 现有研究虽通过动物实验证证了天然冰片、艾片及合成冰片在正常动物和疲劳动物模型中的兴奋、镇静作用, 但当前缺乏针对艾片在中枢神经系统兴奋与镇静作用的研究; 同时, 对于 3 种冰片的作用机制研究多聚焦于单味药, 对含冰片中药复方的协同增效机制研究不够深入, 未来需进一步系统研究其组分间的相互作用及对中枢神经系统的影响等。

参考文献:

- [1] Yang M Y, Khine A A, Liu J W, et al. Resolution of isoborneol and its isomers by GC/MS to identify "synthetic" and "semisynthetic" borneol products [J]. *Chirality*, 2018, 30(11): 1233-1239.
- [2] Ho T J, Hung C C, Shih T L, et al. Investigation of borneols sold in Taiwan by chiral gas chromatography [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 348-352.
- [3] Ma R, Lu D N, Wang J, et al. Comparison of pharmacological activity and safety of different stereochemical configurations of borneol: L-borneol, D-borneol, and synthetic borneol [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 164: 114668.
- [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版一部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 61; 90; 152.
- [5] 黄聪, 王建, 文静, 等. 冰片的妊娠禁忌及现代研究进展 [J]. 中药与临床, 2015, 6(4): 54-57.
- [6] 陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧, 编校. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [7] 胡琼丹, 董泰玮, 郭晓庆, 等. 天然冰片对局灶性脑缺血模型大鼠的脑保护作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2019, 35(4): 120-124.
- [8] Xie Q, Lu D N, Yuan J M, et al. L-borneol promotes neurovascular unit protection in the subacute phase of transient middle cerebral artery occlusion rats: p38-MAPK pathway activation, anti-inflammatory, and anti-apoptotic effect [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(9): 4166-4184.
- [9] Xie Q, Li J X, Dong T W, et al. Neuroprotective effects of synthetic borneol and natural borneol based on the neurovascular unit against cerebral ischaemic injury [J]. *J Pharm Pharmacol*,

- 2022, 74(2): 236-249.
- [10] Yi T, Tang D D, Wang F, et al. Enhancing both oral bioavailability and brain penetration of puerarin using borneol in combination with preparation technologies[J]. *Drug Deliv*, 2017, 24(1): 422-429.
- [11] Wu J Y, Li Y J, Yang L, et al. Borneol and A-asarone as adjuvant agents for improving blood-brain barrier permeability of puerarin and tetramethylpyrazine by activating adenosine receptors[J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1858-1864.
- [12] Hu X G, Cheng N, Zhao J H, et al. Percutaneous absorption and brain distribution facilitation of borneol on tetramethylpyrazine in a microemulsion-based transdermal therapeutic system[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2019, 14(3): 305-312.
- [13] Guo X Y, Wu G J, Wang H, et al. Pep-1 & borneol-bifunctionalized carbamustine-loaded micelles enhance anti-glioma efficacy through tumor-targeting and BBB-penetrating [J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(5): 1726-1735.
- [14] Xiao S S, Liu S Y, Yu H, et al. A Study on the mechanism of the sedative-hypnotic effect of *Cinnamomum camphora* chvar. borneol essential oil based on network pharmacology[J]. *J Oleo Sci*, 2022, 71(7): 1063-1073.
- [15] 张博. 冰片等开窍药对实验动物的睡眠时间与睡眠时相的影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2013.
- [16] 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.
- [17] Dong T W, Chen N, Ma X, et al. The protective roles of L-borneol, D-borneol and synthetic borneol in cerebral ischaemia via modulation of the neurovascular unit[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 874-883.
- [18] Buchbauer G, Jirovecz L, Jäger W, et al. Fragrance compounds and essential oils with sedative effects upon inhalation[J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82(6): 660-664.
- [19] Granger R E, Campbell E L, Johnston G A R. (+) - and (-) -borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha_1\beta_2\gamma_2L$ GABA_A receptors[J]. *Biochem Pharmacol*, 2005, 69(7): 1101-1111.
- [20] 江光池, 冯旭军, 黄岚, 等. 龙脑和异龙脑对小鼠和家兔的药理作用[J]. 华西药学杂志, 1989, 4(1): 23-25.
- [21] Li W R, Chen R Y, Yang L, et al. Pharmacokinetics of natural borneol after oral administration in mice brain and its effect on excitation ratio[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2012, 37(1): 39-44.
- [22] 黄丽, 朱彩霞, 林柳青, 等. 不同开窍药对神经中枢系统兴奋-镇静作用的影响[J]. 中医学报, 2020, 35(7): 1501-1504.
- [23] Amaral M P M, Silva Junior M P, Lima F C A. Anxiolytic/sedative effect of monoterpene (-) -borneol in mice and *in silico* molecular interaction with GABAA receptor[J]. *Future Pharmacol*, 2023, 3(1): 132-141.
- [24] 樊双义, 范小维, 樊宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠觉醒能力及认知功能的影响[J]. 药物不良反应杂志, 2006, 8(2): 101-104.
- [25] 薛丽, 范宏孝, 等. 冰片对长时连续作业大鼠前额叶皮层单胺类递质水平的影响[J]. 第三军医大学学报, 2006, 28(18): 1867-1869.
- [26] 薛丽. 冰片对长时连续作业大鼠觉醒能力损害干预的神经机制[D]. 重庆: 第三军医大学, 2006.
- [27] 钱丽萍, 翟青新, 余飞, 等. 冰片灌胃或滴鼻给药对氯胺酮-咪达唑仑麻醉大鼠苏醒和认知功能的对比研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(3): 345-347.
- [28] 田鑫慧, 陈红波, 程芳, 等. 冰片提神雾化液对小鼠的抗疲劳作用与急性毒性试验研究[J]. 首都医科大学学报, 2024, 45(3): 481-487.
- [29] 马葭葭, 张建国, 朱雨晴, 等. 中药安神助眠按摩枕的研制[J]. 人参研究, 2021, 33(4): 36-39.
- [30] 程新萍, 孙灏, 余晓华. 合成冰片对大鼠海马神经元GABA_A受体介导电流的作用[J]. 中药药理与临床, 2006, 22(5): 14-16.
- [31] 杨淑芬, 王海颖. 芳香开窍中药精油配方与风油精醒神功效比较[J]. 中国中医急症, 2018, 27(2): 300-302.
- [32] 刘海弘. 芳香开窍法抗睡眠剥夺作用的实验研究及大鼠睡眠剥夺自动记录仪的研制[D]. 广州: 第一军医大学, 2006.
- [33] Zheng Q, Chen Z X, Xu M B, et al. Borneol, a messenger agent, improves central nervous system drug delivery through enhancing blood-brain barrier permeability: a preclinical systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Deliv*, 2018, 25(1): 1617-1633.
- [34] Chen Z X, Xu Q Q, Shan C S, et al. Borneol for regulating the permeability of the blood-brain barrier in experimental ischemic stroke: preclinical evidence and possible mechanism[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 2936737.
- [35] 刘养凤, 张军平, 张伯礼, 等. 冰片对大鼠下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(2): 122-124.
- [36] 陈海, 任救宏, 郭晓庆, 等. 体外培育牛黄配伍冰片激活PI3K/Akt通路抑制脑缺血再灌注模型大鼠神经元凋亡[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2023, 52(6): 816-822.
- [37] 王洋. 麝香与冰片及其配伍对急性脑缺血模型动物的影响[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.
- [38] Hui A L, Zhang Z, Wang J H, et al. Enhanced brain targeting delivery of salvianic acid using borneol as a promoter of blood/brain transport and regulator of P-gp [J]. *Curr Drug Deliv*, 2024, 21(5): 726-733.
- [39] Dong Z, Zhao Y, Chen J L, et al. Enzymatic lipophilization of d-borneol extracted from *Cinnamomum camphora* chvar. Borneol seed[J]. *LWT*, 2021, 148: 111801.
- [40] Santana D V S, Trindade I A S, Carvalho Y M B G, et al. Analytical techniques to recognize inclusion complexes formation involving monoterpenes and cyclodextrins: A study case with (-) borneol, a food ingredient[J]. *Food Chem*, 2021, 339: 127791.
- [41] Zhang T, Zheng Y J, Fu C, et al. Chemical variation and environmental influence on essential oil of *Cinnamomum camphora*[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 973.

- [42] 滕毅, 杨海玲. 冰片在药代动力学方面的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(4): 469-475.
- [43] 褚子璇. 中药冰片的药代动力学研究及其活性物质发现[D]. 上海: 中国科学院大学 (中国科学院上海药物研究所), 2022.
- [44] Fan X, Chai L J, Zhang H, et al. Borneol depresses p-glycoprotein function by a NF-κB signaling mediated mechanism in a blood brain barrier *in vitro* model[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(11): 27576-27588.
- [45] Yang F Y, Zhao K, Zhang X F, et al. ATP induces disruption of tight junction proteins via IL-1 beta-dependent MMP-9 activation of human blood-brain barrier *in vitro*[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 8928530.
- [46] Li Y C, Li Y, Zhang Y N, et al. Muscone and (+) -borneol cooperatively strengthen CREB induction of claudin 5 in IL-1 β -induced endothelium injury[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(8): 1455.
- [47] Hua Y, Zhou L M, Yang W D, et al. Y-2 reduces oxidative stress and inflammation and improves neurological function of collagenase-induced intracerebral hemorrhage rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 910: 174507.
- [48] 贾璞, 廖莎, 杨璐萌, 等.“良关系”化合物丹参素冰片酯抗神经炎症作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 709.
- [49] 吴俊杰, 汪宏锦, 杨帅, 等. 冰片对梓醇及葛根素透过局灶性脑缺血模型大鼠血脑屏障作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(21): 3988-3995.
- [50] Wu D, Chen Q, Chen X J, et al. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 217.

益气固表丸干预慢性阻塞性肺病相关信号通路研究进展

张翠云¹, 李风森^{1,2}, 李江涛¹, 张贇芳¹, 黄泽辰¹, 荆晶^{1,2*}

(1. 新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要: 慢性阻塞性肺病是以一种持续性气流受限为特征的肺系常见病。其发病机制涉及炎症反应、气道重塑、免疫失衡、氧化应激等环节。现代医学治疗慢性阻塞性肺病存在一定局限性, 支气管扩张剂和糖皮质激素等药物治疗仅能缓解临床症状, 无法实现肺功能的结构性改善或根本性逆转患者的病理生理状态, 且长期使用容易出现耐药或继发感染。益气固表丸能够一定程度上改善慢性阻塞性肺病患者肺功能, 并且对多种呼吸系统疾病具有潜在治疗价值, 如特发性肺间质纤维化、活动性肺结核、非小细胞肺癌等。益气固表丸干预慢性阻塞性肺病所涉及的分子信号通路根据作用机制分成5大类, 包括炎性相关信号通路(NF-κB、JAK/STAT、PPAR γ 、IGF-1R/PI3K/Akt)、免疫失衡相关信号通路(树突状细胞、Th17/Treg)、气道重塑相关信号通路(TGF-β2/Smad)、氧化应激相关信号通路(SIRT5、Klotho、8-OHdG)以及其他信号通路(miRNA、水通道蛋白)。本文通过对上述信号通路进行总结, 系统性梳理益气固表丸干预慢性阻塞性肺病的分子机制及其治疗潜力, 以期为中药防治呼吸系统疾病提供更科学的理论依据。

关键词: 益气固表丸; 慢性阻塞性肺病; 信号通路

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2025)11-3690-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.11.023

慢性阻塞性肺病是一种常见慢性肺系病。研究预测到2050年全球慢性阻塞性肺病患病人数将接近6亿例, 与2020年相比慢性阻塞性肺病患病人数相对增长了23%, 给社会带来了巨大的经济负担^[1-2]。益气固表丸以二陈汤和参苓白术散化裁而来, 由13味中药组成, 具有益气固表、健脾燥湿、止咳化痰等功效。药理研究表明, 它可以延长慢性阻塞性肺病大鼠模型的咳嗽潜伏期, 降低咳嗽频率^[3]。

临床研究表明, 慢性阻塞性肺病稳定期患者口服该药3个月后, 1年中急性加重事件数量减少, 生活质量提高^[4]; 口服6个月后, 第1秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、1秒率(FEV1/FVC)水平较基线改善^[5]。

本文通过检索CNKI、万方、维普、PubMed、Web of Science数据库从建库至2025年3月15日收录益气固表丸治疗呼吸系统疾病相关的文章, 共检索到中文文献29篇,

收稿日期: 2025-08-11

基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C217); 新疆维吾尔自治区“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划项目(TSYC202301B057); 新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2023D04042)

作者简介: 张翠云(1992—), 硕士生, 从事中西医结合呼吸病研究。E-mail: 1483749878@qq.com

*通信作者: 荆晶(1982—), 博士, 主任医师, 从事中西医结合呼吸系统疾病临床诊疗及研究。E-mail: 37421380@qq.com