

中药经鼻腔给药研究

邬伟魁¹, 张海燕^{1,2*}, 宋伟¹, 贺娅¹, 李芳¹, 郑琴¹, 杨明^{1,3*}

(1. 江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室, 南昌 330004; 2. 西南交通大学材料先进技术教育部重点实验室, 成都 610003; 3. 成都中医药大学, 成都 611137)

【摘要】 主要对中药经鼻腔给药研究进行文献整理和分析。研究表明, 中药经鼻腔给药可以在鼻腔起局部治疗作用, 或经鼻吸收后向脑内递药发挥中枢治疗作用, 还可以起到治疗全身性疾病的作用。综述了近年来中药经鼻腔给药的实验研究及临床运用, 主要包括鼻用制剂国内现状、中药经鼻腔给药基础实验研究(给药途径的选择、剂型的选择、辅料的选择、体外释药评价、药代动力学研究、药效学研究、脑靶向性、安全评价)、中药鼻用制剂的临床观察实例研究, 并对其进行了展望, 以为中药经鼻腔给药临床疾病治疗应用和中药鼻用制剂新药开发提供参考。

【关键词】 经鼻给药; 鼻用制剂; 吸收促进剂; 靶向性

【中图分类号】 R283.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2011)20-0288-06

Study on Intranasal Administration of Traditional Chinese Medicine

WU Wei-kui¹, ZHANG Hai-yan^{1,2*}, SONG Wei¹, HE Ya¹, LI Fang¹, ZHENG Qin¹, YANG Ming^{1,3}

(1. Key Laboratory of Modern Preparation of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ministry of Education, Jiangxi University of TCM, Nanchang 330004, China; 2. Key Lab. of Advanced Technology of Materials (Chinese Education Ministry), Southwest Jiaotong University, Chengdu 610003, China; 3. Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, China)

【Abstract】 The field of intranasal administration of traditional Chinese medicine is illustrated in this review article. Intranasal administration of traditional Chinese medicine has a local effect on nasal cavity, or delivered from nose to brain to show a centralnervons treatment as well as works in curing systemic diseases. This paper makes an overview of expernimental study (the route of administration, dosage form selection, the choice of excipients, evaluation of drug release in vitro, pharmacokinetics, pharmacodynamics, brain targeting, safety evaluation) and clinical applications on intranasal administration of Chinese Medicine in recent years and has a bright future, expecting to provide reference for new drug of intranasal preparation of traditional Chinese medicine.

【Key words】 intranasal administration; nasal preparation; absorption enhancer; targeting

中医经鼻腔给药治病历史悠久,《伤寒杂病论》中张仲景以“韭捣汁,灌鼻中”,开窍回苏治“卒死”,开创了鼻腔治疗急症的先河^[1];唐代孙思邈《千金要方》中提到“治一切肺病咳嗽脓血及唾血不止者,用三炼酥,如鸡子黄,适寒温灌鼻中,日再夜一”;之后有李时珍《本草纲目》用巴豆油纸拈,燃

烟熏鼻,治疗中风痰厥、气厥和中毒等病症。中药经鼻腔给药可以在鼻腔起局部治疗作用,或经鼻腔黏膜下层血管的吸收进入血液循环到达全身起到治疗全身性疾病的作用,或经鼻吸收后通过鼻腔嗅上皮的双极嗅细胞沿嗅神经入脑,发挥中枢治疗作用。近年来,中药经鼻给药研究方兴未艾,其局

【收稿日期】 20110318(006)

【基金项目】 中医药行业科研专项项目(200708006);“十一五”重大新药创制项目(2009ZX09310-005;2009ZX09103-393)

【第一作者】 邬伟魁,在读研究生,从事中药鼻用制剂研究, Tel: 0791-7118108, E-mail: weikuiwu@qq.com

【通讯作者】 * 杨明,教授,博士,从事中药炮制学、中药制剂学及中药新制剂、新技术、新工艺研究, Tel: 0791-7118658, E-mail: yangming16@126.com; 张海燕,讲师,在读博士,从事中药制剂及生物材料研究, E-mail: haiyansl@163.com

部或全身治疗作用,特别是经鼻给药脑内递药发挥中枢治疗作用有广阔的应用前景。

1 鼻用制剂国内现状

《中国药典》(2010年版第二部附录 IR)中,鼻用制剂系指“直接用于鼻腔发挥局部或全身治疗作用的制剂”。鼻用制剂分类如图1。

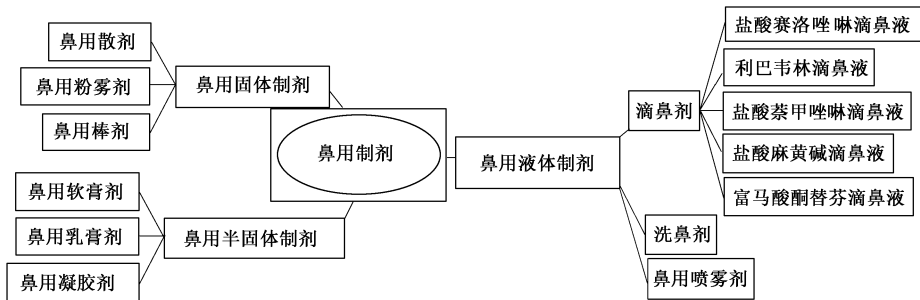


图1 鼻用制剂分类

国家食品药品监督管理局(SFDA)药品数据库中的鼻用制剂大部分为“国药准字”,进口品种较少。约一半滴鼻剂为中药制剂,多用于局部治疗,如局部消毒、收缩血管、麻醉等。鼻腔喷雾剂大部分品种为化药,多用于鼻腔局部疾病治疗;用于全身疾病治疗的品种较少(如缩宫素鼻腔喷雾剂)。中药类还有部分为鼻炎膏、喷鼻散(如复方麻黄喷鼻散)等剂型,主要用于宣肺通窍改善鼻炎症状。综上,国产鼻用制剂多用于治疗鼻腔局部疾病,主要剂型为滴鼻剂。其缺点为定量不精确、药液在鼻腔分布不均匀,且患者在使用时需仰头滴鼻,药液容易流入咽部,药物很容易被迅速清除,生物利用度较低,增加了患者用药次数,造成浪费;同时部分中药制剂具有一定的黏膜刺激性,造成不适感。中药滴鼻剂在使用时易出现局部刺激反应,基于现代提取技术和先进包材对其进行剂型改革以提高患者依从性是今后研究的重点。进口鼻用制剂多为鼻腔喷雾剂,其优点是喷出的雾滴较细,在鼻腔内分布均匀、不易流失、吸收快、生物利用度高。

2 中药经鼻腔给药基础实验研究

2.1 给药途径的选择 鼻黏膜吸收存在经细胞的脂质通道和细胞间的水性孔道2种吸收途径。采用治疗早发性痴呆症药物石杉碱甲进行大鼠鼻腔灌流实验^[2],测定循环液中药物浓度。发现石杉碱甲的鼻黏膜吸收良好,其吸收程度与药液的浓度和pH有较好的相关性。王俏等^[3]研究发现天麻苷元经鼻腔给药后能迅速完整地进入体循环中,并认为鼻腔给药与静注给药生物利用度相当。杨明等^[4]研究发现栀子苷鼻腔给药的生物利用度接近50%,并且由于鼻腔与脑部的独特联系,可实现鼻-脑直接传递给药,加上剂型的适当修饰如制备纳米粒及脂质体,从而发挥鼻腔给药靶向治疗作用,对脑部疾病进行定性与定位的治疗具有很大优势,有望在脑部疾病治疗上代替颅内注射及静脉注射。藜本内酯是川芎的有效成分之一,其中枢神经系统的神经保护作用已被证实,Guo等^[5]报道,藜本内酯经鼻腔给药后可迅速到达脑

部,或可替代传统给药途径用治脑神经疾病。

2.2 剂型的选择 唐文燕等^[6]以壳聚糖为载体材料,采用复乳化化学交联技术制备人参皂苷Rg₃鼻用微球。吴品江等^[7]通过评价脂质体、β-环糊精包合物及磷脂复合物3种载药系统对黄芩苷在离体动物鼻黏膜的透过性,优选出黄芩苷磷脂复合物明显优于另外2种载药体系。

剂型选择的评价指标主要有3个方面,一是通过考察制剂对离体或在体动物鼻黏膜的通透性,评价药物吸收效率;二是通过考察制剂对鼻黏膜的毒性情况;三是通过药效指标进一步进行筛选。

2.3 辅料的选择 黄慧锋等^[8]比较了3种吸收促进剂对黄芩苷的吸收促进作用,发现黄芩苷的鼻腔吸收需要加入吸收促进剂,且发现部分吸收促进剂虽然效果较好,但同时具有较明显毒性。陈新梅等^[9]认为人参皂苷Rg₁鼻腔吸收必须加入吸收促进剂,并选择8种吸收促进剂发现部分品种对鼻黏膜有一定的毒性。因此鼻腔给药的辅料选择需要根据制剂需要^[10],如改善黏膜层黏度、增加细胞之间及胞内的通透性、抑制药物作用部位蛋白水解酶的作用、防止蛋白类药物聚集、促进膜孔形成、加速鼻黏膜血流以及降低纤毛清除作用等机制加以利用。有些药物必须添加特定功能的辅料才能以鼻制剂形式使用,辅料的选择显得更为重要。

2.4 体外释药评价 天麻素鼻用原位凝胶的释药符合一级释放模型,其溶蚀度较小且与释放度无明显相关性;与天麻素溶液剂相比,其鼻用原位凝胶能延长释药时间,增加释药量^[11]。卓玉娟等^[12]开发离子敏感型鼻用原位凝胶,并通过比较去酰基结冷胶的浓度变化与凝胶的黏度以及释药量之间的关系评价其体外释药关系,发现释药过程符合一级释放模型。李秀英等^[13]用转篮法测定微乳凝胶剂及混悬凝胶剂中药物释放度来评价其体外释药过程。陈燕军等^[14]通过动态透析法考察其在Ringer液中的释药特性。蔡铮等^[11]设计了动态扩散池法,考察该原位凝胶的黏附性对释药的影响,发现制剂的黏附性与药物在鼻腔内的释放量成正相关。

2.5 药代动力学研究 灯盏花素为菊科植物短萼飞蓬中提取的黄酮类成分,含灯盏甲素和灯盏乙素,其中灯盏乙素含量在90%以上^[15]。灯盏花素可经鼻吸收,质量浓度对其吸收的影响较大^[16],适合制备成经鼻给药的新制剂。采用大鼠模型法,分别于单次、多次给予灯盏花素鼻腔喷雾剂后,肉

眼观察大鼠鼻腔给药侧鼻中隔黏膜;电镜观察制剂对鼻黏膜及纤毛形态、结构的影响;结果表明^[17],灯盏花素鼻腔喷雾剂无明显鼻腔纤毛毒性,进行其鼻腔喷雾剂的开发是可行的。药动学研究发现,冰片延长了灯盏花素鼻腔给药在大鼠血浆中灯盏乙素的达峰时间,但对 AUC 基本无影响^[18]。

葛根经鼻给药喷雾剂在兔体内的过程为二室模型,主要药代动力学参数^[19]是 $t_{1/2(\beta)} = 0.93 \text{ h}$, $CL = 44.23 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, $AUC = 16.28 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$, $C_{\max} = 5.9 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $t_{\max} = 0.975 \text{ h}$ 。这为葛根经鼻给药质量评价和剂型改革提供依据。考察葛根总黄酮滴鼻剂经鼻腔给药后在兔体内的药代动力学过程,并与口服给药途径进行对比研究发现,葛根总黄酮滴鼻剂在兔体内的吸收好,生物利用度较高^[20]。

李孝栋等^[21]分析苏安心鼻吸剂家兔体内外的药物化学成分,判断药物在家兔体内可能存在的代谢产物,为中药吸入制剂的开发奠定基础。冰片在家兔体内以原型成分吸收入血、分布、代谢和排泄,而苯甲酸苄酯和肉桂酸苄酯的代谢产物为 2-羟基苯甲酸甲酯。从冰片的 2 个血药峰浓度现象可知冰片具有吸收快、消除快的特点,说明该制剂具有良好的速效、长效作用。药代动力学研究表明^[22],重组水蛭素-2 (rHV2) 脂质体较 rHV2 生理盐水溶液的鼻腔吸收明显增加。

2.6 药效学研究 鼻疗法喷剂为治疗偏头痛经验方,主要含有细辛挥发油、川芎挥发油、冰片、人工麝香等。可有效降低偏头痛大鼠血液黏度、红细胞聚集率等各项血液流变指标^[23]。神经生物学作用机制研究表明,鼻疗法喷剂能有效降低血清中 5-HT、多巴胺含量,降低下丘脑、脑干的 NO 含量^[24],是鼻疗法喷剂的作用机制之一。鼻疗法喷剂对硝酸甘油所致实验性偏头痛大鼠模型行为学症状有较明显的缓解作用^[25]。有人^[26]通过制备闲庭喷鼻粉剂,治疗青霉素致癫痫模型大鼠有显著的治疗作用,并认为通过经鼻给药的方式治疗癫痫是可行的。陈恩等^[27]制备了柴胡鼻用 pH 敏感型原位凝胶,发现凝胶制剂相比原溶液鼻腔给药具有增强药效的作用,同时作用时间显著延长,具有一定的缓释作用。袁颖等^[28]用卵清蛋白生理盐水喷雾建立大鼠变应性鼻炎模型。发现鼻炎喷剂可能通过降低鼻黏膜毛细血管通透性,抑制鼻塞、流涕等变应性鼻炎的症状;可减轻鼻黏膜病变、降低鼻黏膜组胺含量^[29]达到治疗 AR 的目的。中药灌洗液^[30]能够抑制慢性肉芽肿的增生,同时其对鼻腔黏膜无局部刺激作用,具有较好的应用前景。

2.7 脑靶向性 鼻-脑递药途径在近 20 年来得到了迅速的发展。石森林等^[31]通过与静脉注射给药方式比较 CSF、脑组织、血液中灯盏乙素含量,用梯形法计算药物动力学参数,认为灯盏乙素可能是经鼻腔嗅黏膜吸收进入嗅球然后相继进入脑实质其他部分,从而认为其具有明显的脑靶向性。陶涛等^[32]制备得到石杉碱甲鼻用原位凝胶,与石森林同样也较了上述参数,发现鼻腔给药后药物在脑组织靶部位的浓度相比静注与口服有显著的增加,提高了药物的脑靶向性。蔡铮等^[33]同样得到原位凝胶组大鼠脑组织中的药物分布较静

脉及口服显给药著增加的结论,同时药物平均滞留时间增加近 4 倍,认为天麻素鼻用原位凝胶不仅具有一定的脑靶向性同时还有一定的缓释作用。张海燕等^[34]制备得到经壳聚糖修饰的栀子苷聚乳酸-羟基乙酸纳米粒(栀子苷 CS-PLGA-NPs),经鼻腔给药后 S-PLGA-NPs 能促进药物经鼻腔直接转运入脑,具有一定的靶向性。

2.8 安全评价 施春阳等^[35]在不同时间点观察医院制剂鱼腥草滴鼻液对受试动物的局部刺激性与过敏性,认为其临床使用安全可靠。在对润燥护鼻乳膏的研究中发现,其能够促进黏膜纤毛功能^[36],且临床安全范围较大^[37]。唐晓峰等^[38]通过考察复方菊冰喷雾剂鼻腔给药后动物短期内出现的急性毒性反应,局部刺激性以及相关的病理及镜下纤毛摆动时间检查。发现其无明显急性毒性、局部刺激性,但有抑制蟾蜍口腔黏膜纤毛摆动的作用。莫志红等^[39]研究了滴通鼻炎水的毒性作用,在按拟定的剂量、用法与疗程使用条件下是安全的。胡晓燕等^[40]对鼻舒宁喷雾剂的研究也对未见明显毒副作用及皮肤过敏反应。鼻爽清洗液是鼻内镜术后鼻腔鼻窦清洗换药的中药洗液,具有疏风清热、祛湿通窍之功效。实验结果显示^[41],用药豚鼠,采食、体重、眼结膜和口腔黏膜,呼吸、循环、中枢神经系统、四肢活动等均未见异常反应;白兔鼻黏膜重复接触鼻爽清洗液后未发生红斑、水肿、结痂等刺激反应和过敏反应症状。表明鼻爽清洗液的急性毒性,刺激性和过敏性甚小或无,这为临床疗效观察提供了实验依据。鼻爽清洗液是鼻腔黏膜用药,要进入临床大量使用,其相关毒理学内容尚待进一步研究和评估。

虽然已报道的鼻腔给药制剂显示出良好的安全性,但是大部分研究均为鼻黏膜、纤毛等急性毒性实验;经长期给药后的鼻黏膜毒性情况少有研究。在应用中药鼻制剂治疗慢性疾病时,疗程较长,应充分重视其鼻黏膜毒性。即便大多数中药无明显纤毛毒性及刺激性,但是中药鼻用制剂多含挥发油成分,具特殊气味,如何掩盖这种气味,提高其患者顺应性,在今后研究中应特别注意。

3 中药鼻用制剂的临床观察实例

3.1 辛夷挥发油纳米脂质体滴鼻剂 辛夷具有散风寒、通鼻窍之功,主要有效成分是挥发油。辛夷挥发油纳米脂质体能显著减轻二甲苯所致小鼠耳肿胀程度,能显著抑制醋酸所致的小鼠毛细血管通透性增加,并能有效对抗大鼠过敏性鼻炎所产生的鼻痒、喷嚏和流涕症状,疗效优于辛夷挥发油^[42];辛夷挥发油纳米脂质体有较好的抗炎、抗过敏作用,采用纳米技术对传统辛夷进行加工可以显著提高其功效。鼻黏膜局部毒性实验发现,大鼠鼻黏膜超微结构无明显改变;辛夷挥发油纳米脂质体经灌胃及鼻腔给药无明显毒性反应^[43]。纳米辛夷挥发油脂质体对蛙上颌黏膜纤毛的活性影响较低,对大鼠鼻黏膜毒性较小^[44];纳米辛夷挥发油脂质体对黏膜无明显毒性作用。辛夷挥发油纳米滴鼻剂对鼻黏膜通透性有抑制作用^[45]。30 例患者临床观察表明,辛夷挥发油纳米脂质体滴鼻剂治疗儿童变应性鼻炎有较好的疗

效^[46]。采用平行对照方法,选择变应性鼻炎患儿 191 例,随机分成 2 组,观察临床疗效、主要症状、体征及中医证候积分、外周血嗜酸性粒细胞(EOS)的变化情况,发现辛夷挥发油纳米脂质体对于儿童变应性鼻炎有治疗作用,并可能是通过降低血 EOS 计数实现的^[47]。

3.2 中药醒鼻凝胶滴剂 中药醒鼻方是鼻腔局部用药经验方,其组成主要有徐长卿、冰片等,具有疏风清热、开窍醒鼻之功效,曾将其制成醒鼻凝胶鼻腔给药^[48]。药效学研究表明,中药醒鼻凝胶滴剂治疗豚鼠变应性鼻炎有显著疗效,其作用机制是通过降低机体的白三烯 E₄、免疫球蛋白 E(IgE)含量及鼻黏膜的嗜酸性粒细胞等因素产生^[49]。中药醒鼻凝胶滴剂治疗小儿变应性鼻炎 50 例临床疗效显著^[50],变应性鼻炎患儿的尿 LTE₄ 水平明显升高,白三烯参与了变应性鼻炎的炎症反应;醒鼻凝胶滴剂对症状和体征的改善程度较布地奈德鼻喷剂稳定而持久。以泊洛沙姆 407 为凝胶材料,以泊洛沙姆 188, PEG 6000 调节胶凝温度,并采用正交试验筛选处方,采用数学模型拟合体外释放曲线。结果表明^[51],醒鼻温敏凝胶在 32~33℃ 胶凝,释药行为符合 Higuchi 方程;醒鼻温敏凝胶处方设计合理,可进一步研究开发。

3.3 复方鱼腥草鼻腔冲洗液 复方鱼腥草鼻腔冲洗液由生理盐水、鱼腥草注射液、地塞米松配制而成,配制简单,应用方便。复方鱼腥草鼻腔冲洗液治疗 187 例慢性鼻炎临床观察表明^[52],鼻腔黏膜有较快的吸收作用,鼻腔冲洗可达到局部与全身治疗的双重作用,效果较好。

4 结语

中药鼻腔给药新制剂的生产,离不开所需药包材的同步发展。如鼻腔喷雾制剂中,需要特殊的喷射用阀门系统,其中的微小部件对给药剂量的准确性影响颇大,具有较高的技术含量。《药品管理法》第六章第五十二条规定^[53]：“直接接触药品的包装材料和容器,必须符合药用要求,符合保障人体健康安全的标准”。常用药包材聚丙烯、聚乙烯是否对特定的中药性质有所影响,需进行深入考察。目前,关于鼻用制剂药包材的研究报道较少。有研究^[54]采用低密度聚乙烯、聚酯和玻璃 3 种材料作为药液的包材,应用紫外分光光度法、微生物学方法,检测不同存放条件下复方薄荷脑滴鼻液的品质变化情况。发现在阴凉处使用聚酯作为复方薄荷脑滴鼻液的容器能很好的保证其质量,效果优于低密度聚乙烯,实用性强于玻璃。鼻用制剂的发展离不开相关材料的支撑,中药鼻用制剂药包材的制造和选用仍有待加强研究,亟待开展符合中药特点的喷鼻装备的设计、制备与评价研究。

经鼻给药是一条便捷的施药途径,有其固有优势,如吸收表面积大,鼻黏膜血管丰富,药物经鼻腔快速进入循环系统可绕过肝首过效应。然而,部分药物分子的理化性质不稳定,且鼻黏膜屏障的渗透性有限,鼻腔给药并非普遍适用。鼻用制剂通常添加吸收促进剂,如卵磷脂、环糊精、壳聚糖、和表面活性剂等,以促进药物在鼻腔的吸收。值得注意的是,目前我国的药用辅料研究和应用日渐得到重视,鼻用制

剂药用辅料的选择和添加量的确定亟待加强研究。由于中药成分复杂,中药经鼻腔给药系统有必要尽量精简、优化处方;同时,应重视鼻用制剂的气味掩盖及长期给药毒性研究。

[参考文献]

- [1] 张志芬.从《中国药典》2005 年版附录看中药鼻用制剂的研究进展[J].中草药,2005,36(12):1913.
- [2] 王俏,蒋晓航,姜毓丽,等.石杉碱甲的大鼠鼻黏膜吸收研究[J].中国现代应用药学杂志,2007,24(2):94.
- [3] 王俏,陈国神.天麻苷元大鼠鼻腔和静脉注射给药的脑药动学研究[J].中国新药杂志,2010,19(8):708.
- [4] 杨明,陈晓燕,张海燕,等.栀子苷 4 种不同给药途径的药动学研究[J].中国新药杂志,2010,19(9):746.
- [5] GUO J M, DUAN J A, SHANG E X, et al. Determination of ligustilide in rat brain after nasal administration of essential oil from Rhizoma Chuanxiong [J]. Fitoterapia,2009,80:168.
- [6] 唐文燕,高静,丁雪鹰,等.鼻用人参皂苷 R_g₁ 壳聚糖微球的制备[J].第二军医大学学报,2008,29(7):817.
- [7] 吴品江,许润春,苏柘僮,等.黄芩苷脂质体、β-环糊精包合物及磷脂复合物鼻黏膜渗透性及毒性研究[J].药学学报,2009,44(4):417.
- [8] 黄惠锋,张森,唐星.各种吸收促进剂对黄芩苷鼻腔吸收的影响[J].沈阳药科大学学报,2008,25(5):347.
- [9] 陈新梅,朱家璧,孙卫东,等.吸收促进剂对人参皂苷 R_g₁ 鼻腔吸收的促进作用及鼻腔毒性[J].药学学报,2006,41(2):149.
- [10] Kavita K, Maureen D D, Douglas R F. Drug transfer through mucus [J]. Adv Drug Del Rev, 2001, 48: 173.
- [11] 蔡铮,侯世祥,宋相容,等.天麻素离子敏感鼻用原位凝胶体外释药研究[J].中国中药杂志,2008,33(7):760.
- [12] 卓玉娟,刘新,喻录容,等.辛芷离子敏感型鼻用原位凝胶的研制及体外释药评价[J].中国医院药学杂志,2009,30(1):30.
- [13] 李秀英,郑力,姜同英,等.姜黄素鼻用微乳凝胶剂的制备及性质考察[J].沈阳药科大学学报,2010,27(2):98.
- [14] 陈燕军,金日显,杨洪军,等.芎归鼻用喷雾剂的制备及其体外释药与在体吸收特性评析[J].中国中药杂志,2006,31(1):34.
- [15] 许海琴,许列琴,许江苇.常用天然提取物质量标准参考手册[M].北京:化学工业出版社,2003:124.
- [16] 石森林,徐莲英,毛展凯,等.灯盏花素经鼻给药吸收特性研究[J].中草药,2008,39(12):1812.

- [17] 石森林,张韩清,张晓东,等. 灯盏花素鼻腔喷雾剂对大鼠的鼻黏膜毒性研究[J]. 中国新药杂志,2009,18(17):1658.
- [18] 石森林,吴瑾瑾,葛卫红,等. 冰片对灯盏花素鼻腔给药在大鼠体内药动学的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2010,34(2):148.
- [19] 卢毅,张彤,陶建生,等. 葛根经鼻给药喷雾剂在兔体内药代动力学研究[J]. 中药材,2007,30(9):1102.
- [20] 郑彩美,卢毅,张彤,等. 葛根总黄酮经鼻与口服给药的药代动力学研究[J]. 中成药,2009,31(8):1194.
- [21] 李孝栋,陈燕,曾建伟,等. 苏安心鼻吸剂在家兔体内外药物成分的分析[J]. 成都医学院学报,2010,5(2):119.
- [22] 张玉杰,王筱亮,吴建梅,等. 重组水蛭素-2 脂质体的制备及大鼠鼻腔给药药代动力学[J]. 中国中药杂志,2007,32(9):801.
- [23] 刘红权,杨德功,黄厚才,等. 鼻疗法喷剂对偏头痛大鼠模型血液流变学指标的影响[J]. 吉林中医药,2008,28(8):607.
- [24] 杨德功,刘红权,黄厚才,等. 鼻疗法喷剂对偏头痛大鼠模型 5-HT、NO、多巴胺含量的影响[J]. 中国实用医药,2008,3(24):81.
- [25] 钟荣玲,黄厚才,杨德功,等. 鼻喷雾剂对硝酸甘油所致偏头痛大鼠模型行为症状的影响[J]. 实验动物科学,2009,26(4):20.
- [26] 王瑞,王苏会,闫荟,等. 困痒喷鼻粉剂对青霉素致痛大鼠作用的实验研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(1):50.
- [27] 陈恩,陈钧,曹师磊,等. 柴胡鼻用 pH 敏感型原位凝胶的制备及退热效果评价[J]. 中国医药工业杂志,2008,39(9):666.
- [28] 袁颖,潘颖宜,郭忻. 鼻炎喷剂对鼻黏膜毛细血管通透性的作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2007,13(7):49.
- [29] 袁颖,郭忻. 鼻炎喷剂对变应性鼻炎大鼠鼻黏膜形态及组胺含量的影响[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(4):72.
- [30] 陈晓华,梁山. 中药灌洗液抗小鼠肉芽肿增生的实验研究[J]. 山西中医学院学报,2007,8(5):17.
- [31] 石森林,吴瑾瑾,戴文芸,等. 灯盏乙素麻醉大鼠鼻腔给药脑内靶向性评价[J]. 中国中药杂志,2010,35(18):2453.
- [32] 陶涛,赵雁,岳鹏,等. 石杉碱甲鼻用原位凝胶的制备及其经鼻脑靶向性评价[J]. 药学学报,2006,41(11):1104.
- [33] 蔡铮,侯世祥,杨兆祥,等. 天麻素鼻用原位凝胶脑靶向性研究[J]. 四川大学学报:医学版,2008,39(3):438.
- [34] 张海燕,陈晓燕,万娜,等. 壳聚糖修饰栀子苷聚乳酸-羟基乙酸纳米粒的制备及经鼻入脑的靶向性[J]. 中国新药与临床杂志,2010,29(6):448.
- [35] 施春阳,杜光,方建国,等. 鱼腥草滴鼻液局部刺激性与过敏性观察[J]. 中国医院药学杂志,2009,29(11):876.
- [36] 杨世珍,贺修培,刘颖,等. 润燥护鼻乳膏对牛蛙口腔黏膜纤毛功能的影响[J]. 云南中医学院学报,2008,31(2):23.
- [37] 曹东,金风丽,方芳,等. 润燥护鼻乳膏部分药效学及安全性实验研究[J]. 成都中医药大学学报,2010,33(3):51.
- [38] 唐晓峰,何伟,王晖,等. 复方菊冰喷雾剂的毒性试验研究[J]. 广东药学院学报,2010,26(4):380.
- [39] 莫志红,刘元. 滴通鼻炎水毒性试验报告[J]. 广西医学,2007,29(5):736.
- [40] 胡晓燕,张鹏,王志刚. 鼻舒宁喷雾剂药效学及毒理研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(11):207.
- [41] 董彦富. 鼻爽清洗液的急性毒性、过敏性及刺激性实验[J]. 临床医学工程,2009,16(1):11.
- [42] 吴敏,路薇薇,张欣. 辛夷挥发油纳米脂质体的药理作用初探[J]. 上海交通大学学报:医学版,2007,27(4):392.
- [43] 路薇薇,吴敏,奚政君,等. 辛夷挥发油纳米脂质体的毒性研究[J]. 上海交通大学学报:医学版,2007,26(6):689.
- [44] 路筱筱,吴敏,奚政君,等. 纳米辛夷挥发油脂质体对鼻黏膜及其纤毛的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2007,14(5):21.
- [45] 张婧婷,吴敏. 辛夷挥发油纳米滴鼻剂对鼻黏膜通透性的实验研究[J]. 浙江中医药大学学报,2009,33(6):868.
- [46] 丁丽凤,吴敏. 辛夷挥发油纳米脂质体滴鼻剂治疗儿童变应性鼻炎的临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(4):58.
- [47] 吴敏,张婧婷,张欣,等. 辛夷挥发油纳米脂质体滴鼻剂治疗儿童变应性鼻炎的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(8):740.
- [48] 褚克丹,林雄. 醒鼻凝胶剂的制备及丹皮酚的含量测定[J]. 福建中医学院学报,2008,18(2):11.
- [49] 郑健,褚克丹,艾斯,等. 中药醒鼻凝胶滴剂治疗变应性鼻炎的药效学研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(4):460.
- [50] 郑健,罗海燕,艾斯,等. 中药醒鼻凝胶滴剂治疗小儿变应性鼻炎 50 例疗效观察[J]. 福建中医药,2010,41(1):3.

放射性食管炎中医研究进展

柏茂树, 黄杰*, 沈红梅, 周映伽, 朱德志, 王轶珊

(昆明医学院第三附属医院中西医结合科 云南省肿瘤医院中西医结合肿瘤临床研究中心, 昆明 650118)

[摘要] **目的:**通过文献复习总结放射性食管炎中医病因病机、治疗及实验研究的新进展,探讨目前放射性食管炎中医研究中的问题及未来发展趋势。**方法:**应用中国知识资源总库 CNKI 系列数据库和万方数据库等检索系统,检索出 2006 年以后相关文献,对其符合分析的共 16 篇文献进行汇总、分析、综述。**结果:**在临床实践中,采用辩证论治、专病专方、中药注射液、中西医结合、穴位贴敷等治法,能提高放疗完成率,改善临床症状,提高病人生活质量等;实验研究中发现中药能抑制其 COX-2、MMPs 等 mRNA 和 IL-8、TGF- β_1 等蛋白的表达,从而减轻辐射所引起的食管损伤的病理改变。**结论:**中医药防治本病,可使其症状减轻甚至消失,从而使患者得以完成放疗疗程,具有良好的应用前景。但是,目前治疗方法和疗效标准不统一,尚需建立统一疗效标准,做进一步研究。

[关键词] 放射性食管炎;病因病机;中医药;研究进展

[中图分类号] R2876 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)20-0293-04

[DOI] CNKI:11-3495/R.20110823.1117.006 **[网络出版时间]** 2011-08-23 11:17

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110823.1117.006.html>

Advances in Traditional Chinese Medicine for Radiation Esophagitis

BAI Mao-shu, HUANG Jie*, SHEN Hong-mei, ZHOU Yin-jia, ZHU De-zhi, WANG Yi-shan

(Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University & Cancer Hospital and Institute of Yunnan Province, Kunming 650118, China)

[Abstract] **Objective:** To summarize the advances on etiology, pathogenesis, treatment and experimental study applying traditional Chinese medicine on radiation esophagitis. And to explore the current problems and future trends about traditional Chinese medicine on radiation esophagitis study. **Method:** A computer-based online search of CNKI and Wanfang databases was undertaken for the relevant literature published after 01-2006. The literature of core journals with Chinese languages was choosed as its main references. A total of 16 literatures were selected. **Result:** In clinical practice, the use of dialectical theory of governance, specific prescription for certain illness,

[收稿日期] 20110421(006)

[基金项目] 云南省教育厅科学研究基金项目(2010Y186);云南省自然科学基金面上项目(2009CD182)

[第一作者] 柏茂树, 硕士, 医师, 研究方向: 抗肿瘤药物, E-mail: bmaoshu@yahoo.com.cn

[通讯作者] * 黄杰, 学士, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤的中西医结合治疗, Tel: 13888087361, E-mail: huangjie@csc.org.cn

[51] 褚克丹, 李煌, 郑健, 等. 中药醒鼻温敏凝胶的制备及其体外释放度研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(21): 2822.

[52] 李峥, 张学梅, 阎玉彦, 等. 复方鱼腥草鼻腔冲洗液治疗 187 例慢性鼻炎临床观察[J]. 2008, 16(2): 125.

[53] 刘伟, 吴天明. 我国药包材的现状与监管对策[J]. 医

药导报, 2007, 26(5): 571.

[54] 庄志铨, 周从鹰. 复方薄荷脑滴鼻液对不同药包材的选择[J]. 今日药学, 2008, 18(6): 63.

[责任编辑 邹晓翠]