

## 经鼻脑靶向给药研究进展

李思佳<sup>2,3</sup>, 杨俊<sup>1,2,3\*</sup>, 陈锋<sup>2,3</sup>, 潘艳娟<sup>1</sup>, 姜宇<sup>2,3</sup>, 路璐<sup>1</sup>, 张静<sup>2,3</sup>, 闫福林<sup>1</sup>, 卢光洲<sup>1</sup>  
(1. 新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003; 2. 湖南康普医药研究院, 湖南 汉寿 415900;  
3. 康普药业股份有限公司, 长沙 410008)

**[摘要]** 介绍经鼻脑靶向理论及其制剂的研发现状, 为开发中药鼻腔脑靶向药物提供依据。以经鼻给药、鼻腔给药、脑靶向等关键词检索中英文文献 51 篇。通过解释鼻腔生理结构的特点, 分析药物经鼻脑靶向转运的作用机制, 介绍了经鼻脑靶向治疗中枢神经系统疾病的应用实例; 通过了解经鼻给药新型制剂(原位凝胶、脂质体、微球、纳米粒制剂), 并结合中药鼻疗法, 阐述了我国中药现有经鼻制剂的应用及开发中药脑靶向制剂的可能途径, 认为中药经鼻给药脑靶向制剂具有广阔开发前景。

**[关键词]** 经鼻给药; 血脑屏障; 脑靶向; 中枢神经系统

**[中图分类号]** R283 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0289-05

## Process of Intranasal Drug Delivery for Brain Targeting

LI Si-jia<sup>2,3</sup>, YANG Jun<sup>1,2,3\*</sup>, CHEN Feng<sup>2,3</sup>, PAN Yan-juan<sup>1</sup>, JIANG Yu<sup>2,3</sup>, LU Lu<sup>1</sup>,  
ZHANG Jing<sup>2,3</sup>, YAN Fu-lin<sup>1</sup>, LU Guang-zhou<sup>1</sup>

(1. Xinxiang Medical University, Xinxiang 453003, China; 2. Hunan KAMP Institute for Medical Research, Hanshou 415900, China; 3. KAMP Pharmacy Co. Ltd., Changsha 410008, China)

**[Abstract]** The theory of intranasal brain-targeting system and its preparations were summarized to provide basis for traditional Chinese medicine (TCM). literatures searching were based on keywords as intranasal administration, nasal administration and brain-targeting system. The paper not only described the nasal cavity physiological characteristics to study the transport mechanisms of intranasal drug delivery for brain targeting, but also reviewed the situation of the central nerve system disease treatment using the intranasal drug delivery for brain targeting. The paper also described the new intranasal formulation (in situ gel, liposomes, microspheres, nanoparticles formulations) and traditional Chinese medicine nasal administration to understand the process of traditional Chinese medicine nasal administration. Intranasal brain-targeting preparations of TCM had broad development prospect.

**[Key words]** intranasal drug delivery; blood-brain barrier; brain targeting; central nervous system

中枢神经系统(central nerve system, CNS)包括大脑和脊髓, 不仅是神经活动的中心, 也是神经系统最复杂的部分。

为维持人体一个稳定的环境, CNS 与血液之间存在生理屏障——血脑屏障(brain blood barrier, BBB)。血脑屏障由致密的毛细血管内皮细胞、基膜及星形胶质细胞构成, 是药物吸收扩散进入大脑和脊髓的最大屏障。几乎所有大分子药物(重组蛋白、酶类、单克隆抗体、基因片段等)都不能通过 BBB, 且 98% 的小分子药物也很难通过 BBB 进入 CNS<sup>[1-3]</sup>。因此, 为更有效地治疗 CNS 疾病, 研究能够避开 BBB 直接运送到 CNS 的给药方式及脑靶向制剂成为人们关注的热门课题之一。近年来许多学者已证实经鼻给药是具有脑靶向性的给药途径, 该给药方法生物利用度高, 使用方便, 可避免对胃肠道的刺激及肝脏首过效应, 药物能够穿过 BBB 快速进

**[收稿日期]** 20101229(010)

**[基金项目]** 国家重点基础研究发展计划(973)课题(2007CB936104); 国家高技术研究发展计划(863)课题(2007AA021905); 湖南省科技计划项目(2010SK3212)

**[第一作者]** 李思佳, 硕士, 研究方向: 新药开发与知识产权

**[通讯作者]** \* 杨俊, 教授级高级工程师, E-mail: bcd2009@126.com

入 CNS。本文就经鼻给药的研究现状进行介绍。

## 1 鼻腔生理组织结构

鼻腔的特殊结构决定了与 CNS 的天然关系,人鼻腔容积 9~16 mL,总表面积约 180 cm<sup>2</sup>,鼻中隔将鼻腔分为左右 2 个腔,每个腔容积约 7.5 mL,表面积约 75 mL。鼻腔根据功能及组织结构分为前庭区、呼吸区和嗅觉区。前庭区位于鼻腔最前部,无呼吸功能;呼吸区内黏膜表层细胞皆有許多微绒毛,可增加药物吸收的有效面积,鼻黏膜上皮下层有丰富的毛细血管、静脉窦等,使药物能迅速经鼻黏膜给药后直接进入血液循环而发挥治疗作用;嗅觉区表面积约 10 cm<sup>2</sup>,其间分布着嗅神经,发挥着将药物输送到大脑和脑脊液的重要作用<sup>[4,6]</sup>。

## 2 经鼻给药靶向作用机制

目前国内外认可的药物经鼻入脑的转运途径有:

**2.1 嗅神经通路** 大多数病毒(肝炎病毒、脑炎病毒、狂犬病毒等)、金属离子(镉、锰、镍等)、一些药物(例如多巴胺)等沿着嗅神经通路,经神经元轴突转运至嗅球,广泛分布到大脑实质。这是经鼻入脑绕过 BBB 最直接的方法,但此通路起效慢,使药物的溶质无法迅速到达大脑或 CNS<sup>[5]</sup>。

**2.2 嗅黏膜上皮通路** 药物吸收进入嗅上皮的支持细胞和腺体,或穿过细胞间隙进入细胞间液,在到达固有层时,经嗅神经束周围间隙转运进入脑脊液<sup>[7]</sup>。黏膜上皮通路包括:①跨细胞途径:药物借助载体转运,胞饮或被动扩散进入支持细胞和腺细胞<sup>[8]</sup>;②细胞旁通路:通过支持细胞的间隙或通过支持细胞和嗅神经之间的周围裂隙进入细胞间液。相对分子质量低于 1 000 的极性药物可通过鼻黏膜上皮通路进入细胞膜<sup>[9]</sup>。此通路起效较嗅神经通路快,通常几分钟内即可起效。

**2.3 血液循环通路** 鼻腔呼吸区黏膜具有丰富的毛细血管,血流丰富,药物分子可通过黏膜吸收进入毛细血管继而进入血液循环。

另外还可通过淋巴系统<sup>[10]</sup>、三叉神经<sup>[11]</sup>、视神经<sup>[12]</sup>等通路。

## 3 经鼻给药靶向于中枢神经系统的应用实例

广义的 CNS 疾病包括老年痴呆症、帕金森症、亨廷顿病、肌萎缩性侧索硬化、癫痫、偏头痛、中风、脊髓损伤等<sup>[13]</sup>。经鼻给药治疗 CNS 疾病的作用已得到大量专家学者的证实。

**3.1 脑梗死** 杨冀萍等通过制作大鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)脑缺血再灌注模型,发现经鼻给予血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以绕开 BBB,经嗅觉通路和三叉神经通路进入中枢神经系统,可促进局灶性脑缺血后梗死灶周围血管再生,促进梗死后神经功能恢复<sup>[14-15]</sup>;王兆露、李玉苹等通过大鼠中动脉线栓法建立大鼠局灶性脑缺血-再灌注模型,经鼻给予碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF),能诱导脑梗死大鼠内源性神经干细胞的增殖和存活,促进神经功能的恢复<sup>[16-17]</sup>;陈宏珪教授经验方研制的脑醒喷鼻剂通过动物实验证明对脑组织的缺血再灌注损伤及

大鼠缺血性脑细胞损伤具有保护作用<sup>[18-19]</sup>;脑醒喷鼻剂的临床研究证明<sup>[20]</sup>对治疗急性缺血性中风也有值得肯定的疗效。张沁园<sup>[21]</sup>研究脑通滴鼻液对大鼠脑缺血实验观察证实其具有抗脑缺血、减轻脑水肿的作用,而且还有防栓、溶栓、抗血小板聚集,降低血黏度和改善大鼠软脑膜微循环等作用;临床研究证明<sup>[22]</sup>,脑通滴鼻剂可降低中风合并高脂血症患者的血脂水平,降低血液黏稠度,延缓动脉粥样硬化,防止血栓形成,对缺血中风有治疗作用。吴云娟等<sup>[23]</sup>研究三七皂苷鼻腔用喷雾剂的药代动力学与药效学,证明对大鼠急性缺血性心肌梗死及小鼠脑缺血再灌注所引起的脑水肿和脑卒中症状均具有明显的缓解作用。

**3.2 偏头痛** 杨德功等<sup>[24]</sup>观察鼻疗法喷剂对偏头痛大鼠模型 c-fos 蛋白表达,证明鼻疗法喷剂能降低中脑导水管周围灰质的 c-fos 基因的异常表达。王萍等对 100 例偏头痛患者进行临床观察,证明中药乳剂滴鼻具有良好的疗效<sup>[25]</sup>。吴琼等<sup>[26]</sup>通过临床实验,验证中药头痛鼻剂治疗偏头痛起效迅速、毒副作用小。周永红等<sup>[27]</sup>研究证明,给予实验性偏头痛模型大鼠逍遥滴鼻液能显著改善症状,且优于口服液类制剂。目前已被 FDA 批准的鼻腔用治疗偏头痛的药物有舒马曲坦、布托啡诺、双氢麦角胺和佐米曲坦<sup>[28]</sup>。

**3.3 血管性痴呆** 秦敏等<sup>[29]</sup>通过临床观察证明复方菖蒲液加氧经鼻吸入法配合头皮针治疗血管性痴呆可以改善患者定向力、记忆力、计算力及言语功能等方面,提高患者生活质量方面有显著疗效。

**3.4 脑肿瘤** Tomotaka 等<sup>[30]</sup>通过实验证明,鼻腔给予抗肿瘤药甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)能明显抑制脑肿瘤的增长,降低脑肿瘤的质量。Rintaro 等<sup>[31]</sup>证明,鼻腔给予端粒酶抑制剂 GRN163 有利于抑制肿瘤的生长,延长实验大鼠寿命,且此作用是选择性地杀死肿瘤细胞,对正常脑组织无毒性反应。

## 4 经鼻给药制剂的研究

经鼻给药的吸收率取决于药物与黏膜的接触时间、药物的溶解度、被吸入后的代谢稳定性以及鼻黏液清除率。经鼻给药制剂需无味、无刺激、对嗅觉无影响,对鼻腔黏膜有毒性作用或有可能影响鼻腔正常生理功能的制剂要慎用或不能长期使用<sup>[32]</sup>。因此新型经鼻给药剂型要求能促进亲水性大分子药物在鼻腔内的吸收,减少用药次数。

经鼻给药常用的剂型主要有滴鼻剂、喷雾剂、粉末制剂。滴鼻剂制备简便,是目前最常用的传统剂型;喷雾剂比滴鼻剂吸收快,分散粒度小,沉积在鼻腔前部、作用时间长、起效快;粉末制剂使鼻黏膜有更好的吸收。随着科技的发展,一些新的工艺和剂型被引入到这个领域中,如凝胶、脂质体、纳米粒、微球、微粒和毫微粒等<sup>[33]</sup>,它们不同程度地延长药物在鼻黏膜的停留时间,减小药物刺激,提高药物生物利用度,提高疗效。

**4.1 原位凝胶** 原位凝胶常根据作用机制分为热敏型、pH 敏感型、离子敏感型原位凝胶。原位凝胶是利用高分子材

料,使聚合物在生理条件下完成由溶液向凝胶的转化过程。该过程可延长药物在鼻腔内的滞留时间,降低纤毛对药物的清除率,减少药液流失和对咽部的刺激,同时还具有给药剂量准确、使用方便等优点<sup>[34-37]</sup>。如利巴韦林温度-离子敏感性鼻用原位凝胶喷雾剂、石杉碱甲鼻用原位凝胶喷雾剂、氢溴酸右美沙芬热敏型鼻用凝胶等皆能提高药物的脑靶向性。

**4.2 脂质体** 将药物包封在类脂质双分子层中形成,脂质体与细胞膜融合,将药物送入细胞内部。脂质体在经鼻给药系统中可延长药物在鼻腔内的置流时间、防止药物被鼻黏膜降解,加速药物通过鼻黏膜吸收、持续缓慢释药、减少对鼻黏膜的刺激性和毒性。还可用作鼻黏膜免疫佐剂,增强鼻腔传递疫苗的效果;作为基因治疗和转基因载体<sup>[38-39]</sup>。如尼莫地平冻干脂质体、硝苯地平脂质体制剂等具有良好的鼻黏膜吸收。

**4.3 微球** 微球是药物溶解或者分散在高分子材料基质中形成的微小球状实体,药物制成微球对微粒中的药物释放具有缓释性。研究表明,微球具有生物黏附性,可延长清除半衰期,具有溶胀能力等<sup>[40]</sup>。微球制剂运用于多种小分子药物及相对分子质量较大的蛋白多肽类药物(肽类激素、肽类疫苗)<sup>[41-42]</sup>。如鼻用氟尿嘧啶壳聚糖微球、鼻用万古霉素长效壳聚糖类衍生物微球、鼻用破伤风毒素(tetanus toxin, TT)微球等具有较大的实用价值。

**4.4 纳米粒** 纳米制剂的粒径比微球小,更易穿过黏膜细胞,使达到靶部位,尤其可实现脑内药量富集。Gao Xiaoling等研究凝血素共轭 PEG-PLA 纳米粒经鼻给药后在大脑中的吸收,证明该纳米粒制剂能促进药物跨鼻腔上皮细胞,促进抗原进入免疫系统<sup>[43]</sup>。生物体对纳米制剂具有良好的耐受性,这一剂型对鼻腔给药具有重要价值。如神经毒素-I 纳米粒制剂不仅能保护药物的活性,使大分子极性药物穿过

BBB,并能实现缓释、控释和靶向释药的目的。

## 5 中药经鼻给药

中药经鼻给药称鼻疗法,已有几千年的历史,滴、灌、注、点、塞、涂、拭、擦、抹、敷、纳、暗、吹、吸、嗅、闻、熏、蒸、刺、探、嚏、香佩等都是鼻疗法不同的描述<sup>[44]</sup>。中医认为脑主七窍,七窍赖脑神以支配。鼻为七窍之一,故脑主鼻窍,鼻窍赖脑神以支配。鼻与脑息息相关,而脑为元神之府,为人体之最高主宰,主藏神,统诸神,主任物,主调节,司思维,司明辨。药物纳鼻后通过鼻—脑途径作用于脑神,通过脑神的调节作用达到治疗的目的。早在汉代张仲景就采用“薤捣汁,灌鼻中”的方法,发挥开窍回苏的急救作用;《本草纲目》:“头风疼痛……先涂姜汁在鼻,立愈”;《本草纲目拾遗》在描述中药路路通功用时云:“辟瘴却瘟。明目除湿,舒经络拘挛。周身痹痛,手脚及腰痛。焚之嗅其烟气,皆愈。”

一般认为脑出血、脑血栓形成、脑梗死等脑血管疾病属中医“中风范畴”。对脑出血、脑血栓形成的“中风”治疗,以破瘀通络、活血化瘀以除脑腑之瘀为主。采用具有行气活血、化痰散结、开窍醒神等功效的中药可治疗中医中的“血脉不通”、“气血瘀阻”等。例如冰片,性味辛苦、凉,入心肺经,功擅通诸窍,散郁火。现已证明,冰片是一小分子脂溶类单帖类物质,人体能迅速吸收,并很快通过 BBB,增加药物在脑内的浓度,协同发挥药物的疗效,在治疗脑部疾病中可起到重要作用。张瑞涛等证明,冰片滴鼻可增加豚鼠鼻黏膜和脑血管的通透性<sup>[45]</sup>。袁平等发现,单味细辛、冰片配伍使用具有协同增效的作用,可减少缺血再灌注后脑梗死体积,改善神经功能障碍,对脑缺血再灌注损伤有保护作用。对临床治疗脑缺血有一定的指导意义<sup>[46]</sup>。

近年来中药复方经鼻给药制剂的应用不断有报道,详见表 1。

表 1 中药经鼻给药制剂应用举例

应用情况	药物	适应症
《中国药典》(2010 年版)	通关散 <sup>[47]</sup> :猪牙皂、鹅不食草、细辛	中风、昏厥
李如奎(上海中医药大学附属上海市中医医院)	中风一号 <sup>[48]</sup> :大黄、知母、山栀、泽泻、生蒲黄、胆南星、葶苈子、冰片	缺血性中风
陈宏珪(广州中医药大学第一附属医院)	脑醒喷鼻 <sup>[18]</sup> :川芎、石菖蒲等	急性缺血性中风
张沁园(山东中医药大学)	脑通滴鼻液 <sup>[21]</sup> :麝香、皂荚、川芎、石菖蒲、胆南星、冰片、水蛭	缺血性中风急性期
长春中医学院	头痛鼻疗剂 <sup>[26]</sup> :川芎、白芷、细辛等	中老年偏头痛
山东中医药大学	逍遥滴鼻液 <sup>[27]</sup>	偏头痛

除单味中药及中药复方制剂外中药单体成分也备受人们关注,文献中对三七总皂苷<sup>[23]</sup>、石杉碱甲<sup>[37]</sup>、人参皂苷 Rg<sub>3</sub><sup>[49]</sup>、天麻素<sup>[50]</sup>、川芎嗪<sup>[51]</sup>等的经鼻给药制剂也有相关报道。尽管中药鼻腔给药制剂取得了不少成果,但其安全性评价方面的报道较少。化学药鼻腔给药主要存在的安全性问题是药物对鼻腔黏膜纤毛的毒性作用,中药鼻腔给药制剂亦存在同样的问题。中药鼻腔给药制剂的安全性评价需进一步加强。

## 6 对我国经鼻给药研究的思考

经鼻给药脑靶向作用从药物作用机制到药物剂型的开发已得到许多学者的认可。目前,我国经鼻给药领域与发达国家尚存差距,笔者认为开发具有中医药特色,寻找安全有效、使用方便的经鼻给药制剂存有很大的空间,现做以下几点思考。

**6.1 经鼻给药脑靶向研究需更多临床验证** 纵观国内外报道,经鼻给药脑靶向研究以动物实验研究居多,药物进一步

验证还需临床观察试验对安全性、有效性进行评价。

**6.2 寻找更多对脑部疾病有显著疗效的中药单体和中药复方** 例如开窍中药具有开窍醒神、启闭回苏的作用,是治疗脑部疾病的常用药。开窍药中常用的麝香、冰片不仅可单独使用,还能配伍复方起协同作用。《中医方剂大辞典》中经鼻给药主治偏头痛、头风、首风、脑风、偏正头痛、偏正头风的方剂收录也有 80 余首。

**6.3 改良治疗脑部疾病的中药剂型** 将现有的治疗脑部疾病的单味中药或复方改良成经鼻给药制剂,改善药物的生物利用度、避免首过效应等。中药经鼻给药有通窍祛闭、宣畅气机、益气固脱的功效,尤其在患者神昏口噤的情况下,更是治疗脑部疾病的一种很好的给药途径。

**6.4 结合现代工艺剂型** 传统鼻疗法的制剂工艺比较粗糙,以液体状态滴剂为主。根据现有经鼻给药中药制剂有效成分的性质,运用新型的工艺、剂型进行二次开发。将治疗脑部疾病的中药单方或复方制剂通过改变药物粒径和药物表面形态、给予新型药物载体、加入吸收促进剂、生物黏附剂等技术方法促进药物穿过 BBB、迅速扩散进入 CNS,提高药物的稳定性,使鼻黏膜吸收更完全。例如微球制剂、脂质体制剂等。

**6.5 寻找高效低毒的吸收促进剂** 良好的鼻黏膜吸收促进剂应该促进作用强,对鼻黏膜刺激性小,对鼻纤毛功能影响小,无毒性及不良反应。目前中药鼻腔给药制剂用促进剂的报道尚少,在复方中寻找具有吸收促进作用的单味中药、有吸收促进作用的中药单体值得研究。进一步筛选出安全、有效的吸收促进剂将具有良好的使用价值。

综上所述,经鼻给药具有独特的优点,在今后的科研工作中通过进一步完善其作用机制,明确其最终靶点,在此基础上开发经鼻给药靶向性的新药应用前景将令人瞩目。

### [参考文献]

[1] William M Pardridge. Drug targeting to the brain [J]. Pharm Res, 2007, 24(9): 1733.

[2] Lusine Danielyan, Richard Schäfer, Andreas von Ameln-Mayerhofer, et al. Nasal delivery of cells to the brain [J]. Eur J Cell Biol, 2009, 88(6): 315.

[3] Illum L. Nasal drug delivery: new developments and strategies [J]. Drug Discovery Today, 2002, 7(23): 1184.

[4] Tushar K Vyas, Aliasgar Shahiwala, Sudhanva Marather, et al. Intranasal drug delivery for brain targeting [J]. Current Drug Delivery, 2005, 2: 165.

[5] Candace L Graff, Gary M Pollack. Nasal drug administration: Potential for targeted central nervous system delivery [J]. J Pharm Sci, 2005, 94(6): 1187.

[6] Illum L. Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? [J]. J Pharm Pharmacol, 2004, 56(1): 3.

[7] 王东兴,高永良,恽榴红. 脑靶向性鼻腔给药的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2): 135.

[8] Lisbeth Illum. Nasal drug delivery-possibilities, problems and solutions [J]. J Controlled Release, 2003, 87: 187.

[9] 郑爱萍,李春平,郝睿,等. 鼻腔给药靶向于中枢神经系统的研究进展 [J]. 中国药事, 2004, 18(10): 641.

[10] Shyeilla V Dhuria, Leah R Hanson, William H. Frey II. Intranasal delivery to the central nervous system: Mechanisms and experimental considerations [J]. J Pharm Sci, 2010, 99(4): 1654.

[11] 马玉苹,马敏敏,郭芮兵. 转化生长因子  $\beta_1$  经鼻三叉神经通路入脑研究 [J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(2): 219.

[12] 毛蕾蕾,孙保亮. 克服血脑屏障脑靶向给药的研究和应用 [J]. 泰山医学院学报, 2010, 31(1): 71.

[13] 陶涛,陈庆华. 药物经鼻向中枢神经系统转运的试验方法及研究进展 [J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(5): 305.

[14] 杨冀萍,刘怀军,成松明,等. 经鼻给予 VEGF 的脑靶向作用 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2009, 17(3): 165.

[15] 杨冀萍,刘怀军,程曦,等. 经鼻给予血管内皮生长因子对脑梗死大鼠梗死灶周区血管新生的影响 [J]. 中国神经免疫和神经病学杂志, 2009, 16(3): 195.

[16] 王兆露,殷勤,成松明,等. 经鼻给予碱性成纤维细胞生长因子治疗大鼠脑梗死的研究 [J]. 中国脑血管病杂志, 2008, 5(10): 451.

[17] Ma Y P, Ma M M, Cheng S M, et al. Interanasal bFGF-induced progenitor cell proliferation and neuroprotection after transient focal cerebral ischemia [J]. Neurosci Lett, 2008, 437: 93.

[18] 李荣,吴伟,陈宏珪,等. 脑醒喷鼻剂对大鼠脑缺血再灌注损伤脑组织超微结构的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(1): 10.

[19] 杨开清,陈宏珪,李荣. 脑醒喷鼻剂对缺血性脑细胞损伤的保护机制 [J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(1): 39.

[20] 杨开清,李荣,陈宏珪. 脑醒喷鼻剂治疗急性缺血性中风 66 例 [J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(1): 20.

[21] 张沁园. 脑通滴鼻液抗大鼠脑水肿及对 TXB<sub>2</sub>、6-K-PGF<sub>1</sub> 的影响的实验研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(4): 354.

[22] 张沁园,寇全春. 脑通滴鼻液治疗缺血性中风临床研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(1): 39.

[23] 吴云娟,朱晓艺,沙先谊. 三七总皂苷鼻腔给药的药代动力学与药效学 [J]. 药学报, 2005, 40(4): 377.

[24] 杨德功,黄厚才,刘红权,等. 鼻疗法喷剂治疗偏头痛在中脑导水管周围灰质 c-fos 蛋白的表达 [J]. 中国现

- 代药应用,2008,20(7):33.
- [25] 王萍,于敏华,陈南. 中药鼻疗法治疗偏头痛[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(9):72.
- [26] 吴琼,于敏华,祝雁. 头痛鼻剂治疗中老年偏头痛的临床验证[J]. 中国老年学杂志,2006,26(3):399.
- [27] 周永红,王新陆,胡怀强,等. 逍遥滴鼻液对实验性偏头痛模型大鼠行为症状的影响[J]. 中国比较医学杂志,2005,15(3):157.
- [28] 梅丹,毛世瑞. 鼻黏膜给药制剂的最新研究进展[J]. 中国药理学杂志,2008,6(2):63.
- [29] 秦敏,陆彦青. 复方菖蒲液加氧经鼻吸入法配合头皮针治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2009,19(3):142,150.
- [30] Tomotaka Shingaki, Daisuke Inoue, Tomoyuki Furubayashi, et al. Transnasal delivery of methotrexate to brain tumors in rats: A new strategy for brain tumor chemotherapy [J]. *Mol Pharmaceutics*, 2010, 7(5):1561.
- [31] Rintaro H, Tomoko O, Sergei M G, et al. New therapeutic approach for brain tumors: Intranasal delivery of telomerase inhibitor GRN163[J]. *Neuro Oncol*, 2008, 10(2):112.
- [32] 叶秀秦. 鼻腔给药治疗疾病的研究进展[J]. 海峡药学,2006,18(4):160.
- [33] 冯胜,张毕奎. 鼻黏膜给药剂型的研究进展[J]. 中国药房,2007,18(8):625.
- [34] 白海芬,林华庆. 原位凝胶在黏膜给药制剂中的研究进展[J]. 中国药业,2009, 18(15):60.
- [35] 陈两绵,王锦玉,仝燕,等. 黏膜给药原位凝胶的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,14(8):76.
- [36] Zaki N M, Awad G A, Mortada N D, et al. Enhanced bioavailability of metoclopramide HCl by intranasal administration of a mucoadhesive in situ gel with modulated rheological and mucociliary transport properties[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 32(4/5):296.
- [37] 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.
- [38] 晏亦林,周莉玲. 脂质体在鼻腔给药系统中的应用概述[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(4):307.
- [39] Béduneau A, Hindré F, Clavreul A, et al. Brain targeting using novel lipid nanovectors [J]. *J Controlled Release*, 2008, 126:44.
- [40] 徐巍,苏乐群,李宏建. 鼻腔给药制剂的研究进展[J]. 中国药房,2008,19(22):1747.
- [41] 王治闽,李范珠. 蛋白多肽类药物微球鼻腔给药的研究进展[J]. 中国药物与临床,2007,7(10):737.
- [42] Alpar H O, Somavarapu S, Atuah K N, et al. Biodegradable emucoadhesive particulates for nasal and pulmonary antigen and DNA delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(3):411.
- [43] Gao X L, Tao W X, Lu W, et al. Lectin-conjugated PEG-PLA nanoparticles: Preparation and brain delivery after intranasal administration [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(1):3482.
- [44] 钱俊华,李亚华. 传统中医鼻疗的方法相应的剂型和适应症[J]. 中医药学刊,2005,23(6):1086.
- [45] 张瑞涛,王晖,陈丽,等. 冰片滴鼻对豚鼠鼻黏膜血管和脑血管通透性的影响研究[J]. 中国药房,2005,16(17):1291.
- [46] 袁平,杨杰红,张宇燕. 细冰合剂滴鼻对大鼠脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(12):859.
- [47] 中国药典. 一部[S]. 2010:1052.
- [48] 施慧芬. “中风1号”鼻腔喷雾剂对脑缺血大鼠急性期的治疗作用[J]. 上海中医药大学学报,2008,22(6):64.
- [49] 唐文燕,高静,高申. 鼻用人参皂苷 Rg<sub>3</sub> 壳聚糖微球的制备[J]. 第二军医大学学报,2008,29(7):817.
- [50] 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.
- [51] 晏亦林,周莉玲,叶勇,等. 磷酸川芎嗪脂质体大鼠在体鼻黏膜吸收研究[J]. 中药新药与临床药理,2007,18(5):406.

[责任编辑 邹晓翠]