综述

食管局部给药系统及评价方法的研究进展

张天天，吴东宇，柴旭煜*

（中国医药工业研究总院医药先进制造国家工程研究中心，上海 201203）

摘要：当前，食管病变的治疗手段多为全身给药，通常存在疗效不佳、不良反应严重等缺点。局部给药可有效提高病灶部位的药物浓度，特别适合食管炎、食管癌及其他食管疾病的治疗。但食管给药面临诸多困难，其中主要是药物滞留时间短暂和难以渗入黏膜。近年来，多种用于食管局部给药的新型递送系统已被构建，以突破食管组织学和生理学上的递送难点，为相关疾病患者带来了新希望。该综述从食管的组织学和生理学特点入手，分析实现局部药物治疗的挑战，总结了口服制剂、食管支架和局部注射等给药方案及体内外评价方法的新进展，为食管局部给药系统的未来开发提供参考。

关键词：食管疾病；食管给药；评价方法；递药系统；口服；食管支架；局部注射；研究进展

中图分类号：Q944.9；R571　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)05-0604-08

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.05.002

Research Progress of Localized Esophageal Drug Delivery Systems and Evaluation Methods

ZHANG Tiantian, WU Dongyu, CHAI Xuyu*

(*National Advanced Medical Engineering Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203*)

ABSTRACT: The current majority therapeutic approaches for esophageal diseases are systemic administrations, which often present disadvantages such as limited efficacy and significant adverse effects. Local administration can efficiently increase the concentration of drugs at the lesion sites, making it particularly suitable for the treatment of esophagitis, esophageal cancers, and other esophageal diseases. However, esophageal administration still faces numerous difficulties, the most significant of which are the short drug retention time and the difficulty of penetrating the mucosa. In recent years, various new delivery systems have been developed for localized esophageal drug delivery to overcome the challenges posed by esophageal histology and physiology, offering new hope for patients with related diseases. Based on the introduction of the histological and physiological features of the esophagus, this review analyzes the challenges of local drug therapy, summarizes the new progress in drug administration schemes like oral preparations, esophageal stents and local injections as well as the development of *in vitro* and *in vivo* evaluation methods, which provide some references for the further development of esophageal local drug delivery systems.

Key Words: esophageal disease; esophageal drug delivery; evaluation method; drug delivery system; oral administration; esophageal stent; local injection; research progress

食管作为人体消化道的重要组成部分，是饮食和口服药物进入体内的必经之路。胃液反流、药物黏附、机械刺激、免疫力低下等因素都可能诱导食管疾病的产生、发展和恶化。食管病变会导致食管狭窄，引发食物嵌塞和药物服用障碍，严重影响患

收稿日期：2023-11-22

作者简介：张天天（2000—），女，硕士研究生，专业方向：消化道定位输送技术。

通信作者：柴旭煜（1982—），男，研究员，从事口服制剂新技术及产业化的研究。

E-mail：chaixuyu@sinopharm.com

者的日常生活和疾病治疗。常见的食管疾病包括食管癌、胃食管反流病、食管念珠菌病、嗜酸性粒细胞性食管炎等。其中，食管癌是世界上第七大常见恶性肿瘤和第六大常见死亡原因，5 年相对生存率仅为 20%[1]。有研究[2—4]报道，胃食管反流病、食管念珠菌病和嗜酸性粒细胞性食管炎的疾病流行率分别为 10%～20%（除东亚）、1.7%和 0.034 2%，且有不断增加的趋势。

食管局部给药可有效提升病灶部位的药物浓度，降低全身给药引发的不良反应，更好地发挥治疗价值。此外，食管局部给药能有效避免胃酸和消化酶对口服药物吸收的影响，对实现生物大分子药物口服递送、发挥全身治疗效果具有一定的意义。本综述从介绍食管的组织和生理特征入手，分析了局部给药的困难，重点阐述了递送手段和评价方法，并讨论和展望了食管局部给药系统的开发方向。

1 食管的组织学和生理学特征

食管是人体消化道的一部分，是指从咽部至胃贲门的一段直径约 25 mm、全长约 23 cm 的细长中空管道，主要起输送饮食和药物的功能。食管内侧表面积约 180 cm^2，表层黏液成分近似唾液，pH 值为 6～7[5]。食管从上到下可分为 3 段[6]：颈段位于咽食管连接处至胸骨上切迹，胸段位于胸骨上切迹至食管裂孔处，腹段位于食管裂孔处至食管胃连接处。整个食管上有 3 个狭窄部位[7]：第 1 个狭窄部位在食管上括约肌靠近气管环状软骨的位置，即咽食管连接处，是整个食管最窄的地方，直径仅有 14 mm；第 2 个狭窄部位由左侧主支气管和主动脉弓压迫食管形成；第 3 个狭窄部位处于膈肌裂孔处。食管壁最内层是由鳞状上皮组成的黏膜，黏膜往外依次为由疏松结缔组织组成的固有层、由纵向排列的平滑肌组成的黏膜肌层、由规则结缔组织组成的黏膜下层以及由纵行肌层和环形肌层组成的肌层[8]。

食管在正常情况下处于收缩状态，吞咽时会根据需要打开。药物口服后，食管上括约肌舒张，食管向上移动，药物进入食管。药物在蠕动波的推动下移动，食管下括约肌打开，药物从食管进入胃部，下括约肌再关闭，起防止胃液反流的作用。药物在食管中的停留时间很短暂，从吞咽至抵达胃部整个过程仅 5～15 s[9]。

2 局部给药的挑战

食管特殊的组织学和生理学特点给局部有效治疗带来了挑战。首先药物通过食管的时间很短，无法在正常状态下的食管中长时间停留。其次，食管黏膜由鳞状上皮细胞构成，排列紧密，增加了药物渗透进入的难度。另外，食物和唾液对食管的不断冲刷、患者体位变化等也会影响药效的发挥。

3 局部给药方法

已报道的局部给药方法主要有口服给药、食管支架给药和局部注射 3 类，下面分别进行介绍。

3.1 口服给药

3.1.1 口崩片

德国福克制药股份有限公司（Dr. Falk Pharma GmbH）开发的布地奈德口崩片（Jorveza®），于 2018 年 1 月 8 日在欧盟获批上市，是全球首个嗜酸性粒细胞性食管炎局部治疗药物。该制剂被设计成口腔含服形式，利用泡腾作用刺激唾液分泌，崩解后的药物随着唾液被一点一点吞咽，通过延缓片剂在口腔中的滞留时间，起到延长药物在食管中滞留、增加渗透的效果[10]。为了减少其他因素对食管壁的冲刷，该片剂服用 30 min 后才可进食、饮水或清洁口腔。一项在欧洲完成的由 88 位受试者参加的双盲平行试验（NCT02434029）[10—11]比较了 Jorveza®（1 mg，1 日 2 次）与安慰剂的临床效果。结果显示，给药至 6 周时，服用 Jorveza® 组的患者有 57.6%达到了完全缓解的主要终点，而安慰剂组无人达到主要终点（P<0.000 1）；有 93.2%的患者达到了组织学缓解的次要终点，而安慰剂组无人达到次要终点（P<0.000 1）。

3.1.2 黏性液体

武田（Takeda）公司开发的布地奈德口服混悬液（Eohilia™），于 2024 年 2 月 9 日获 FDA 批准上市，是美国首款治疗嗜酸性粒细胞性食管炎的口服药物。该混悬剂设计为黏性液体，用以增强食管局部疗效[12]。与 Jorveza® 一致，该药物服用后 30 min 内也不能进食或饮水。一项 92 名患者

参加的 II 期临床试验（NCT01642212）[12—13] 结果显示，该制剂日服 2 mg、每日 2 次的给药方案可获得患者吞咽困难改善、组织学缓解以及嗜酸性粒细胞减少等显著疗效。相较于安慰剂组，其治疗 12 周后的组织学应答显著增加（38.0% vs. 2.4%，*P*<0.000 1），因此获得了 FDA 授予的突破性药物资格和孤儿药资格。一项在美国开展的由 318 名患者参与的随机、双盲、安慰剂对照的III期临床试验（NCT02605837）[12,14] 结果显示，与安慰剂组相比，Eohilia™ 治疗组在 12 周后的共同主要终点组织学应答（53.1% vs. 1.0%，*P*<0.001）和吞咽困难症状应答（52.6% vs. 39.1%，*P*=0.024）均显著增加。液体制剂便于消化道狭窄或吞咽困难的食管疾病患者服用。通过提高其黏稠度来增加食管黏附、实现更好的治疗效果，是目前研究的一个主要方向。除已获批上市产品外，还有利用透明质酸、硫酸软骨素和泊洛沙姆 407 组合的黏附作用保护受损食管黏膜 [15]，壳聚糖增加食管黏附性用于巴雷特食管诊断 [16]，以及聚乳酸 - 超支化聚甘油纳米粒作为生物黏附材料用于贲门失弛缓症治疗 [17] 等的报道。

3.1.3　微针装置

LI 等 [18] 报道了食管局部给药用的大药丸（图 1）。该药丸由内至外依次为硬芯、海绵壳和中空微针。海绵壳装载多肽和蛋白质等药液形成储库，与外侧微针共同形成弹性结构以减少对食管肌肉组织的损伤。当大药丸被吞下，经过食管时，硬芯和食管内壁会共同挤压海绵壳，药液则能在毛细管作用下通过中空微针注入食管。该系统为食管局部药物递送提供了新思路，对实现在消化道内易降解、口服生物利用度低的生物大分子的口服递送具有特别意义。但这类利用机械尺寸效应的食管局部滞留方案，其治疗效果往往会存在显著的个体差异，并受限于饮食及活动状态的影响，另外其安全性和梗阻风险也有待临床验证。

3.1.4　EsoCap® 给药系统

KRAUSE 等 [19] 报道了一种新型食管局部给药装置——EsoCap® 给药系统（图 2）。该系统由卷起膜、切缝的胶囊、沉降器和保持器组成，其中的卷起膜含有药物。该体系被吞服后，卷起膜一端的保持器停留在口部，另一端被沉降器带着往胃部下沉，使卷起膜在食管内展开而释药。一项由 12 名健康志愿者参加的早期临床研究 [19] 结果显示，在连续 3 d 的试验期间，所有志愿者都能自行顺利吞服该胶囊，未出现恶心、呕吐等明显不适，并且均可在约 3 min 后取出保持器。

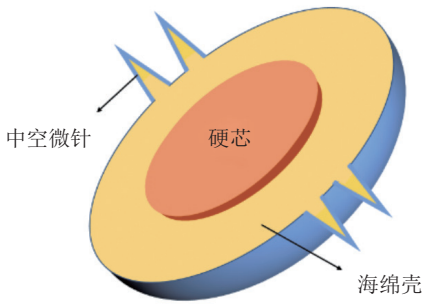


图 1　用于食管递送多肽和蛋白质药物的大药丸示意图

Fig.1　Schematic Diagram of the Bolus for Delivering Peptide and Protein Drugs to the Esophagus

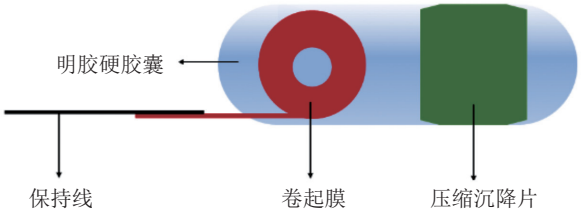


图 2　EsoCap® 系统示意图

Fig.2　Schematic Diagram of the EsoCap® System

3.1.5　磁靶向给药

ITO 等 [20] 制备了由超细氧化铁、黏性聚合物和亮蓝（模型药物）组成的磁性颗粒，将磁靶向技术用于食管递送研究。将该磁性颗粒和羟丙纤维素的混合溶液通过食管插管给予未麻醉的兔，在磁场作用下可实现食管留存 2 h 的效果。该技术可通过调节磁场强度实现对药物保留时间的灵活调整，但是存在磁性颗粒互相吸引、聚集而引发胃肠穿孔的安全隐患。

3.1.6　磁控软微机器人

用于医疗的微型机器人体积小，能进入人体

内难触及的损伤部位，其驱动力一般为能穿透生物体且磁场强度不会明显减弱的外磁场[21]。京尼平(genipin)是一种优良的天然生物交联剂，CHOI等[22]将其与贻贝黏蛋白(mussel adhesive protein，MAP)共价交联并嵌入氧化铁纳米粒(IO MPs)中制得磁控软微机器人，可在磁引导下黏附于食管并持续释放药物。该系统中的MAP有超强的水中黏附性能，因而能有效对抗唾液的冲刷，有助于实现药物的长时间滞留。同磁靶向给药一样，该系统也存在患者长期暴露于磁场环境的不利，以及磁颗粒聚集引发风险等问题。

3.2 食管支架

放射性食管炎和食管癌患者在晚期可能会出现食管狭窄和吞咽困难的症状。食管支架可以撑开食管，缓解病症。在支架表面覆盖药膜，有助于局部疾病的治疗及复发的延缓。含药食管支架一般由支架、减少药物被唾液冲刷的背衬层和缓释含药层组成。JIN等[23]将药物和镍钛诺支架组合用于磁热释药。该支架的背衬层是乙烯-乙酸乙烯酯共聚物(ethylene vinyl acetate copolymer，EVA)，含药层也以EVA为基质，另含10%紫杉醇和30%温敏性相变脂肪醇(十四醇、十六醇或十八醇)。利用磁热效应可实现紫杉醇更加精准和有效的释放。SHAIKH等[24]以热塑性有机硅聚醚聚氨酯材料为基质，制备了空白背衬层和含多西他赛的缓释药膜；该双层膜覆于支架后可持续释药至少30 d。纳米草皮(nanoturf)是一种可以覆盖表面并排斥液体的针状结构。LEE等[25]报道了近红外介导的金涂层纳米草皮结构，将其作为药物储库并用于食管支架。在近红外照射下，该结构可提供局部表面等离子体共振以重复热疗，并且近红外引起的局部温度升高可促使药物按需释放。

食管支架除了可通过覆膜递送药物，还可以结合水凝胶用于局部治疗。HA等[26]采用3D打印制备了带有储层结构的聚己内酯支架，负载细胞外基质水凝胶后，植入患放射性食管炎大鼠的食管内。试验结果证实，该支架有助于植入区域炎症的消除。目前，仅有用于改善食管狭窄的空白食管支架作为医疗器械获批上市。载药食管支架要发挥长期治疗效果，往往需要多次取放，将导致患者依从性下降。另外，设定合理载药量以及降低药物突释也是该类产品开发的挑战。

3.3 局部注射

内镜局部注射抗肿瘤药适用于不能手术或不愿手术的食管癌患者。活性炭颗粒有助于实现药物在淋巴结中的富集。HAGIWARA等[27]用活性炭吸附培洛霉素、甲氨蝶呤后，在内镜下将其注入7名食管鳞癌患者和5名胃癌患者病灶中。结果显示，该治疗方案对所有患者都有效，其中8名患者在12～64个月的随访中未复发。OncoGel™是Micromed公司基于温敏凝胶ReGel™技术开发的局部用紫杉醇制剂，室温下为液体，体温下为凝胶，具有局部缓释的特点。DUVALL等[28]对11例不能手术的晚期食管癌患者采用内镜注射OncoGel™；在11周内，9名患者的吞咽困难症状有所改善。通过局部注射可将药物完全注射进入靶部位，尽可能发挥药效，用作食管癌的辅助疗法具有积极意义，但不适合用于嗜酸性粒细胞性食管炎、胃食管反流病等食管表层疾病的治疗。值得注意的是，由于食管壁很薄，该注射给药成功与否依赖医生的经验；并且若扎破食管，易引发局部溃疡等不良反应。

4 评价方法

4.1 体外评价

4.1.1 模型构建

体外评价装置的搭建要考虑食管组织特性、唾液冲刷、食管蠕动等因素，尽可能模拟人体的真实环境。猪食管具有黏膜面积大、易获得的优势，是体外评价模型的首选。然而，贮存不当会影响猪食管的完整性，导致其黏膜通透性改变，进而影响所得黏附渗透结果的可靠性，所以在使用前需要考察样本完整性。DE ARAÚJO等[29]研究表明，可将单位面积电阻≥3 kΩ/cm^{2}作为评判食管黏膜样本完整性的标准。MAJID等[30]则将试验结束后的标记化合物透过性评价作为黏膜完整性的评判指标。

4.1.2 黏附和渗透

RICHARDSON等[31]采用组织浸泡试验系统和

“蠕动管”生物黏附测试系统考察食管黏膜的黏附性。组织浸泡试验系将外翻的食管先浸入制剂中静置一段时间以黏附药物，之后浸入人工唾液中洗脱药物，期间多次更换人工唾液洗脱直至黏膜上无药物，再绘制药物的黏膜滞留量随时间变化的曲线。该系统的优点在于可模拟不同时间的唾液冲刷效果，缺点在于不能模拟食管的蠕动。进行“蠕动管”生物黏附测试（试验装置示意图如图 3A 所示）时，要先将处理好的猪食管固定于斜坡，对其覆膜并加热，加药后再手动操作滚轮模拟蠕动波，最后对食管上残留的药物进行分析。该系统可测量整个食管内药物滞留的范围和位置，还可在体温下模拟食管蠕动和唾液冲刷的状态。固体在黏膜上的黏附力可选用张力计、质构仪、拉力试验机等仪器来测定[32]。DO COUTO 等[33]用质构仪通过测量药膜与黏膜分离所需的力来检测膜剂在黏膜上的黏附性。SMART 等[34]报道了一种能模拟固体制剂与食管组织黏附行为的新型设备，通过测量药物和黏膜之间的剪切应力来检测黏附性。

MAJID 等[30]报道了用 Kerski 扩散池测定渗透性的方法。该扩散池是垂直设计的，接收池用 PBS 填充，供给池用新鲜采集并纯化的人唾液填充，猪食管黏膜位于二者之间。唾液 pH 值、黏液、酶等都可能影响渗透效果。将新鲜的人唾液用于渗透性评价具有结果真实的绝对优势，但大量唾液的获取是该方法的限制因素。因此选择人工唾液或更具可行性。

CASIRAGHI 等[35]报道了一种可同时考察药物黏膜黏附性和渗透性的装置（图 3B）。试验时将黏膜固定在支架上，取一定量的制剂涂抹于黏膜表面，PBS 在蠕动泵的作用下以一定的流速冲刷黏膜表层；通过测定黏膜被冲刷干净的时间可估计制剂在黏膜上的保留时间，并且在停止冲刷后检测，可获得黏膜中药物的渗透量。ROSENBAUM 等[36]也报道了一种用于评价药物洗脱情况的系统——EsoPeriDiss 测试系统（图 3C）。该系统将硅胶管放在滚轮的传送带上，由步进电机带动装置移动，通过倾斜装置来模拟食管的蠕动和不同姿势下食管的状态；使用蠕动泵将人工唾液从左侧供给池泵入测量装置，最后流入右侧装有紫外光纤探头的接收池，可实现药量的实时监测。

4.1.3　流体性质

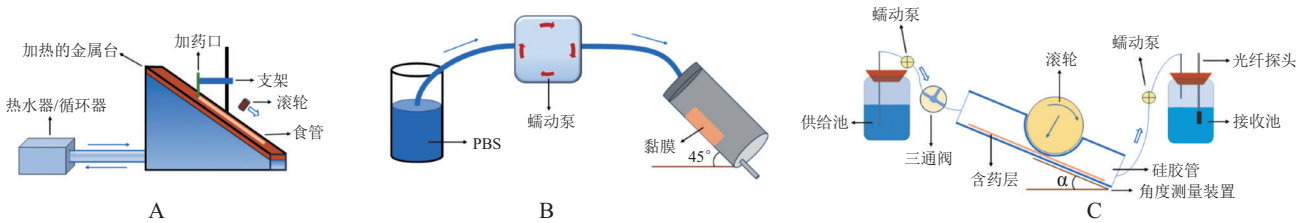
口服液体制剂用于食管给药时，需具备适宜的触变性和黏性，以同时满足易从瓶中顺利倒出、易于吞咽和黏附黏膜的需要。理想的口服液体制剂应是触变性流体，剪切时变稀，停止剪切则恢复原状并黏附于所需部位。黏度和流变性可分别用黏度计和流变仪来评价。

4.2　体内评价

体内评价包括食管通过时间监测、局部药物浓度测定、药效学评价、组织刺激性研究等。目前食管给药后的体内专属评价方法报道较少，下面介绍几种由诊断方法发展而来的无损评价方法及其应用。

4.2.1　高分辨率食管测压（high resolution esophageal manometry，HREM）

食管测压是通过测量吞咽前后各部位的压力变化来检测运动功能的方法，可用于贲门失弛缓症等食管运动功能的评估。HREM 由传统测压发展而



A—体外“蠕动管”生物黏附测试系统；B—用于体外评估黏液黏附性和黏膜渗透性的装置；C—EsoPeriDiss 测试系统。

图 3　体外评价装置图

Fig.3　Schematic Diagrams of *in vitro* Evaluation Devices

来，比传统测压有更多的导管测压通道，可更好地分辨食管压力状况[37]，也可用于食管运动、药物通过时间以及吞咽功能的评估研究。利用 HREM 仪，ZHANG 等[38]研究了电刺激对兔食管蠕动的影响，KEMPF 等[39]对犬吞咽时食管各部分的功能指标进行了测量，均证实了 HREM 可有效用于食管功能的无损评价。

4.2.2 光学相干断层扫描 (optical coherence tomography，OCT)

OCT 是医学成像的一种，可利用近红外和光学干涉原理对组织进行成像，原理类似超声检测[40]。食管炎症常需病理切片来检验，但 OCT 用于体内评价时可无损地检测食管损伤，显示活体组织形态的断面图像，且分辨率接近组织病理切片水平。JELVEHGARAN 等[41]研究了采用 OCT 检测急性放射性食管损伤的可行性。在放射处理后 3 个月内对小鼠进行反复成像，再把成像结果与经放射处理 3 个月后小鼠的组织病理学结果进行比较。结果显示，OCT 可检查到 85.7%的炎症和 81.3%的水肿，证明采用 OCT 检测食管损伤是可行的。LI 等[42]成功研制出了在 800 nm 波长工作的系绳内镜 OCT 胶囊，并通过猪食管离体试验和羊体内试验证实了其成像能力的优异性。

4.2.3 磁共振成像 (magnetic resonance imaging，MRI)

MRI 是采集原子核在磁场内共振产生的信号，经处理后建立数字图像的技术，也可用于食管的非侵入式检查，具有安全、无损、软组织分辨率好、可提供丰富诊断信息等优势[43]。JELVEHGARAN 等[44]用 MRI 检测了食管损伤信号强度的变化，测量了急性放射性食管炎小鼠食管宽度的增加值，并通过与组织病理学结果的比较，证明了 MRI 检测的可行性。LI 等[45]验证了用 MRI 扫描食管图像的变化来评估复方蟾酥口服液对大鼠放射性食管炎治疗作用的可行性。

5 总结与展望

目前，食管局部给药方法可分为口服递送、支架覆膜递送和内镜注射。这些方法致力于克服药物在食管部位通过时间短、渗透率低，以及唾液冲刷等困难，一定程度上解决了传统治疗方法不良反应严重、局部药物浓度低等问题。在食管局部制剂的评价方面：体外评价主要考察制剂的黏附性和药物的渗透性，模型的构建应模拟食管的真实生理环境，考虑唾液冲刷、食管蠕动等因素的影响；体内评价可选用无损评价方法动态监测给药后食管功能的变化。

未来食管给药制剂的研发应重视食管黏附材料的发现、新给药系统的构建以及临床的转化。相较于其他剂型，液体制剂特别适合食管病变患者使用，而这其中选择合适的黏附材料是成功的关键。除常规的黏性辅料，未来也可从有超强湿黏附能力的贻贝黏蛋白等天然材料处汲取灵感。通过创新给药系统，如 EsoCap® 给药系统，可解决局部药物递送的可靠性和可控性问题。目前已上市或进入关键临床阶段的食管局部治疗药物还屈指可数，如何确保创新方案顺利进入临床并得到成功验证，也是未来食管局部给药研究的重点方向。

参考文献：

[1] LI J, XU J G, ZHENG Y D, *et al*. Esophageal cancer: epidemiology, risk factors and screening [J]. *Chin J Cancer Res*, 2021, **33**(5): 535-547.

[2] EL-SERAG H B, SWEET S, WINCHESTER C C, *et al*. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review [J]. *Gut*, 2014, **63**(6): 871-880.

[3] TAKAHASHI Y, NAGATA N, SHIMBO T, *et al*. Long-term trends in esophageal candidiasis prevalence and associated risk factors with or without HIV infection: lessons from an endoscopic study of 80 219 patients [J]. *PLoS One*, 2015, **10**(7): e0133589.

[4] NAVARRO P, ARIAS Á, ARIAS-GONZÁLEZ L, *et al*. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, **49**(9): 1116-1125.

[5] ZHANG L, RUSSELL D, CONWAY B R, *et al*. Strategies and therapeutic opportunities for the delivery of drugs to the esophagus [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2008, **25**(3): 259-304.

[6] 李森林, 郎翠翠, 付　博. 新编食管病学[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2011: 4.

[7] GAVAGHAN M. Anatomy and physiology of the esophagus [J]. *AORN J*, 1999, **69**(2): 372-386.

[8] ZHANG X C, PATIL D, ODZE R D, *et al*. The microscopic anatomy of the esophagus including the individual layers, specialized tissues, and unique components and their responses to injury [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, **1434**(1): 304-318.

[9] 孙　进. 口服药物吸收与转运[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 288.

[10] EMA. JORVEZA® (budesonide) orodispersible tablets 0.5 mg/1.0 mg for oral use: EU prescribing information [EB/OL]. (2018-01-08)[2024-03-25]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/product-information/jorveza-epar-product-information_en.pdf.

[11] LUCENDO A J, MIEHLKE S, SCHLAG C, *et al*. Efficacy of budesonide orodispersible tablets as induction therapy for eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2019, **157**(1): 74-86.

[12] Takeda. EOHILIA™ (budesonide) oral suspension 2 mg/10 mL single-dose stick packs for oral use: US prescribing information [EB/OL]. (2024-02-09)[2024-03-25]. https://www. accessdata. fda. gov/drugsatfda_docs/label/2024/213976s000lbl. pdf.

[13] DELLON E S, KATZKA D A, COLLINS M H, *et al*. Budesonide oral suspension improves symptomatic, endoscopic, and histologic parameters compared with placebo in patients with eosinophilic esophagitis [J]. *Gastroenterology*, 2017, **152**(4): 776-786.

[14] HIRANO I, COLLINS M H, KATZKA D A, *et al*. Budesonide oral suspension improves outcomes in patients with eosinophilic esophagitis: results from a phase 3 trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022, **20**(3): 525-534.

[15] DI SIMONE M P, BALDI F, VASINA V, *et al*. Barrier effect of Esoxx® on esophageal mucosal damage: experimental study on *ex-vivo* swine model [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2012, **5**: 103-107.

[16] COLLAUD S, WARLOE T, JORDAN O, *et al*. Clinical evaluation of bioadhesive hydrogels for topical delivery of hexylaminolevulinate to Barrett's esophagus [J]. *J Control Release*, 2007, **123**(3): 203-210.

[17] MAI Y, OUYANG Y, QIN Y J, *et al*. Poly(lactic acid)-hyperbranched polyglycerol nanoparticles enhance bioadhesive treatment of esophageal disease and reduce systemic drug exposure [J]. *Nanoscale*, 2022, **14**(23): 8418-8428.

[18] LI X S, ZHAO Y, ZHAO C. Applications of capillary action in drug delivery [J]. *iScience*, 2021, **24**(7): 102810.

[19] KRAUSE J, ROSENBAUM C, GRIMM M, *et al*. The EsoCap-system — an innovative platform to drug targeting in the esophagus [J]. *J Control Release*, 2020, **327**: 1-7.

[20] ITO R, MACHIDA Y, SANNAN T, *et al*. Magnetic granules: a novel system for specific drug delivery to esophageal mucosa in oral administration [J]. *Int J Pharm*, 1990, **61**(1/2): 109-117.

[21] CHOI J, HWANG J, KIM J Y, *et al*. Recent progress in magnetically actuated microrobots for targeted delivery of therapeutic agents [J]. *Adv Healthcare Mater*, 2021, **10**(6): e2001596.

[22] CHOI H S, JO Y K, AHN G N, *et al*. Magnetically guidable proteinaceous adhesive microbots for targeted locoregional therapeutics delivery in a highly dynamic environment of esophagus [J]. *Adv Funct Mater*, 2021, **31**(46): 2104602.

[23] JIN Z, WU K Q, HOU J W, *et al*. A PTX/nitinol stent combination with temperature-responsive phase-change 1-hexadecanol for magnetocaloric drug delivery: magnetocaloric drug release and esophagus tissue penetration [J]. *Biomaterials*, 2018, **153**: 49-58.

[24] SHAIKH M, CHOUDHURY N R, KNOTT R, *et al*. Engineering stent based delivery system for esophageal cancer using docetaxel [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(7): 2305-2317.

[25] LEE S, HWANG G, KIM T H, *et al*. On-demand drug release from gold nanoturf for a thermo-and chemotherapeutic esophageal stent [J]. *ACS nano*, 2018, **12**(7): 6756-6766.

[26] HA D H, CHAE S, LEE J Y, *et al*. Therapeutic effect of decellularized extracellular matrix-based hydrogel for radiation esophagitis by 3D printed esophageal stent [J]. *Biomaterials*, 2021, **266**: 120477.

[27] HAGIWARA A, TAKAHASHI T, KITAMURA K, *et al*. Endoscopic local injection of a new drug delivery formulation, anticancer drug bound to carbon particles, for digestive cancers: pilot study [J]. *J Gastroenterol*, 1997, **32**(2): 141-147.

[28] DUVALL G A, TARABAR D, SEIDEL R H, *et al*. Phase 2: a dose-escalation study of OncoGel (ReGel/paclitaxel), a controlled-release formulation of paclitaxel, as adjunctive local therapy to external-beam radiation in patients with inoperable esophageal cancer [J]. *Anticancer drugs*, 2009,

20(2): 89-95.

[29] DE ARAÚJO J S M, VOLPATO M C, MUNIZ B V, *et al*. Resistivity technique for the evaluation of the integrity of buccal and esophageal epithelium mucosa for *in vitro* permeation studies: swine buccal and esophageal mucosa barrier models [J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(5): 643.

[30] MAJID H, BARTEL A, BURCKHARDT B B. Development, validation and standardization of oromucosal *ex-vivo* permeation studies for implementation in quality-controlled environments [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, **194**: 113769.

[31] RICHARDSON J C, DETTMAR P W, HAMPSON F C, *et al*. Oesophageal bioadhesion of sodium alginate suspensions: 2. suspension behaviour on oesophageal mucosa [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2005, **24**(1): 107-114.

[32] DRUMOND N, STEGEMANN S. Polymer adhesion predictions for oral dosage forms to enhance drug administration safety. Part 2: *in vitro* approach using mechanical force methods [J]. *Colloid Surf B Biointerfaces*, 2018, **166**: 17-23.

[33] DO COUTO R O, CUBAYACHI C, CALEFI P L, *et al*. Combining amino amide salts in mucoadhesive films enhances needle-free buccal anesthesia in adults [J]. *J Control Release*, 2017, **266**: 205-215.

[34] SMART J D, DUNKLEY S, TSIBOUKLIS J, *et al*. An *in vitro* model for the evaluation of the adhesion of solid oral dosage forms to the oesophagus [J]. *Int J Pharm*, 2013, **447**(1/2): 199-203.

[35] CASIRAGHI A, GENNARI C G, MUSAZZI U M, *et al*. Mucoadhesive budesonide formulation for the treatment of eosinophilic esophagitis [J]. *Pharmaceutics*, 2020, **12**(3): 211.

[36] ROSENBAUM C M, BROKMANN F, KRAUSE J, *et al*. Establishment of a dissolution test system for the biorelevant characterization of esophageal applied dosage forms [J]. *J Pharm Sci*, 2022, **111**(1): 62-68.

[37] 中国医师协会消化医师分会胃食管反流病专业委员会. 中国高分辨率食管测压临床操作指南（成人）[J]. 中华消化杂志, 2020, **40**(1): 3-8.

[38] ZHANG L L, ZHAO W, ZHAO C S, *et al*. Study on effects of electrical stimulation on rabbit esophageal body motility *in vivo* [J]. *Physiol Res*, 2018, **67**(2): 275-282.

[39] KEMPF J, HEINRICH H, REUSCH C E, *et al*. Evaluation of esophageal high-resolution manometry in awake and sedated dogs [J]. *Am J Vet Res*, 2013, **74**(6): 895-900.

[40] 胡 琛, 朱宣进, 黄 勇. 光学相干断层扫描在胃肠肿瘤疾病中的应用进展 [J]. 医学综述, 2018, **24**(19): 3888-3892.

[41] JELVEHGARAN P, DE BRUIN D M, SALGUERO F J, *et al*. Feasibility of using optical coherence tomography to detect acute radiation-induced esophageal damage in small animal models [J]. *J Biomed Opt*, 2018, **23**(4): 1-12.

[42] LI K Y, LIANG W X, MAVADIA-SHUKLA J, *et al*. Super-achromatic optical coherence tomography capsule for ultrahigh-resolution imaging of esophagus [J]. *J Biophotonics*, 2019, **12**(3): e201800205.

[43] 高家红, 雷 皓, 陈 群, 等. 磁共振成像发展综述 [J]. 中国科学: 生命科学, 2020, **50**(11): 1285-1295.

[44] JELVEHGARAN P, STEINBERG J D, KHMELINSKII A, *et al*. Evaluation of acute esophageal radiation-induced damage using magnetic resonance imaging: a feasibility study in mice [J]. *Radiat Oncol*, 2019, **14**(1): 188.

[45] LI Y, LIN J M, XIAO J, *et al*. Therapeutic effects of co-venenum bufonis oral liquid on radiation-induced esophagitis in rats [J]. *Exp Anim*, 2020, **69**(3): 354-362.