药学管理与信息

鼻用喷雾剂非临床研究及评价要点

Key Points of Non-clinical Research and Evaluation of Nasal Sprays

廖　萍[1]，冯　震[2]，曹　萌[1]，陈一飞[1]，唐黎明[2*]

（1. 上海药品审评核查中心，上海 201210；2. 上海市药品检验研究院，上海 201203）

LIAO Ping[1], FENG Zhen[2], CAO Meng[1], CHEN Yifei[1], TANG Liming[2*]

(*1. Shanghai Center for Drug Evaluation and Inspection, Shanghai 201210; 2. Shanghai Institute for Drug Control, Shanghai 201203*)

摘要：鼻用喷雾剂具有给药方便、分布均匀、不易流失及生物利用率高等优点，是目前研发和使用非常广泛的鼻用剂型。鼻用喷雾剂尤其适用于鼻部疾病的治疗；同时在全身甚至脑部疾病的治疗中展现出巨大潜力。因鼻用喷雾剂具有药械组合产品性质，且不同动物种属鼻腔结构差异大、存在局部暴露和系统暴露双重性、递送剂量的稳定性与均一性监控难度大等特点，其非临床研究的设计、操作和评价较为复杂，需特别关注实验动物的选择、给药方式和周期、鼻黏膜毒性、肺部影响、全身和中枢神经系统不良反应等。本文参考国内外监管指南、文献报道和具体审评案例，探讨了鼻用喷雾剂非临床评价重点和难点。

关键词：鼻用喷雾剂；非临床研究；评价要点

中图分类号：R944.9；R955　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1001-8255(2025)10-1336-07

引用：廖　萍，冯　震，曹　萌，等. 鼻用喷雾剂非临床研究及评价要点[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(10): 1336-1342.

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2025.10.014

鼻用喷雾剂具有给药方便、分布均匀、不易流失、生物利用率高等优点，是目前研发和使用非常广泛的鼻用剂型[1]。相较于常规给药方式（如口服、静脉注射），鼻用喷雾剂的非临床评价更具挑战性。一是给药部位的特殊性，不同种属动物的鼻腔结构差异大，需要选择合适的相关性动物模型、给药方式、给药剂量、观察指标和评价方法；二是鼻用喷雾剂需要借助特定的给药装置将药物递送到特定的部位，需要较高的药械配合度，非临床评价的设计与操作更为复杂[2—3]。本文参考国内外监管指南、文献报道和具体审评案例，探讨鼻用喷雾剂非临床研究和评价的特殊要求，为其提供参考依据。

收稿日期：2025-05-06

基金项目：2024 年上海市药品监督管理局重大课题项目（ZX-2024-08）

作者简介：廖　萍，硕士，主管药师，专业方向：药物分析、药品监管科学研究。

通信作者：唐黎明，硕士，主任药师，专业方向：药理毒理。

1　鼻腔解剖及生理特点

哺乳动物鼻腔大致可分为 3 个区域：前庭区、呼吸区和嗅区。其中，呼吸区具有黏膜表面积大、上皮细胞间隙与转运通道丰富、黏膜下血管网络密集、纤毛清除作用相对可控等特点，是药物经鼻给药发挥全身作用的主要吸收区域。嗅区位于鼻腔顶部，面积仅 2 ～ 4 cm^2，但结构特殊，可通过嗅神经通路及 2 种辅助通路（血管通路和三叉神经通路）支持药物直接经鼻入脑，是重要的潜在“无损”脑部给药路径。

人类鼻腔有 3 个鼻甲结构，即上鼻甲、中鼻甲和下鼻甲，而非灵长类实验动物（如狗、大鼠、小鼠、兔子）鼻内呈复杂折叠和分支模式。因此，非灵长类实验动物和人类的鼻腔气流模式具有显著差异。且不同物种鼻腔内表面的上皮细胞群落也存在物种差异[4]。此外，毒物诱导的上皮病变取决于吸入物质的鼻内区域剂量和鼻上皮组织对特定化学物质的敏感性[5]。

药物活性成分经鼻吸收需要通过多种生物屏障：黏液层、上皮层、基质和基底膜、毛细血管内皮细胞、免疫防御系统等。黏液中的黏蛋白等成分可能会与药物结合，影响药物的扩散和穿透，而且黏液的不断更新和纤毛运动会将药物排出鼻腔，缩短药物在鼻腔的停留时间，降低吸收效率[6]。药物通过鼻腔上皮的方式包括跨细胞转运（可分为被动和主动转运）、细胞旁转运、胞吞作用等。药物具体以何种途径透过与其本身和制剂的性质相关。此外，当药物进入鼻腔后，免疫细胞可能会将药物识别为外来异物，启动免疫反应，对药物进行吞噬、清除或引发炎症反应等，从而影响药物的吸收和分布。

2 与经鼻吸收相关的鼻用喷雾剂性质

与经鼻吸收和分布相关的药物理化性质包括相对分子质量、溶解度、亲脂性、pK_a、表面电荷、分配系数等，以及药物制剂的处方组成、pH 值、渗透压、黏度、流变性等[7−8]。对于局部作用的药物，处方设计时的重点在于增强药物在鼻腔局部的滞留时间和作用效果。对于全身作用药物，需经过鼻腔黏膜吸收后进入体循环，处方设计时应更关注药物的吸收促进和生物利用度提高，可能需要添加一些吸收促进剂，通过改变鼻腔黏膜通透性，促进药物的跨膜转运吸收。此外，经鼻入脑的药物递送途径可绕过血脑屏障，是治疗神经系统疾病的潜力途径[9]。研究人员多采用纳米技术优化载药系统，以提高药物经鼻靶向大脑的有效性[10]。

一般，鼻用喷雾剂需要借助特定的给药装置将药物递送到特定部位，如呼吸区、嗅区[11]。鼻用喷雾剂的药物递送特性与喷雾装置（特别是驱动器和喷嘴孔）的设计原理、使用方式、结构、形状、性能密切相关[12]。其关键质量属性包括每喷主药含量、雾滴分布、粒度分布、小颗粒 / 雾滴中的药物量、喷雾模式、喷雾形态等[13]。特别是雾滴的粒度分布，对药物的沉积部位和吸收效果起关键作用。较小的雾滴能到达鼻腔深部，从而提高药物的吸收面积和吸收效率；而较大的雾滴则更多地沉积在鼻腔前部，可能导致局部药物浓度过高，增加不良反应的发生风险。此外，采用先进的体外分析技术（如形态定向拉曼光谱法）表征鼻用喷雾剂的递送性能，取代或部分取代体内研究的策略正日益成为研发热点[14]。

3 鼻用喷雾剂毒理学评价的特殊考虑

3.1 动物的选择和给药

考虑到鼻腔结构的代表性及试验成本等，鼻用喷雾剂毒理学研究的常用动物包括兔、大鼠、豚鼠、犬及非人灵长类动物（猴）等。对于长期鼻内给药的药物，建议采用 2 种动物（至少包括 1 种非啮齿类动物）进行短期（2 ～ 4 周）毒性试验，采用 1 种最佳动物种属进行长期毒性试验（最长达 6 个月）。

毒理学研究受试物应采用能充分代表临床试验拟用样品和 / 或上市样品质量和安全性的样品，特别关注药物与给药器械的配合度。鼻腔结构狭小，给药剂量提升空间有限，通常采用鼻内滴注或鼻喷等给药方式，以最大化药物在鼻腔组织的直接暴露。必要时可使用注射器等简易装置辅助给药，操作者需同时考虑试验动物的依从性。对于嗅区靶向给药等特殊给药方式，需要开发专门的给药装置，如嗅区滴鼻及鼻喷装置，使其与临床疗法保持一致，以保证从非临床至临床安全剂量换算的准确性[15]。值得注意的是，动物体位不同也可能会造成药物分布的差异，因此需固定给药体位及保持时间。

3.2 鼻黏膜毒性的评价

鼻用喷雾剂进入体内，首先接触到的是鼻腔黏膜，可能产生的鼻腔不良反应包括鼻腔干燥、刺激、打喷嚏、鼻痒、药物性鼻炎、充血等。因此，对鼻黏膜的毒性评价是鼻用喷雾剂毒理研究的重要部分。通常采用光学显微镜、扫描电镜、共聚焦激光扫描显微镜、透射电镜等方法观察给药前后鼻黏膜的形态变化。

协调的纤毛运动是黏液纤毛清除作用（mucociliary clearance，MCC）的主要动力来源，因此也应充分重视鼻用喷雾剂的鼻纤毛毒性。鼻纤毛毒性的评价方法主要包括：纤毛形态观察法、透射光电技术［用以测定纤毛摆动频率（ciliary beat frequency，CBF）］、光学显微镜观察法（用以测定纤毛持续运动时间）等[16]。药物的纤毛毒性除与其本身及浓度有关外，还受药液的渗透压、pH 值、所用辅料

等的影响。例如，抑菌剂苯扎氯铵在鸡胚气管、大鼠和豚鼠气管组织等不同动物模型中显示出对 CBF 的抑制作用[17—18]。吸收促进剂通过改变鼻黏膜的结构，增加膜流动性或在细胞间隙打开紧密连接，从而增加通透性，提高药物吸收率。但这种作用会对机体产生毒性，因此需对吸收促进剂的种类和浓度进行严格控制[19]。表 1 列举了部分药物及辅料对纤毛的毒性。

表 1　部分药物及辅料对纤毛的毒性

Tab.1　Ciliary Toxicity of Some Drugs and Excipients

药物	类别	评价模型	纤毛毒性
布地奈德	糖皮质激素	在体（大鼠）	无明显毒性[20]
糠酸莫米松	糖皮质激素	在体（大鼠）	无明显毒性[20]
丙酸氟替卡松	糖皮质激素	在体（大鼠）	无明显毒性[20]
盐酸纳美芬	吗啡拮抗药	离体（蟾蜍、大鼠）	无明显毒性[21]
加兰他敏	乙酰胆碱酯酶抑制剂	离体（蟾蜍）	有毒性[22]
盐酸文拉法辛	抗抑郁药	离体（蟾蜍）	毒性较小且可逆[23]
苯扎氯铵	抑菌剂	离体（鸡胚气管、大鼠和豚鼠气管组织）	可能有毒性[17—18,24]
苯酚	抑菌剂	离体（人体、牛蛙）	有毒性[25]
亚硫酸氢钠	抗氧剂	离体（人体、牛蛙）	有毒性[25]

吸收促进剂致鼻黏膜受损的原因之一是对鼻腔上皮细胞膜的破坏作用。因此，考察吸收促进剂对生物膜的作用可间接评价其鼻黏膜毒性，常用的天然生物膜是红细胞膜[26]。此外，有文献[27]报道，使用天然生物膜结构中存在的磷脂［1,2-二油酰基 -sn-3- 磷酸胆碱（1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholine，DOPC）和 1,2- 二油酰基 -sn- 甘油 -3- 磷酰乙醇胺（1,2-dioleoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine，DOPE）］形成脂质体模型（椭圆囊泡结构），可用以模拟生物膜。

如果化合物导致的鼻腔刺激性是因损伤鼻黏膜引起的，可通过直接观察实验动物的鼻黏膜来评价[28—29]。如果化合物对鼻黏膜没有任何损伤却具有刺激性，则较难准确评价。对此，有研究[30]报道可采用电位测定或免疫细胞化学标志物（如 c-Fos 蛋白）检测等方法在动物模型上进行刺激性评价。

3.3　肺部影响

若药物可能导致肺沉积，则推荐进行肺部毒性试验[31]。例如，博来霉素的肺部不良反应发生率高达 10%，包括肺炎、肺纤维化甚至致命的急性呼吸窘迫综合征等[32]。甲氨蝶呤致肺部不良反应的发生率约为 7%，包括间质性肺炎和其他肺部并发症等[33]。心血管药物胺碘酮致肺部不良反应的发生率约为 6%，包括间质性肺炎、肺纤维化等[34]。英夫利昔单抗和阿达木单抗等肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）抑制剂会导致间质性肺病等[35]。呋喃妥因可能导致咳嗽、呼吸困难甚至更严重的肺部症状[36]。柳氮磺吡啶可能导致肺部并发症，如间质性肺炎。苯扎氯铵吸入后可能会诱发肺部刺激、炎症和肺泡损伤[37—38]。

3.4　病理学检查

处死动物后，观察其鼻腔、咽喉部、气管与肺部组织的可视范围内有无充血、水肿、溃疡等现象，并取鼻黏膜、咽喉部、气管及肺部进行组织病理学检查。鼻部富含骨组织，脱钙是其组织病理学观察的必要步骤[39]。通常在脱钙后对鼻组织进行横切，以观察不同部位鼻黏膜上皮的情况。病理检查要点包括先天性病变、鼻上皮变化、鼻腔内炎症、血管变化、非肿瘤性增生病变、肿瘤性病变等，需详细记录组织损伤的特征、程度和分布。

3.5　全身性和中枢神经系统不良反应

相较于其他给药途径（如口服或静脉注射），经鼻给药的主要优势之一是绕过代谢首过效应并降低全身不良反应的风险，但安全性评价时仍需关注其引起全身性不良反应的风险。例如，咪达唑仑经鼻给药被用于治疗紧急情况下的癫痫发作，其主要全身性不良反应除镇静、嗜睡或健忘外，还包括呼吸抑制等严重不良反应[40]。此外，有些药物还可经鼻腔（如嗅区）绕过血脑屏障直接进入大脑[41]。对于此类药物，需关注其对脑部组织和中枢神经系统的影响，增加神经行为学指标观察，并加强对神经系统主要器官组织病理学检查。

3.6　计算流体动力学（computational fluid dynamics，CFD）模型的开发与运用

CFD 可用于预测药物的药理毒理作用，是鼻用喷雾剂非临床研究的有效分析工具。通过建立鼻腔

的三维几何模型，利用 CFD 结合实际呼吸模式，可模拟不同条件下的气流分布；结合不同喷雾速度、压力、温度等参数的变化，还可模拟药物喷雾在鼻腔内随气流的运动、分布行为，以及其在鼻黏膜表面的沉积、吸收、清除等过程[42—44]。

文献[45]报道将一种结合 CFD- 离散元法的新模型用于模拟鼻腔中气流和吸入粒子的动力学行为，以探讨鼻毛和气流间的相互作用。SHANG 等[46]将 CFD 和一维黏液扩散模型相结合，分析了黏膜纤毛清除对药物溶质在黏液层中扩散的影响，并通过试验进行了验证。LI 等[47]将 CFD 与宿主细胞动力学相结合，对人和恒河猴鼻咽部黏液层中的严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 的病毒动力学进行了异速生长比较。WU 等[48]利用 CFD 技术分析了大鼠和小鼠的鼻腔气流模式及物质传输特征。研究结果表明，在平静呼吸状态下，由于大鼠鼻腔结构具有更复杂的筛状（嗅觉）隐窝结构，对气味的物质运输效率比小鼠模型略好。

4 案例分析

4.1 扎夫格普坦（zavegepant）鼻喷雾剂

2023 年 3 月，FDA 批准了美国辉瑞公司的偏头痛新药扎夫格普坦鼻喷雾剂（商品名 Zavzpret）上市。作为新分子实体，研究者已对扎夫格普坦开展了完整的药理、毒理学研究[49]。扎夫格普坦的鼻内毒性研究是以大鼠（为期 4、13 和 26 周）和食蟹猴（为期 4、13 和 39 周）为模型开展的。由于给药后全身暴露较低（一般 <2%），进一步研究时使用皮下给药来增加全身暴露。以大鼠和新西兰白兔为模型，进行了一系列标准的生殖和发育毒理学研究，未观察到对生育能力、生殖性能参数或胚胎发育的不良影响。在基因毒理学试验（Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞体外染色体畸变试验和大鼠体内微核试验）中，扎夫格普坦的致突变性为阴性。在为期 26 周的小鼠研究和 85/96 周的大鼠研究中评估了扎夫格普坦的鼻内致癌毒性，均未观察到与药物相关的肿瘤增加。经审评，FDA 认为上述非临床数据足以支持批准扎夫格普坦用于建议适应证和标签，同时建议进行幼年动物毒理学研究，以支持其用于儿科人群偏头痛治疗的临床开发。

4.2 伐尼克兰（varenicline）鼻喷雾剂

2021 年 10 月，FDA 批准美国 Oyster Point Pharma 公司的 505 b(2) 改良型新药酒石酸伐尼克兰鼻喷雾剂（商品名 Tyrvaya）上市，用于治疗干眼症。这是首款获批治疗干眼症的鼻喷雾剂。Tyrvaya 的上市除针对眼部（和鼻部）安全性的原始非临床数据外，还依赖于 FDA 之前对酒石酸伐尼克兰片（商品名 Chantix）的安全性和有效性的审评结果，以支持该产品的系统安全性。申请人以荷兰带兔（Dutch belted rabbits）为模型开展了非临床慢性毒性研究[50]：共设置 4 组（不同给药剂量治疗组 3 组，对照组 1 组），鼻双侧给药时间为 6 个月。研究结果显示，Tyrvaya 经鼻给药后迅速吸收，t_{max}=5 min，随后迅速清除，多次给药也无明显蓄积趋势，未见全身毒性或与供试品相关的眼部表现。但试验中观察到兔给药后立即过度抓挠、打喷嚏和抽搐的现象，1 或 2 min 内消失，从给药第 1/2 周开始，持续到治疗结束，上述现象的发生率呈剂量依赖性增加。在重复给药后，雄兔体内的药物全身暴露量普遍高于雌兔。

4.3 地西泮鼻喷雾剂

2020 年 1 月，FDA 批准美国 Neurelis 公司的 505 b(2) 改良型新药地西泮鼻喷雾剂（商品名 Valtoco）上市，用于治疗 6 岁及以上癫痫患者的间歇性、刻板性癫痫频繁发作活动（即癫痫丛集性发作、急性反复性癫痫发作）。与静脉注射地西泮相比，Valtoco 的绝对生物利用度高达 96%，且变异性低。在已上市产品的非临床和临床数据基础上，申请人开展了 3 项非临床研究[51]，分别以 SD 大鼠（4 周）、狗（4 周）、SD 大鼠（6 周）为模型，主要关注的问题是药物的局部（鼻）毒性以及用于增强吸收的新型辅料十二烷基 -*β*-D- 麦芽糖苷（*n*-dodecyl-*β*-D-maltoside，DDM）的潜在毒性。DDM 的药品主文件（drug master file，DMF）备案资料显示，该辅料已开展了慢性毒性、遗传毒性和致癌性研究。申请人提供的药代动力学数据显示，该辅料的全身暴露量少。FDA 审评后认为，该辅料的浓度水平是可接受的，无需开展额外的生殖和发育毒性研究。申请人未以

幼年动物为模型进行局部毒性研究，但在临床概述中呈现了已上市参考制剂详尽的儿童与成人临床数据，并进行了对比分析。考虑到幼年动物鼻腔给药的挑战性，审评认为无需进行幼年动物毒性研究。

4.4 肾上腺素鼻喷雾剂

2024年8月，FDA批准美国ARS Pharmaceuticals公司的肾上腺素鼻喷雾剂（商品名Neffy®）用于紧急治疗Ⅰ型过敏反应，是首个上市的非注射肾上腺素产品。因肾上腺素已上市多年，申请人未进行长期研究来评估肾上腺素的致癌性、生殖毒性。但一项单次剂量鼻毒性研究结果显示，Neffy®会引发与肾上腺素相关的鼻部组织病理学变化，如：暴露的鼻黏膜处出现非常轻微的溃疡，鼻腔最前端的鼻甲和顶壁处出现非常轻微至轻度的坏死。这些情况在给药后2 d出现，且通常与非常轻微至轻度的中性粒细胞炎症相关，一般在给药后14 d逆转[52]。

5 总结

鼻的生理结构复杂，具有多种功能，是重要的呼吸通道，也是治疗鼻部疾病和一些全身、脑部疾病的重要给药途径。鼻含有丰富的毛细血管和神经系统，敏感而脆弱，易受到吸入物质的伤害。不同种属动物的鼻腔结构差异大，鼻黏膜上皮细胞的类型和分布也不尽相同。因此，鼻用喷雾剂的非临床评价需要选择合适的实验动物和细胞模型。在选择非临床评价试验项目时，应遵循“具体问题具体分析”以及“基于风险”的总体原则。对于新活性分子，需开展全面的药理毒理学评价；对于已有信息的活性分子，其非临床研究可“桥接”已有的非临床研究资料，补充对应给药途径的相关药理毒理学评价研究即可。

鼻用喷雾剂的毒理学评价需重点关注药物对鼻黏膜的毒性；应关注所用辅料，特别是新型辅料对鼻黏膜的毒性评价。若药物粒径太小，可能导致肺沉积，则推荐进行吸入毒性试验；若药物有经鼻入脑的可能性，则应关注药物对脑部组织和中枢神经系统的影响，增加神经行为学指标观察和加强神经系统主要器官组织病理学检查。鼻用喷雾剂兼具局部和全身药理毒理作用，同时具有药械组合产品的性质，需要选择合适的相关性动物、给药方式、给药剂量和观察指标。受试物应与拟进行临床研究的药物一致或能代表临床研究样品，需特别关注药物与给药器械的配合度，给药过程中也需考虑实验动物的依从性，保障给药剂量的准确性。

综上所述，科学合理的非临床评价是药物进入临床的关键保障，鼻用喷雾剂的非临床评价研究设计需充分考虑药物和给药器械特性及给药部位特殊性，为后续的临床应用提供充分的数据支持。

免责声明：本文所述为作者个人观点，不代表任何单位和组织的意见。

参考文献：

[1] 廖　萍，曹　萌，张景辰，等. 经鼻给药的机遇与挑战[J]. 中国现代应用药学，2023, **40**(20): 2761-2765.

[2] WOLFF R K. Toxicology studies for inhaled and nasal delivery[J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(8): 2688-2696.

[3] KELLER L A, MERKEL O, POPP A. Intranasal drug delivery: opportunities and toxicologic challenges during drug development[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2022, **12**(4): 735-757.

[4] HARKEMA J R. The nose revisited: a brief review of the comparative structure, function, and toxicologic pathology of the nasal epithelium[J]. *Toxicol Pathol*, 2006, **34**(3): 252-269.

[5] 杨艳伟，吕建军，张　頔，等. 常用实验动物鼻上皮毒性病理学研究简介[J]. 中国药事，2013, **27**(11): 1173-1179.

[6] GANDHI S, SHASTRI D H, SHAH J, *et al*. Nasal delivery to the brain: harnessing nanoparticles for effective drug transport[J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(4): 481.

[7] 李祥梅，罗华菲，邵　奇. 糠酸氟替卡松鼻用喷雾剂流变学特性考察[J]. 中国医药工业杂志，2025, **56**(3): 285-292.

[8] 高亚东，江文明，乐　健，等. 3种上市鼻喷雾剂的鼻黏膜渗透性和安全性评价[J]. 中国医药工业杂志，2022, **53**(10): 1458-1464.

[9] GE Y Y, XU Y, CAO M, *et al*. Nasal drug delivery and nose-to-brain delivery technology development status and trend analysis: based on questionnaire survey and patent analysis[J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(7): 929.

[10] CHAUD M V, RIOS A C, ALVES DOS SANTOS C, *et al*.

Chapter 19 – Nanostructure self-assembly for direct nose-to-brain drug delivery: a novel approach for cryptococcal meningitis [M]// RAI M, ABD-ELSALAM K A. Nanomycotoxicology. Cambridge: Academic Press, 2020: 449-480.

[11] 童 颖, 李文博. 混悬型鼻喷雾剂的喷雾特性评价 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(8): 1100-1106.

[12] 龚前飞, 马琳莎, 郑淇文, 等. 鼻脑递送给药装置技术要点探讨及监管考量 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2794-2801.

[13] 赵荣军, 陈红叶, 陈祝霞, 等. 鼻喷雾剂雾滴粒径的一致性分析 [J]. 中国医药工业杂志, 2022, **53**(4): 539-542.

[14] 王 力, 周丽丽, 刘 洋, 等. 形态定向拉曼光谱检测在混悬型鼻喷剂生物等效性研究中的应用 [J]. 中国医药工业杂志, 2024, **55**(7): 887-899.

[15] WOLFF R K. Toxicology studies for inhaled and nasal delivery [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(8): 2688-2696.

[16] 蒋新国, 崔景斌, 方晓玲, 等. 药物的鼻粘膜纤毛毒性及评价方法 [J]. 药学学报, 1995, **30**(11): 848-853.

[17] JOKI S, SAANO V, NUUTINEN J, *et al*. Effects of some preservative agents on rat and guinea pig tracheal and human nasal ciliary beat frequency [J]. *Am J Rhinol*, 1996, **10**: 181-186.

[18] FDA. Inactive ingredient search for approved drug products [DB/OL]. [2024-11-05]. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm.

[19] 方笑语, 葛渊源. FDA 已批准鼻用制剂的辅料分析及研究进展 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2811-2817.

[20] 易文琪, 刘 晨, 徐铭鸿, 等. 鼻用糖皮质激素对大鼠鼻纤毛运动的影响评估 [J]. 解放军医学院学报, 2023, **44**(5): 563-568.

[21] 张 婷, 李 蒙, 范冉冉, 等. 盐酸纳美芬鼻喷剂在大鼠体内的药动学及纤毛毒性研究 [J]. 中南药学, 2023, **21**(1): 1-6.

[22] 段丽红, 王春宝, 李映红, 等. 新型载药体系的鼻黏膜毒性和鼻腔黏膜吸收的研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2020, **30**(5): 1-5.

[23] 谷福根, 张 媛, 王 毅, 等. 盐酸文拉法辛鼻喷剂在大鼠体内的药动学研究及对鼻黏膜纤毛毒性的评价 [J]. 华西药学杂志, 2018, **33**(3): 287-290.

[24] MARPLE B, ROLAND P, BENNINGER M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004, **130**(1): 131-141.

[25] 郭卓瑶, 梅 丽, 纪梁缘, 等. 妥布霉素注射剂雾化吸入对呼吸道纤毛的毒性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, **39**(12): 1679-1683.

[26] 郭家旺, 邵智慧, 王 健. 鼻黏膜给药制剂局部毒性评价方法 [J]. 世界临床药物, 2014, **35**(7): 426-430.

[27] PARCHEKANI J, ALLAHVERDI A, TAGHDIR M, *et al*. Design and simulation of the liposomal model by using a coarse-grained molecular dynamics approach towards drug delivery goals [J]. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 2371.

[28] BARANIUK J N, KIM D. Nasonasal reflexes, the nasal cycle, and sneeze [J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2007, **7**(2): 105-111.

[29] COSTA C P, BARREIRO S, MOREIRA J N, *et al*. *In vitro* studies on nasal formulations of nanostructured lipid carriers (NLC) and solid lipid nanoparticles (SLN) [J]. *Pharmaceuticals* (Basel), 2021, **14**(8): 711.

[30] DAVIS S S, ILLUM L. Absorption enhancers for nasal drug delivery [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, **42**(13): 1107-1128.

[31] ANNAREDDY S, GHEWADE B, *et al*. Navigating drug-induced lung disease (DILD): a comprehensive review on management and prevention strategies [J]. *Cureus*, 2024, **16**(9): e69954.

[32] JAYAKRISHNAN B, KAUSALYA R, AL-RASHDI H A, *et al*. Bleomycin and perioperative care: a case report [J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2023, **40**(3): e2023030.

[33] SKEOCH S, WEATHERLEY N, SWIFT A J, *et al*. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2018, **7**(10): 356.

[34] ȘORODOC V, INDREI L, DOBROGHII C, *et al*. Amiodarone therapy: updated practical insights [J]. *J Clin Med*, 2024, **13**(20): 6094.

[35] LI L, MOK H, JHAVERI P, *et al*. Anticancer therapy and lung injury: molecular mechanisms [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, **18**(10): 1041-1057.

[36] LIVANIOS K, KARAMPI E S, SOTIRIOU A, *et al*. Nitrofurantoin-induced acute pulmonary toxicity [J]. *Respirol Case Rep*, 2016, **4**(1): 25-27.

[37] CHOI H Y, LEE Y H, LIM C H, *et al*. Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats [J]. *Part Fibre Toxicol*, 2020, **17**(1): 5.

[38] XUE Y Y, HIEDA Y, SAITO Y, *et al*. Distribution and disposition of benzalkonium chloride following various routes of administration in rats [J]. *Toxicol Lett*, 2004, **148**(1/2): 113-123.

[39] 王　宇, 兰秀花, 沈　斌, 等. 吸入类药物临床前研究中鼻组织脱钙技术优化: 用于大鼠鼻黏膜组织病理学检查 [J]. 中国现代应用药学, 2023, **40**(20): 2846-2850.

[40] MULA M. The safety and tolerability of intranasal midazolam in epilepsy [J]. *Expert Rev Neurother*, 2014, **14**(7): 735-740.

[41] JOHNSON N J, HANSON L R, FREY W H. Trigeminal pathways deliver a low molecular weight drug from the nose to the brain and orofacial structures [J]. *Mol Pharm*, 2010, **7**(3): 884-893.

[42] NA Y, KWON K W, JANG Y J. Impact of nasal septal perforation on the airflow and air-conditioning characteristics of the nasal cavity [J]. *Sci Rep*, 2024, **14**(1): 2337.

[43] BALATINEC L, UROIĆ T, JASAK H. Open-source CFD analysis of nasal flows [J]. *OpenFOAM® J*, 2021, **1**: 2-26.

[44] JOHNSEN S G. Computational rhinology: unraveling discrepancies between *in silico* and *in vivo* nasal airflow assessments for enhanced clinical decision support [J]. *Bioengineering* (Basel), 2024, **11**(3): 329.

[45] HAGHNEGAHDAR A, BHARADWAJ R, FENG Y. Exploring the role of nasal hair in inhaled airflow and coarse dust particle dynamics in a nasal cavity: a CFD-DEM study [J]. *Powder Technology*, 2023, **427**: 118710.

[46] SHANG Y D, INTHAVONG K, QIU D S, *et al*. Prediction of nasal spray drug absorption influenced by mucociliary clearance [J]. *PLoS ONE*, 2021, **16**(1): e0246007.

[47] LI H Y, KUGA K, ITO K. Allometric comparison of viral dynamics in the nasal cavity-nasopharyngeal mucus layer of human and rhesus monkey by CFD-HCD approach [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024, **255**: 108354.

[48] WU Z X, JIANG J B, LISCHKA F W, *et al*. Is the mouse nose a miniature version of a rat nose? A computational comparative study [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2024, **254**: 108282.

[49] FDA. non-clinical review(s)-application number: 216386Orig1s000 [DB/OL]. [2024-11-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/216386Orig1s000PharmR.pdf.

[50] FDA. Non-clinical review(s)-application number: 213978Orig1s000 [DB/OL]. [2024-11-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/213978Orig1s000PharmR.pdf.

[51] FDA. Non-clinical review(s)-application number: 211635Orig1s000 [DB/OL]. [2024-11-04]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/211635Orig1s000PharmR.pdf.

[52] FDA. Highlights of prescribing information: Neffy® (epinephrine nasal spray) [DB/OL]. [2025-03-29]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/214697s000lbl.pdf.

（上接第 1315 页）

参考文献：

[1] 朱帅鸣, 骆芙瑶, 麻　浩, 等. 薄荷脑的药理作用及开发应用现状 [J]. 中国药房, 2023, **34**(13): 1651-1655.

[2] 丁元刚, 马红梅, 张伯礼, 等. 樟脑药理毒理研究回顾及安全性研究展望 [J]. 中国药物警戒, 2012, **9**(1): 38-42.

[3] 吴　萍, 蒯梦妮, 李　乐, 等. 干姜化学成分和药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2024, **20**(11): 242-246.

[4] 杨　欣, 王秋红, 王　悦, 等. 干姜挥发油成分 GC-MS 分析 [J]. 化学工程师, 2015, **8**(16): 239-241.

[5] 黄　东, 吴　毅, 丁银平, 等. GC-MS 法测定复方鲜竹沥液中特征性成分 α- 金合欢烯含量及制剂中生姜提取工艺研究 [J]. 药物研究, 2024, **21**(3): 281-285.

[6] 刘怡妙, 凌　悦, 徐　旭, 等. 生姜的研究进展及其质量标志物的预测分析 [J]. 中草药, 2022, **53**(9): 2912-2928.