专论与综述 **Perspective & Review**

经鼻入脑纳米药物递送系统在中枢神经系统疾病中的应用与递送效率优化策略

阳志希，翟紫照，岳　霄，张雪娟*
（暨南大学药学院，广东广州 510632）

摘要：中枢神经系统疾病是全球公共卫生领域面临的重大挑战。鼻腔给药可绕过血脑屏障，直接将药物递送至脑部，具有无首过效应、脑内生物利用度高、患者依从性佳等显著优势。然而，常规鼻腔给药方式存在黏液清除迅速、靶向性不足等瓶颈问题。纳米药物递送系统凭借高比表面积、结构可调控及表面可修饰等特性，能显著提升药物稳定性、延长黏膜滞留时间、增强脑靶向性，为提高鼻脑递送效率提供了基础。鼻脑靶向策略与纳米技术的融合，有望推动药物高效靶向中枢神经系统。该文综述了经鼻入脑纳米药物递送系统在中枢神经系统疾病治疗方面的研究进展，剖析了提升递送效率的关键策略，旨在为该类制剂的设计与临床转化提供理论参考。

关键词：鼻腔给药；纳米药物递送系统；鼻脑药物递送；中枢神经系统疾病；研究进展
中图分类号：R944.9　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2026)02-0145-08
引用：阳志希, 翟紫照, 岳　霄, 等. 经鼻入脑纳米药物递送系统在中枢神经系统疾病中的应用与递送效率优化策略[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 145-152. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.001

Application and Delivery Efficiency Optimization Strategies of Nose-to-brain Nano Drug Delivery Systems for Central Nervous System Diseases

YANG Zhixi, ZHAI Zizhao, YUE Xiao, ZHANG Xuejuan*
(*College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632*)

ABSTRACT: Central nervous system (CNS) diseases have become a major global public health challenge. Intranasal administration offers a promising, non-invasive delivery route for drugs to the brain by bypassing the blood-brain barrier, avoiding the first-pass effect, achieving high bioavailability of drugs in the brain, as well as improving patient compliance and convenience. However, conventional intranasal delivery is limited by rapid mucociliary clearance and poor targeting efficiency. Nano drug delivery systems exhibit unique advantages, such as a high specific surface area, adjustable structure and modifiable surfaces, which could improve drug stability, prolong mucosal retention and enhance targeted delivery to the



【专家介绍】 张雪娟，暨南大学药学院副研究员，博士生导师，兼任暨南大学科技处副处长(挂职)、中国颗粒协会吸入颗粒专委会委员，入选广东省科协青年人才培育计划。研究方向为工业药剂学，并聚焦新型药物制剂的基础和应用转化，长期致力于吸入制剂的新技术与新理论研究。主持国家自然科学基金等科研项目8项，在J Control Release、Sci Bull、Acta Pharm Sin等期刊发表论文50余篇，以第一或通信作者发表SCI论文40余篇(一区/TOP论文20余篇)，参编著作2部，获授权发明专利20项，其中6项已转化。通过产学研合作，完成了8项改良型和仿制型吸入制剂的开发和申报，其中2项已进入Ⅱ期临床试验。

brain. The integration of nose-to-brain targeting strategies with nanotechnology offers a promising approach for efficient drug delivery to the CNS. This review provides a systematic overview of recent advances in nose-to-brain nano drug delivery systems, focusing on key approaches to enhance delivery efficiency. It aims to offer theoretical guidance for the rational design and clinical translation of such systems.

Key Words: intranasal administration; nano drug delivery system; nose-to-brain drug delivery; central nervous system disease; research progress

近年来，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）和帕金森病（Parkinson disease，PD）等中枢神经系统（central nervous system，CNS）疾病的发病率及死亡率在全球范围内持续攀升，已成为仅次于心血管系统疾病的第二大死亡原因[1]。这类疾病通常会损害患者的认知与运动功能，严重影响患者生活质量，同时也给家庭和社会带来沉重的经济负担，成为公共卫生领域的严峻挑战。

目前，CNS 疾病治疗药物多依赖口服、静脉注射等全身给药方式，药物需透过血脑屏障（blood-brain barrier，BBB）才能进入 CNS，往往导致脑内药物浓度低、疗效不佳[2]。尽管鞘内注射、脑室内注射等方式能将药物直接注射至脑内病灶，但侵入性强、临床风险较高。相比之下，鼻腔给药作为一种非侵入性给药途径，可通过嗅神经和三叉神经通路绕过 BBB，将药物直接递送至大脑。这一给药途径可避免首过效应、提高药物脑内生物利用度、改善患者依从性，为药物向 CNS 的高效递送提供了新策略[3]。然而，鼻腔给药仍面临药物在鼻腔清除快、吸收效率低及脑靶向性不足等多重挑战。

纳米药物递送系统具有高比表面积、结构功能可调性与表面可修饰性等特点，能显著提高药物稳定性，促进鼻黏膜吸收并增强脑靶向递送能力，有效提高鼻脑药物递送效率[4-5]，为解决上述问题提供了新的研发方向。将经鼻入脑策略与纳米药物递送系统相结合，可充分发挥二者的协同优势，实现高效、精准的 CNS 药物递送。

收稿日期：2025-08-27

基金项目：广东省自然科学基金项目（2025A1515010639、2024A1515010896）

作者简介：阳志希，硕士研究生，专业方向：鼻 - 脑药物递送系统。

通信作者：张雪娟，副研究员，从事口鼻吸入制剂的基础理论和应用转化研究。

本文围绕经鼻入脑纳米药物递送系统的研究进展进行综述，重点探讨了提高鼻脑药物递送效率的关键优化策略，以期为新型脑靶向鼻用制剂的理性化设计与转化提供参考。

1　经鼻入脑纳米药物递送系统的递送效率优化策略

为提高纳米药物的经鼻入脑效率，研究者主要从以下 3 个方面提出了解决策略：①通过对纳米药物进行功能化设计，提高鼻黏膜吸收效率，增强其向脑部特定区域的靶向递送及在病灶处响应病理环境释药的能力；②通过优化制剂处方，增加药物在鼻嗅区的沉积与吸收，提高鼻脑转运效率；③使用新型给药装置，调控药物在鼻腔内的沉积部位，提高鼻腔嗅区的递药效率。

1.1　纳米药物递送系统的功能化设计

鼻腔给药虽能绕过 BBB 将药物直接递送入脑，但存在鼻内清除快、吸收效率低及脑靶向性不足等多重挑战。通过对纳米药物的功能化设计，可有效克服鼻腔生理屏障，提高脑区靶向递送能力，实现药物的响应性释放。

1.1.1　克服鼻腔生理屏障

药物经鼻给药后，易受鼻腔黏液 - 纤毛清除机制的影响而被快速清除，导致其鼻黏膜滞留时间短、吸收效率低[6]。为克服这一限制，研究者常通过优化纳米药物的粒径以改善鼻黏膜渗透性，或在纳米药物表面修饰凝集素、壳聚糖（chitosan，CS）或 PEG，增强其在鼻黏膜的黏附与滞留能力。

MISTRY 等[7]采用垂直式 Franz 扩散池，以离体猪嗅上皮为模型，考察了粒径 20、100 和 200 nm 的荧光羧基化聚苯乙烯纳米粒的鼻黏膜渗透试验。结果表明，20 nm 纳米粒的渗透效率最高，而 100 和 200 nm 纳米粒的渗透效率相近。尽管较小粒径有利于提高纳米药物递送系统的鼻黏膜渗透性，但粒

径过小也会限制载药能力[8-9]。因此，在设计经鼻入脑的纳米药物递送系统时，需要权衡黏膜渗透效率与载药性能，以筛选出适宜粒径。

在粒径优化的基础上，可通过表面修饰进一步改善纳米载体的黏膜黏附与滞留性能。凝集素是一类糖识别蛋白，可通过受体 - 配体特异性作用结合鼻黏膜表面的糖蛋白，从而增强在鼻腔黏膜的黏附能力。如 SU 等[10]采用可特异性识别鼻黏膜表面高表达的 *N*- 乙酰胺基葡萄糖受体的麦胚凝集素修饰聚乳酸纳米粒。与游离药物处理组相比，该纳米粒使药物在脑组织中的暴露量提高了 1.7 倍。在鼻腔生理 pH 值条件下，天然阳离子多糖 CS 的氨基发生质子化，然后与黏液层中带负电的糖蛋白产生静电相互作用，从而提升其在鼻黏膜表面的黏附性与滞留能力[11]。例如，ALCANTARA 等[12]开发了一种 CS 包覆的法匹拉韦海藻酸盐纳米粒，其鼻腔黏膜黏附能力与渗透性能明显优于未包覆纳米粒及游离药物。不同于凝集素与 CS 主动黏附机制，PEG 主要通过在药物表面构建水化层，借助空间位阻效应阻碍药物与黏蛋白之间的非特异性相互作用，降低纤毛摆动速率，从而提升药物在鼻黏膜的滞留能力。研究[13]显示，PEG 修饰的贝沙罗汀聚己内酯纳米制剂的鼻黏膜渗透能力与脑内递送效率远优于未修饰组。

1.1.2 增强脑靶向递送能力

通过将靶向分子偶联于纳米药物表面，利用其与特定脑区或神经元受体的特异性结合作用，可实现药物的脑内精准递送。例如，狂犬病病毒糖蛋白 -29（rabies virus glycoprotein 29，RVG29）可特异性结合神经元烟碱型乙酰胆碱受体，从而增强药物靶向递送至大脑胆碱能神经元的能力[14]。XU 等[15]设计的 RVG29 修饰的多柔比星纳米胶束可使脑内药物量较未修饰组提高 6.55 倍。乳铁蛋白（lactoferrin，Lf）可与鼻腔上皮细胞及大脑神经元中高表达的 Lf 受体特异性结合，增加纳米药物向鼻腔和大脑的靶向递送[16-17]。DU 等[18]研究结果显示，经 Lf 修饰的二氧化铈纳米粒的脑内药物生物利用度较未修饰纳米粒提高了约 3 倍，表现出优异的脑靶向性。此外，霍乱毒素 B 亚单位（cholera toxin B subunit，CB）可特异性识别嗅神经末梢上的神经节苷脂寡糖受体，通过受体介导的内吞作用被嗅神经元摄取，从而沿嗅神经通路将药物直接递送入脑。刘建玉[19]研究结果显示，CB 偶联的 *β*- 淀粉样蛋白（amyloid-*β* peptide，A*β*）抗体经鼻给药后，仅 0.3 h 即可入脑，且海马区的抗体含量远高于未偶联抗体处理组。

1.1.3 调控释药行为

药物经鼻腔成功递送至大脑后，能否在病灶区域实现按需释放，将直接决定治疗效果。近年来，利用病灶微环境［如 pH 值、活性氧（reactive oxygen species，ROS）水平等因素］触发纳米药物递送系统的结构转变，能够有效实现药物的响应性释放。例如，利用鼻腔与脑部微环境的 pH 值差异，在药物表面修饰 pH 敏感性聚合物，可促进递药系统在脑部病灶处解离，从而增加药物释放[20]。REVDEKAR 等[21]设计的 pH 敏感性乙酸支链淀粉聚合物纳米粒，在 pH 6.0 的鼻腔环境中稳定，但在 pH 7.2 的脑组织中会发生离子化溶胀，进而迅速释放药物。ROS 响应策略是基于疾病状态下病灶区域 ROS 水平显著升高的特点，对纳米药物进行针对性设计。ROS 响应性基团在正常组织中能保持稳定，在病灶区域则发生氧化反应，使纳米药物和（或）载体的亲疏水性改变或化学键断裂，从而实现精准释药。LIU 等[22]设计的 ROS 响应性原位水凝胶经鼻给药后，其硼酸酯键会在抑郁症模型大鼠大脑海马区的高 ROS 水平环境中发生氧化断裂，从而有效释放药物，缓解脑部病灶区域的氧化应激并改善抑郁样行为。

1.2 制剂处方优化

鼻腔嗅区，是大脑唯一直接与外界相通的部位，其嗅黏膜表面分布着丰富的嗅神经与三叉神经，能够将药物直接递送入脑，从而绕过 BBB。为提高递送效率，目前主要通过优化处方的理化性质来调控制剂在鼻腔的沉积位置，或通过吸收促进剂增加药物在嗅区黏膜的渗透能力。

1.2.1 处方理化性质

黏度、表面张力、pH 值、渗透压等理化性质与制剂的喷雾性能和黏膜渗透能力息息相关，关系到药物能否成功抵达嗅区并有效吸收入脑。

黏度是影响鼻喷雾剂递送效率的关键因素之一。适当提高黏度可收窄喷雾羽流角度，有助于药物穿过鼻腔前端狭窄的鼻阀结构，增加药物在嗅区的沉积。WANG 等[23]基于人体鼻腔 MRI 图像，3D 打印了一款仿生鼻腔模型以研究药物在鼻腔不同区域的沉积分布，并系统评估制剂黏度对嗅区药物沉积率的影响。研究[24]表明，将脂质纳米粒鼻喷雾剂黏度调节至 39.36 mPa·s 时，其嗅区药物沉积率较对照组（PBS 溶液）提高了 35 倍。然而，黏度过高也可能导致雾滴粒径增大，致使药物过早沉积于鼻腔前部，反而不利于其向深处嗅区的递送。YUE 等[25]进一步研究了黏度（2.95 ～ 77.76 mPa·s）与喷雾性能间的关系，观察到随黏度的增加，鼻喷雾剂的喷雾面积和羽流角度逐渐减小，而嗅区药物沉积增加。当鼻喷雾剂的喷雾形状趋近于圆形，且喷雾面积 <500 cm²、羽流角度 < 45 ° 时，嗅区药物沉积率较高。

表面张力则会直接影响雾滴的形成。表面张力越小，形成的雾滴粒径越小，更易随气流递送到鼻腔深部的嗅区[26]。例如，吐温 80 和泊洛沙姆 188 等能有效降低液滴的表面张力，改善制剂雾化性能，促使鼻喷雾剂的雾滴更多地沉积至嗅区[27]。

此外，较低的 pH 值和较高的渗透压均会抑制纤毛运动，可通过减少黏膜纤毛清除来增强药物的黏膜渗透性能。高渗溶液可进一步引起鼻上皮细胞收缩，促进药物的黏膜渗透[28]。但在处方设计中需注意制剂 pH 值和渗透压对鼻黏膜的刺激。ChP 2025 年版规定鼻用制剂应无刺激性，不应对鼻黏膜及鼻纤毛有毒性，如为水性介质的鼻用制剂应调节 pH 值与渗透压至生理范围。通常，鼻用制剂的 pH 值应维持在 4.5 ～ 6.5，且以等渗溶液的形式给药[29]。

1.2.2 吸收促进剂

鼻黏膜上皮细胞间的紧密连接是药物跨黏膜吸收的主要物理屏障。吸收促进剂可通过增加膜流动性或打开上皮细胞间的紧密连接，改变鼻上皮细胞的通透性，从而提高药物的鼻黏膜吸收效率[6]。

常用的吸收促进剂包括表面活性剂、冰片和环糊精等。表面活性剂（胆盐、脂肪酸等）主要通过增强膜通透性来促进药物吸收[30]。然而，LI 等[31]研究显示，蔗糖月桂酸酯（laurate sucrose ester，LSE）虽可增强大鼠鼻腔中琥珀酸舒马曲坦的吸收，但会造成鼻上皮的严重破坏和细胞死亡等不可逆损伤。冰片可通过可逆性地打开上皮细胞间的紧密连接，促进药物经细胞旁路转运入脑[30]。叶晓莉等[32]研究显示，冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体经鼻给药后，能有效增加脑内药物浓度。环糊精可凭借独特的两亲性结构增强药物的鼻黏膜吸收。具体而言，其亲脂性内腔可与亲脂性药物形成包合物，改善难溶性药物的溶解度，而亲水性的外表面则能直接作用于鼻上皮细胞，增加膜流动性。de GAETANO 等[33]研究显示，甲基化 *β*- 环糊精能与亲脂性药物艾地苯醌形成包合物，并改善鼻黏膜通透性，从而增强药物吸收。

1.3 给药装置与技术

鼻喷雾剂作为药械组合产品，其鼻脑递送效率不仅取决于制剂处方的设计，给药装置也起着重要的调控作用[34]。给药装置通过调控喷雾形态及雾滴特性，直接影响药物在鼻腔内的沉积分布，尤其是可提高嗅区药物沉积率，从而为高效鼻脑递送提供重要支撑。目前，FDA 已批准多款鼻喷装置用于 CNS 疾病的治疗（表 1）。其中，嗅区精准递送（precision olfactory delivery，POD）装置和呼气递送系统（exhalation delivery system，EDS）是当前提高嗅区递药效率的代表性技术，也是经鼻入脑制剂的重点研发方向。本节从给药装置与技术角度探讨嗅区递药效率的影响因素，未来可进一步将纳米药物递送系统与新型给药装置技术相结合，或将实现更高效的鼻脑药物递送。

1.3.1 新型给药装置

目前，临床常用的鼻腔给药装置大多仅适用于鼻腔局部疾病治疗，如布地奈德鼻喷雾剂（Rhinocort®）、糠酸莫米松鼻喷雾剂（Nasonex®）等使用的给药装置，缺乏针对 CNS 给药的新型装置。此外，传统鼻用装置常存在喷嘴回缩、插入深度不一、喷雾特性难以精密调控等技术瓶颈，限制了药物在嗅区的精准沉积。

表 1 FDA 批准上市的鼻脑药物递送类鼻喷雾剂

Tab.1 FDA Approved Nose-to-brain Delivery Nasal Sprays

给药装置	商品名	持证商	适应证	API	上市年份
单剂量鼻喷雾装置	Zavzpret®	Pfizer	偏头痛	扎维吉泮	2023年
单剂量鼻喷雾装置	Nayzilam®	UCB Pharma S.A.	癫痫	咪达唑仑	2019年
单剂量鼻喷雾装置	Valtoco®	Neurelis	癫痫	地西泮	2020年
单剂量鼻喷雾装置	Narcan®	Adapt Pharma	阿片过量	盐酸纳洛酮	2015年
单剂量鼻喷雾装置	Opvee®	Opiant Pharmaceuticals	阿片过量	盐酸纳美芬	2023年
双剂量鼻喷雾装置	Spravato®	Janssen Pharmaceuticals	抑郁症	盐酸艾司氯胺酮	2019年
POD装置	Trudhesa®	Impel NeuroPharma	偏头痛	甲磺酸二氢麦角胺	2021年
EDS	ONZETRA® Xsail®	Avanir Pharmaceuticals	偏头痛	琥珀酸舒马曲坦	2016年

近年来，研究者开发了多种新型鼻腔给药装置以提高经鼻入脑效率。例如，无回缩喷雾泵通过结构改良，可实现均匀的雾滴粒径分布、较窄的羽流角度和适度增大的雾滴粒径，有效增加了药物在嗅区的沉积比例[35]。单 / 双剂量鼻喷雾装置则通过精确控制给药剂量来调控喷雾性能，为实现药物在嗅区的精准沉积和高效入脑提供了保障，尤其适用于高价药、管控药与急救药[36]。例如，地西泮鼻喷雾剂（Valtoco®）采用单剂量鼻喷雾装置，盐酸艾司氯胺酮鼻喷雾剂（Spravato®）采用双剂量鼻喷雾装置。

1.3.2 嗅区精准递送装置

POD 装置是由美国 Impel Pharmaceuticals 公司开发的创新性鼻脑给药装置。其独特设计的喷嘴可深入上鼻腔，将药物直接递送至嗅区，无需患者吸气配合（图 1）[37-38]。并且，该装置将推进剂（如氮气等加压气体）与药物成分分室贮存，仅在给药瞬间混合释放，避免了剂量不均和贮存稳定性问题[34]。基于该装置开发的甲磺酸二氢麦角胺鼻喷雾剂（Trudhesa®）的临床数据[39]显示，其给药后 15 min 即可起效，且绝对生物利用度达 58.9%，约为甲磺酸二氢麦角胺传统鼻喷雾剂（Migranal®）的 4 倍。

1.3.3 呼气递送系统

EDS 是一种呼气驱动式鼻腔给药装置，核心组件包括吹气口和可伸入鼻腔的密封喷嘴（图 2）[34]。患者呼气时，软腭抬升封闭鼻咽，形成密闭腔室。系统内正压随即驱动药物释放，携药气流进入一侧鼻腔，因鼻咽封闭，最终从对侧鼻孔排出，实现药物在鼻腔内的定向递送。该技术能显著增加药物在嗅区的沉积率，并降低肺部沉积风险，且适用于液体、

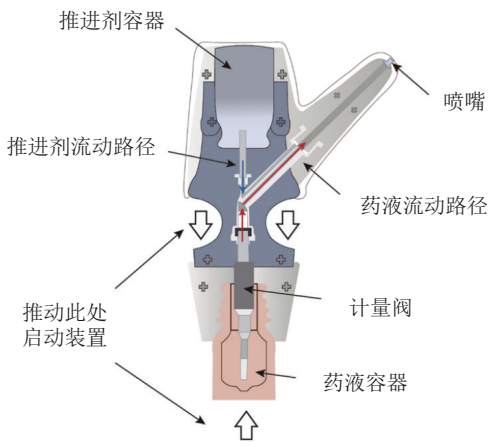


图 1 POD 结构示意图

Fig.1 Illustration of the Structure of POD

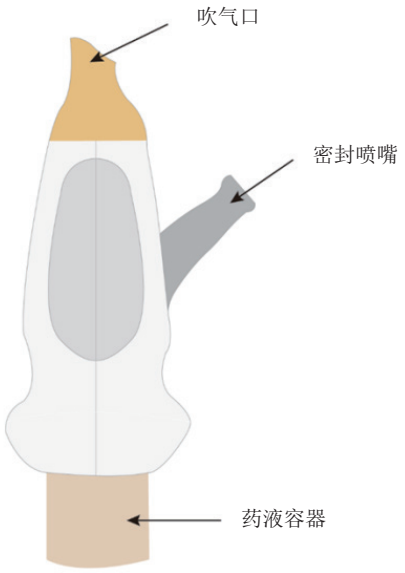


图 2 EDS 结构示意图

Fig.2 Illustration of the Structure of EDS

粉末等多种剂型[36]。基于EDS技术开发的舒马曲坦鼻用粉雾剂（ONZETRA® Xsail®）已获FDA批准上市，其嗅区递药效率可达18.3%，相对生物利用度约为口服片剂的1.3倍[40-41]。

2　经鼻入脑的纳米药物递送系统在CN疾病中的应用

2.1　阿尔茨海默病（AD）

AD是一种起病隐匿的神经退行性疾病，其药物治疗长期面临BBB及药物难以富集于病灶区域两大障碍。ZHANG等[42]构建了由“Aβ类抗体”盘状高密度脂蛋白（discoidal high-density lipoproteins，HDL-Disc）和壳聚糖聚合物（chitosan polymer，CP）组装的polyDisc系统。该系统可在鼻腔弱酸性环境中解离，通过CP增强鼻黏膜通透性，促进HDL-Disc快速入脑。体内药代动力学研究显示，polyDisc系统经鼻给药后，HDL-Disc在脑内浓度迅速升高，且脑内药物暴露量是游离HDL-Disc处理组的3.28倍。LIU等[43]以温度敏感性水凝胶递送负载亚甲蓝的黑磷纳米片，用于治疗AD。该制剂在室温呈可流动的液态，便于经鼻给药；进入鼻腔后，则在体温触发下发生相变，原位形成凝胶并黏附于鼻黏膜，从而有效延长滞留时间，改善药物在鼻黏膜的释放与吸收。药代动力学研究结果表明，与直接给予负载亚甲蓝的黑磷纳米片相比，该制剂使纳米药物在鼻腔滞留时间提高2.8倍，脑靶向效率高达54.79%。值得注意的是，XIE等[44]开发了一种基于脂肪间充质干细胞来源的外泌体鼻喷雾剂（目前已进入Ⅰ/Ⅱ期临床试验阶段）用于中至重度AD的治疗。临床数据显示，接受中剂量治疗的患者，其海马区体积萎缩趋势减缓，且认知功能在治疗结束6个月后仍呈现持续改善趋势。

2.2　帕金森病（PD）

PD也是一种常见的神经退行性疾病。现有的多巴胺替代疗法虽能缓解其症状，但仍受限于脑靶向率低、生物利用度不足及不良反应严重等问题。为突破此瓶颈，YAN等[45]开发了Lf修饰的罗替高汀纳米粒，利用Lf受体在黑质多巴胺能神经元及脑血管内皮细胞中高表达的特性，通过受体介导的主动靶向作用，提高药物在纹状体区域的暴露。该纳米粒经鼻给药后0.5 h即可迅速进入脑组织，累积暴露量显著高于未修饰纳米粒治疗组（P<0.05）。XIA等[46]构建了共载左旋多巴和表没食子儿茶素没食子酸酯的溶致液晶原位凝胶鼻喷雾剂。大鼠体内药代动力学试验结果显示，该鼻喷雾剂治疗组的脑内药物c_{max}和$AUC_{0\to t}$分别约为口服治疗组的2倍和5倍，可见该制剂大幅提高了药物的脑内生物利用度。CONG等[47]利用低分子鱼精蛋白（low molecular weight protamine，LMWP）的促鼻黏膜吸收作用，协同Lf的脑靶向优势，构建了LMWP和Lf共修饰的甲磺酸溴隐亭PLGA纳米粒。小鼠活体成像结果表明，共修饰纳米粒治疗组的脑部荧光强度远大于未修饰纳米粒治疗组。

3　总结与展望

综上所述，经鼻入脑的纳米药物递送系统兼具鼻腔给药与纳米技术的双重优势，为克服BBB限制和CNS精准治疗提供了新方案。目前，该系统已在多种CNS疾病模型中验证了可行性与优势，并通过纳米药物的功能化设计、制剂的处方优化及给药装置与技术的改良有效提高了鼻脑药物递送效率。然而，与这一领域基础研究的快速发展相比，该递药系统的临床转化仍面临诸多困难，如纳米药物的毒理研究尚不充分、缺乏系统的综合质量评价体系；患者鼻腔的生理结构个体差异较大、药物吸收效果不一等。因此，亟需进一步完善经鼻入脑制剂和纳米药物的安全性评价，加速其转化进程，为CNS疾病患者提供安全且高效的治疗药物。未来，还可建立个性化智能给药系统，结合不同患者个体的鼻腔数据，提供定制的个性化给药方案。

参考文献：

[1] 孙　搏, 陈桂良, 徐　瑛. 鼻脑递送给药治疗药物的临床应用研究现状[J]. 中国现代应用药学, 2025, **42**(8): 1419-1426.

[2] 王　爽, 李其禄, 翟光喜. 脑靶向给药系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2012, **43**(2): 137-142.

[3] LUO Q, YANG J Y, YANG M, *et al*. Utilization of nanotechnology to surmount the blood-brain barrier in

disorders of the central nervous system [J]. *Mater Today Bio*, 2025, **31**: 101457.

[4] OZCEYLAN O, SEZGIN-BAYINDIR Z. Current overview on the use of nanosized drug delivery systems in the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *ACS Omega*, 2024, **9**(33): 35223-35242.

[5] SHABATINA T I, GROMOVA Y A, VERNAYA O I, *et al*. Pharmaceutical nanoparticles formation and their physico-chemical and biomedical properties [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, **17**(5): 587.

[6] 胡筱芸, 岳 霄, 吴传斌, 等. 鼻腔药物递送的影响因素和提高递送效率的设计策略[J]. 浙江大学学报(医学版), 2023, **52**(3): 328-337.

[7] MISTRY A, STOLNIK S, ILLUM L. Nose-to-brain delivery: investigation of the transport of nanoparticles with different surface characteristics and sizes in excised porcine olfactory epithelium [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(8): 2755-2766.

[8] de KONING L A, VAZQUEZ-MATIAS D A, BEAINO W, *et al*. Drug delivery strategies to cross the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: a comprehensive review on three promising strategies [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2025, **12**(7): 100204.

[9] 王健敏, 李雪梅, 马士超, 等. 利用ATR-FTIR研究脂质纳米粒的鼻黏液渗透性[J]. 光谱学与光谱分析, 2024, **44**(4): 1052-1060.

[10] SU Y, SUN B X, GAO X S, *et al*. Intranasal delivery of targeted nanoparticles loaded with miR-132 to brain for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 1165.

[11] 宋子彬, 袁嘉杰, 陈云娇, 等. 纳米材料在鼻脑通路治疗胶质母细胞瘤研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2024, **50**(3): 183-188.

[12] ALCANTARA K P, NALINRATANA N, CHUTIWITOONCHAI N, *et al*. Enhanced nasal deposition and anti-coronavirus effect of favipiravir-loaded mucoadhesive chitosan-alginate nanoparticles [J]. *Pharmaceutics*, 2022, **14**(12): 2680.

[13] de OLIVEIRA JUNIOR E R, SANTOS L C R, SALOMÃO M A, *et al*. Nose-to-brain drug delivery mediated by polymeric nanoparticles: influence of PEG surface coating [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, **10**(6): 1688-1699.

[14] HAN Y, GAO C H, WANG H, *et al*. Macrophage membrane-coated nanocarriers co-modified by RVG29 and TPP improve brain neuronal mitochondria-targeting and therapeutic efficacy in Alzheimer's disease mice [J]. *Bioact Mater*, 2020, **6**(2): 529-542.

[15] XU J K, YANG X Y, JI J B, *et al*. RVG-functionalized reduction sensitive micelles for the effective accumulation of doxorubicin in brain [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 251.

[16] ZHANG P C, WANG Y X, XU Y G, *et al*. Nasal-to-brain delivery of CCR5 antagonist for reshaping the dysregulated microglia-neuron axis and enhancing post-traumatic cognitive function [J]. *Biomaterials*, 2026, **324**: 123479.

[17] 许 可, 任君刚. 基于双级靶向技术的脑部递药系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2020, **51**(1): 30-36.

[18] DU X Y, ZHAO G, FU Y F, *et al*. Autofluorescence cascade nanozyme catalyzes *in vivo* ROS scavenging for precisive anti-neuroinflammation therapy [J]. *Chem Eng J*, 2025, **515**: 163217.

[19] 刘建玉. CB-Aβ抗体偶联物经鼻入脑靶向作用的研究[D]. 北京: 北京协和医学院硕士学位论文, 2013.

[20] 李晓锋. 肿瘤微环境响应型纳米制剂研究进展[J]. 药学进展, 2019, **43**(11): 865-875.

[21] REVDEKAR A, SHENDE P. Intranasal administration of silibinin-loaded pullulan acetate nanocarriers: a pH-responsive approach for brain targeting in Alzheimer's disease [J]. *J Drug Delivery Sci Technol*, 2024, **93**: 105448.

[22] LIU L, LIU M, XIU J Y, *et al*. Stimuli-responsive nanoparticles delivered by a nasal-brain pathway alleviate depression-like behavior through extensively scavenging ROS [J]. *Acta Biomater*, 2023, **171**: 451-465.

[23] WANG G L, ZHAI Z Z, WANG W H, *et al*. Tailored borneol-modified lipid nanoparticles nasal spray for enhanced nose-to-brain delivery to central nervous system diseases [J]. *ACS Nano*, 2024, **18**(34): 23684-23701.

[24] 于 铎, 孙 影, 申 欣, 等. 鼻喷剂喷雾模式与羽流几何测量方法及其与鼻腔沉积的相关性[J]. 药学学报, 2022, **57**(7): 2032-2040.

[25] YUE X, GUO H H, WANG G L, *et al*. A tailored phytosomes based nose-to-brain drug delivery strategy: ailver bullet for Alzheimer's disease [J]. *Bioact Mater*, 2025, **44**: 97-115.

[26] GAO M, SHEN X, MAO S. Factors influencing drug deposition in the nasal cavity upon delivery via nasal sprays [J]. *J Pharm Invest*, 2020, **50**(3): 251-259.

[27] GHADIRI M, YOUNG P M, TRAINI D. Strategies to enhance drug absorption via nasal and pulmonary routes [J].

Pharmaceutics, 2019, **11**(3): 113.

[28] 梁会敏, 刘哲鹏, 刘芸雅. 脑靶向鼻腔纳米给药系统的研究进展[J]. 生物医学工程学进展, 2019, **40**(4): 206-210.

[29] 徐　攀, 杜守颖, 黎　迎, 等. 经鼻脑靶向给药系统研究进展[J]. 现代药物与临床, 2013, **28**(2): 247-251.

[30] LI J X, XIE Q, MA R, *et al*. Recent progress on the synergistic antitumor effect of a borneol-modified nanocarrier drug delivery system [J]. *Front Med* (Lausanne), 2021, **8**: 750170.

[31] LI Y, LI J F, ZHANG X, *et al*. Non-ionic surfactants as novel intranasal absorption enhancers: *in vitro* and *in vivo* characterization [J]. *Drug Deliv*, 2016, **23**(7): 2272-2279.

[32] 叶晓莉, 王丛瑶, 刘　汀, 等. 冰片修饰的姜黄素阳离子脂质体的制备及其脑靶向作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, **38**(12): 1469-1473.

[33] de GAETANO F, MANNINO D, CELESTI C, *et al*. Randomly methylated *β*-cyclodextrin improves water-solubility, cellular protection and mucosa permeability of idebenone [J]. *Int J Pharm*, 2024, **665**: 124718.

[34] 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.

[35] SEIFELNASR A, SI X H, XI J X. Effects of nozzle retraction elimination on spray distribution in middle-posterior turbinate regions: a comparative study [J]. *Pharmaceutics*, 2024, **16**(5): 683.

[36] DJUPESLAND P G. Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective—a review [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2013, **3**(1): 42-62.

[37] WARNKEN Z N, SMYTH H D C, WATTS A B, *et al*. Formulation and device design to increase nose to brain drug delivery [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2016, **35**: 213-222.

[38] RÖHM M, FLAMM J, CARLE S, *et al*. Nose-to-brain delivery of insulin for Alzheimer's disease [J]. *ADMET DMPK*, 2015, **3**(3): 190-202.

[39] STARLING A J, MALLICK-SEARLE T, SHREWSBURY S B, *et al*. INP104: a drug evaluation of a nonoral product for the acute treatment of migraine[J]. *Pain Manag*, 2023, **13**(5): 283-298.

[40] SINGH S, SHUKLA R. Nanovesicular-mediated intranasal drug therapy for neurodegenerative disease [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2023, **24**(7): 179.

[41] LIU Y X, WU D W. Bi-directional nasal drug delivery systems: a scoping review of nasal particle deposition patterns and clinical application [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2023, **8**(6): 1484-1499.

[42] ZHANG H Q, CHEN Y, YU M, *et al*. Nasal delivery of polymeric nanoDisc mobilizes a synergy of central and peripheral amyloid-*β* clearance to treat Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2023, **120**(51): e2304213120.

[43] LIU Y J, TAN Y, CHENG G P, *et al*. Customized intranasal hydrogel delivering methylene blue ameliorates cognitive dysfunction against Alzheimer's disease [J]. *Adv Mater*, 2024, **36**(19): e2307081.

[44] XIE X Y, SONG Q X, DAI C X, *et al*. Clinical safety and efficacy of allogenic human adipose mesenchymal stromal cells-derived exosomes in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a phase Ⅰ/Ⅱ clinical trial [J]. *Gen Psychiatr*, 2023, **36**(5): e101143.

[45] YAN X J, XU L X, BI C C, *et al*. Lactoferrin-modified rotigotine nanoparticles for enhanced nose-to-brain delivery: LESA-MS/MS-based drug biodistribution, pharmacodynamics, and neuroprotective effects [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, **13**: 273-281.

[46] XIA X, ZHONG Z, WEI C F, *et al*. Lyotropic liquid crystalline based nasal spray for improved Parkinson's treatment: enhanced superior nasal tract deposition and antioxidation strategy [J]. *Adv Funct Mater*, 2025, **35**(1): 2411426.

[47] CONG H J, HU J, WANG J, *et al*. Bromocriptine mesylate-loaded nanoparticles co-modified with low molecular weight protamine and lactoferrin for enhanced nose-to-brain delivery in Parkinson's disease treatment [J]. *Int J Pharm*, 2025, **669**: 125054.