

• 综述 •

药物经鼻递送新技术及评价技术研究进展

李琳, 杜慧慧, 刘彦洵, 樊箫雨, 叶津宏, 沈慧娟, 李鹏跃*, 杜守颖*

(北京中医药大学 中药学院, 北京 102488)

[摘要] 针对脑部疾病治疗的难题及鼻脑递送相关研究发展,对现阶段经鼻给药研究进展进行总结,提出多种药物鼻腔吸收新型评价模型。通过对离体动物组织模型、在体灌注模型、体内药动学模型、体外细胞模型、计算流体力学模型 5 种评价模型进行总结,阐明鼻腔给药相较于其他给药方式,有较为明显的优势;通过概述鼻腔给药新技术及刺激性评价,了解药物鼻脑递送的前沿方向,为后续鼻脑递送药物剂型选择提供必要支撑,为鼻腔给药发展开拓新的道路。

[关键词] 鼻腔给药; 药物吸收评价模型; 促鼻吸收新技术; 刺激性评价

Research progress on novel technologies and evaluation methods for nasal drug delivery

LI Lin, DU Hui-hui, LIU Yan-xun, FAN Xiao-yu, YE Jin-hong, SHEN Hui-juan, LI Peng-yue*, DU Shou-ying*

(School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] Focused on the challenges in brain disease treatment and advancements in nose-to-brain delivery research, this article summarized current progress in nasal drug delivery research and proposed several novel evaluation models for nasal drug absorption. By reviewing five types of evaluation models—*ex vivo* animal tissue models, *in situ* perfusion models, *in vivo* pharmacokinetic models, *in vitro* cell models, and computational fluid dynamics model—it clarified the distinct advantages of nasal drug delivery compared to other administration routes. Furthermore, by outlining emerging nasal drug delivery technologies and irritation evaluation methods, it explored the cutting-edge directions of nose-to-brain delivery. This provides essential support for the selection of nose-to-brain delivery dosage forms and paves new paths for the advancement of nasal drug delivery.

[Key words] nasal drug delivery; drug absorption evaluation models; novel nasal absorption enhancement technologies; irritation evaluation

DOI: 10.19540/j.cnki.cjmm.20251021.302

近年来,随着人口老龄化的加剧,中风、阿尔茨海默病、帕金森病等脑部疾病的发病率增高。受血脑屏障(BBB)的限制,超过 95% 的用于中枢神经系统的候选药物不能顺利进入脑组织发挥作用^[1]。因此,改变给药方式是治疗中枢神经系统疾病的有效解决方式。鼻腔给药作为一种新型给药方式,相比于传统给药方式具有以下优势^[2-3]:避免药物在消化道被酶降解或因酸碱环境而失活;避免肝脏的首过效应;患者可自行递药,适用于不宜口服的患者;绕过血脑屏障而直达脑部,可使一些生物大分子进入脑内发挥药效,脑靶向优

势突出。

1 鼻腔给药相关理论研究

1.1 相关概念及入脑通路

鼻腔给药是通过鼻黏膜将药物递送至局部或全身而发挥药效的给药方法。药物之所以能够在鼻腔处吸收与其结构密切相关,鼻腔复杂的生理结构使其具备独特的递药优势。鼻腔被鼻中隔分为 2 个腔室,每个腔室可以分为前庭区、呼吸区、嗅区 3 个主要区域。前庭区位于鼻腔的最前端,可以通过鼻毛过滤较大的异物,但几乎对药物不吸收;呼吸

[收稿日期] 2025-07-31

[基金项目] 国家中医管理局高水平重点学科-中药药剂学项目(zyyzdxk-2023272);国家自然科学基金项目(82274111,81803738)

[通信作者] * 李鹏跃,教授,博士生导师,主要从事中药新剂型与新技术研究,E-mail: pengyuelee@126.com; * 杜守颖,教授,博士生导师,主要从事中药新剂型与新技术研究,E-mail: dushouying@263.net

[作者简介] 李琳,硕士研究生,主要从事中药新剂型与新技术研究,E-mail: 20240935100@bucm.edu.cn

区占鼻腔大部分,可以通过毛细血管及黏液腺吸收药物,从而进入体循环;嗅区位于鼻腔顶部,其黏膜含有嗅神经,药物可以通过此处进入脑脊液,从而进入中枢神经系统^[4-5]。

药物的“鼻-脑”递送是多途径多通道实现的。在鼻腔内实现药物的鼻脑递送,将其分为间接通路和直接通路^[6]。

间接通路主要存在于呼吸区,药物经鼻黏膜上皮吸收后,先进入黏膜下毛细血管网,随后通过静脉窦进入脑血管循环系统,最终穿越血脑屏障到达脑组织。这一通路由于受到血脑屏障的限制,仅允许小相对分子质量和脂溶性药物通过,加之部分药物在进入脑组织前会经肝脏代谢,因此其递送效率相对较低。

相比之下,直接通路可通过嗅黏膜上皮实现更高效的脑部递送。该通路可通过以下机制完成:药物以细胞内转运或细胞旁路转运方式直接进入脑组织;通过嗅神经的吞噬或胞饮作用进入神经元,随后借助神经细胞轴索转运系统输送至脑内。其最大优势在于完全绕过血脑屏障,不仅显著提高药物的脑靶向性,还可扩大递送药物的种类,同时避免肝脏首过效应带来的药物损失。

1.2 理论依据

传统中医认为人体是一个有机整体,以五脏为中心,通过经络系统相互联系,形成功能协调的有机体。《灵枢·邪气藏府病形》:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍”“其宗气上出于鼻而为臭。”此均说明鼻与肺、脑相连,药物作用于鼻可吸收进入肺和大脑。《难经》提出“督脉入鼻”,指督脉贯穿脊椎、大脑最终连通至鼻部,从而形成“脑-督脉-鼻”的生理联系。《本草纲目》中记载皂角末“吹鼻治中风昏仆”,鹄不食草“嚏鼻,去目翳,塞鼻治脑漏”。由此明确药物经鼻给药直达大脑。

在古印度医学中,《遮罗迦本集》提出基于阿育吠陀的三大生命能量(Doshas)理论的“Nasya”疗法,同中医理论都认为鼻腔是药物抵达大脑和全身的重要门户。阿拉伯医学《医典》中曾详细记载过鼻腔给药相关技术,将黑种草 *Nigella arvensis* 的种子通过外力吹入或滴入鼻腔治疗感冒头痛和慢性头痛^[7];采用百合 *Lilium speciosum* Thunb.的根通过类似中医的搐鼻法治疗感冒头痛^[8]。中世纪欧洲曾使用薰衣草、迷迭香等草药制成鼻吸剂治疗忧郁症。

当前,已有大量经鼻给药治疗脑部疾病或全身疾病的药品已批准上市。现对2015—2025年经国外批准的经鼻给药的药品进行了分析(其中治疗脑部疾病的递药系统占比达48.48%),见表1。

Noctiva®的撤市的原因如下^[9]:夜尿症诱因及禁忌条件较多,适用人群较窄,市场需求量较低。Noctiva®的主要成分为去氨加压素,鼻腔给药可促进快速吸收,对于老年人及肾功能不全者更容易引起低钠血症。行为疗法(如限制晚间饮水)、口服去氨加压素及非药物疗法可以替代鼻腔给药,安全性更高。

因此,在研究制剂开发应既考虑上市后的商业因素,确保药品的市场需求;更应以药物的安全性为前提选择制剂,如治疗慢性疾病选择缓释制剂或控释制剂为佳。

1.3 影响鼻腔给药的因素

虽然通过经鼻给药可提升多种药物的治疗效果,但在鼻脑递送过程中受多种因素影响,包括生理因素、药物理化性质、制剂技术等。

生理因素包括黏液-纤毛清除效率及酶代谢。鼻腔内的黏液和纤毛具备清除作用从而减少药物与鼻黏膜的接触时间,进而影响药物的吸收。常用标准糖精测试获取纤毛清除时间评价纤毛清除效率(MCCR)^[10],黏液-纤毛清除效率与纤毛的长度、密度及摆动速率,黏液的黏度及体积有关。纤毛的长度常为5~10 μm^[11],纤毛过短导致接触不足,摆动频率下降;纤毛过长会干扰摆动的协调性。受纤毛长度因素影响的疾病例如原发性纤毛运动障碍(PCD),邹思凡等^[12]发现其根本病因是纤毛功能调控蛋白的基因突变导致其编码的动力蛋白臂缺失或缩短,使清除速率下降。鼻腔上皮细胞纤毛密度为200~300根/细胞,细胞密度降低会导致黏液推动力不足进而使清除率下降。纤毛摆动频率(CBF)是指纤毛每秒摆动的次数,过敏性鼻炎急性期时,组胺可直接调节呼吸道鼻纤毛的摆动频率;生物的年龄也会影响上皮细胞纤毛的摆动,经研究年龄受蛋白激酶Cε(PKCε)调节^[13]。上皮细胞中的杯状细胞和黏膜下腺分泌构成“黏液毯”,其成分主要包括约95%水分、1% NaCl、0.5%~1%游离蛋白以及0.5%~1%黏蛋白,因其组成具有适宜的黏性、弹性和流动性,可拦截并清除异物^[14]。因此,黏液-纤毛清除效率降低,则可增加药物与鼻黏膜接触时间,从而药物吸收加强^[15]。鼻上皮细胞中存在某些可能会降解蛋白质或多肽类药物的代谢酶,药物经降解后无法吸收入脑。例如,细胞色素P450家族是一种药代酶系,其亚系CYP3A4对糖皮质激素类药物与阿片类药物有代谢作用^[16-17]。

药物的理化性质在药物经鼻递送过程中起着至关重要的作用。主要包括药物的相对分子质量和亲脂性。经查阅文献可知,相对分子质量小于300的药物分子主要通过被动扩散吸收,不受其他理化性质影响^[18-19];药物相对分子质量在300~1 000主要受亲脂性的影响,药物的亲脂性越强,越易与鼻黏膜的上皮细胞相结合,从而越易发生转运^[20-21];相对分子质量大于1 000经鼻给药后生物利用率仅为0.5%~5.0%,几乎不能适用于鼻腔给药,对大鼠经鼻递送相对分子质量为800的多肽和相对分子质量为34 000的蛋白质,其生物利用率分别为73%和0.6%^[22]。

制剂因素包括制剂的pH、渗透压及促吸收技术等。人体鼻腔上皮细胞的pH在5.5~6.5^[23],制剂的pH接近此区间为非解离状态的弱酸性或弱碱性药物,更易透过黏膜。鼻腔上皮细胞的渗透压为280 mOsm·kg⁻¹,当制剂渗透压处于在200~400 mOsm·kg⁻¹时对鼻腔的刺激最小^[22]。制剂处

表 1 2015—2025 年经国外批准经鼻给药的上市药品列举
Table 1 List of marketed nasal drug products approved overseas (2015—2025)

药物类别	药品名(商品名)	活性成分	获批时间/机构	特点	剂型
阿片受体拮抗剂	Narcan®	盐酸纳洛酮	2015 年 11 月 18 日/美国食品 药品监督管理局(USFDA)	非处方(OTC) 鼻喷雾剂	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	Onzetra Xsail®	琥珀酸舒马曲坦	2016 年 1 月 27 日/USFDA	为鼻腔粉末吸入剂型	鼻粉雾剂
局部麻醉药	Kovanaze®	盐酸羟甲唑啉; 盐酸 丁卡因	2016 年 6 月 29 日/USFDA	首个 USFDA 批准的鼻喷牙科麻醉剂	鼻喷雾剂
鼻用糖皮质激素	Flonase Sensimist Allergy Relief®	糠酸氟替卡松	2016 年 8 月 2 日/USFDA	无乙醇温和配方, 采用侧向喷雾设计	鼻喷雾剂
鼻用皮质类固醇	Xhance®	丙酸氟替卡松	2017 年 9 月 18 日/USFDA	通过呼气辅助药物深入鼻窦靶向沉积	鼻喷雾剂
局部麻醉药	Goprelto®	可卡因盐酸盐	2017 年 12 月 14 日/USFDA	唯一获 USFDA 批准的含可卡因制剂, 鼻溶液剂 用于耳鼻喉手术局部麻醉	鼻溶液剂
抗利尿激素类似物	Noctiva®	去氨加压素	2017 年 3 月 3 日/USFDA	夜尿症治疗(2023 年 USFDA 已撤市)	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	Nyxoid®	纳洛酮	2019 年/欧洲药品管理局(EMA)	欧盟首款预充式鼻喷纳洛酮	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	Tosymra®	舒马曲坦	2019 年 1 月 25 日/USFDA	改良配方鼻喷雾剂, 起效迅速	鼻喷雾剂
抗抑郁药	Spravato®	艾氯胺酮	2019 年 3 月 5 日/USFDA	首个鼻用 NMDA 受体拮抗剂抗抑郁药	鼻喷雾剂
抗癫痫药	Nayzilam®	咪达唑仑	2019 年 5 月 17 日/USFDA	首个 USFDA 批准的鼻腔给癫痫急救药	鼻喷雾剂
胰高血糖素受体激动剂	Baqsimi®	胰高血糖素	2019 年 7 月 24 日/USFDA	全球首个无需注射的胰高血糖素急救药	鼻粉雾剂
抗癫痫药	Valtoco®	地西泮	2020 年 1 月 10 日/USFDA	USFDA 批准的首款地西泮鼻腔喷雾剂	鼻喷雾剂
局部麻醉药	Numbrino®	盐酸可卡因	2020 年 1 月 10 日/USFDA	首个医用可卡因鼻用制剂, 可用于鼻 腔手术鼻黏膜局部麻醉	鼻溶液剂
促胃动力药	Gimoti®	盐酸甲氧氯普胺	2020 年 6 月 19 日/USFDA	全球首个鼻喷剂型胃动力药	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	Kloxxado®	纳洛酮(8 mg)	2021 年 4 月 29 日/USFDA	剂量是常规制剂纳洛酮(4 mg) 的 2 倍, 载药量更大	鼻喷雾剂
抗组胺药	Astepro Allergy®	盐酸氮卓斯汀	2021 年 6 月 17 日/USFDA	非激素抗组胺鼻喷雾剂	鼻喷雾剂
抗组胺药	(Children's) Astepro Allergy®	盐酸氮卓斯汀	2021 年 6 月 17 日/USFDA	首款无味无刺激的儿童用苯海拉明鼻 喷抗过敏药	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	Trudhesa®	二氢麦角胺甲磺酸	2021 年 9 月 2 日/USFDA	精准鼻腔递送装置	鼻喷雾剂
润滑眼药	Tyrvaya®	酒石酸伐伦克林	2021 年 10 月 15 日/USFDA	全球首个 USFDA 批准的鼻喷剂型干 眼症药物	鼻喷雾剂
抗组胺药、皮质类固 醇复方制剂	Ryaltris®	糠酸莫米松; 盐酸奥 洛他定	2022 年 1 月 13 日/USFDA	首个抗组胺(奥洛他定) 与皮质类固醇 (莫米松) 复方鼻喷剂	鼻喷雾剂
鼻用皮质类固醇	Nasonex 24HR Al- lergy®	糠酸莫米松	2022 年 5 月 17 日/USFDA	强效皮质类固醇鼻喷剂	鼻喷雾剂
疫苗	iNCOVACC®	腺病毒载体	2022 年/印度中央药品标准控 制组织(CDSCO)	与中国的沁可宁(Pneucolin®) 共称为 全球首款 2019 冠状病毒鼻用疫苗	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	INP105®	奥氮平	2023 年/USFDA	精准递送技术, 5~10 min 起效	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	Rextovy®	盐酸纳洛酮	2023 年 3 月 7 日/USFDA	受体拮抗剂鼻喷剂	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	Zavzpret®	zavegepant hydrochloride	2023 年 3 月 9 日/USFDA	首个 CGRP 受体拮抗剂鼻喷剂	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	Opvee®	盐酸纳美芬	2023 年 5 月 22 日/USFDA	全球首个纳美芬鼻喷剂	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	RiVive®	盐酸纳洛酮	2023 年 7 月 28 日/USFDA	OTC 鼻喷雾剂	鼻喷雾剂
阿片受体拮抗剂	Rezenopy®	盐酸纳洛酮	2024 年 4 月 19 日/USFDA	受体拮抗剂鼻喷剂	鼻喷雾剂
肾上腺素能受体激动剂	Neffy®	肾上腺素	2024 年 8 月 9 日/USFDA	全球首款 USFDA 批准的肾上腺素鼻 喷雾剂	鼻喷雾剂
偏头痛治疗药	Atzumi®	甲磺酸二氢麦角胺	2025 年 4 月 30 日/USFDA	唯一甲磺酸二氢麦角胺鼻用粉剂	鼻粉雾剂

方中加入吸收促进剂, 可增强药物对鼻黏膜的渗透性, 且更加安全。如烷基糖苷类可以短暂可逆性地打开细胞之间的紧密连接, 促进药物渗透^[24]。壳聚糖等物质也可作为黏附剂延长药物的滞留时间促进渗透。

2 药物鼻腔吸收评价模型

目前, 鼻腔给药实验模型包括离体动物组织模型、在体

灌流模型、体内药动力学模型、体外细胞模型、计算流体力学模型 5 种评价模型, 现对其进行归纳与总结, 以便对药物经鼻递送新技术更好地进行评价。

2.1 离体动物组织模型

离体动物组织常选择大型哺乳动物如猪、牛、羊的鼻黏膜组织^[25-26], 利用 Franz 扩散池法, 对药物的黏膜渗透特性

进行系统评价。但大型动物的黏膜组织在操作时分离难度高、不易保存,且来源有限、成本高。

由于蛙腹皮无角质层、结构简单,与动物皮肤相比,其在组织结构与生理特性方面与黏膜具有较高的相似度^[27]。陆洋等^[28]以醒脑静药效组分栀子苷为模型药物,选择蛙皮肤外渗透模型,以经典 Franz 扩散池法研究其栀子苷成分的体外渗透性。

$$Q_n = \frac{V_1 C_n + \sum_{i=1}^{n-1} C_i \times V_2}{S} \quad (1)$$

式中 Q_n 为第 n 个时间点的累积透过量 (μg); V_1 为接收室中接收液的体积 (mL); C_n 为第 n 个取样点测得的药物质量浓度 ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$); V_2 代表取样体积 (mL); S 为渗透面积 (cm^2)。

通过对比鼠皮与蛙皮对栀子苷进行黏膜渗透性研究,发现鼠皮模型对于栀子苷水溶性较强的药物 4 h 的累积透过量仅在 1%,而栀子苷能快速渗透蛙皮模型,在 4 h 的药物累积透过量约 30%,且持续增长至 12 h 达 60%。因此相较鼠皮,蛙皮渗透模型更适用于水溶性药物的鼻黏膜吸收研究。

2.2 在体灌流模型

在体灌流模型是通过手术暴露目标器官、组织,保证活体动物维持生理循环的同时直接灌注药物溶液,研究药物吸收和代谢的模型,最常用的在体灌流模型为肠灌流模型^[29-30]。

鼻腔灌流模型,是参考肠灌流模型而设计。该模型在动物体内进行,保留了鼻腔完整生理结构,更接近于真实的药物渗透过程。但是鼻腔灌流模型的灌流距离较短,仍然存在灌流过程中鼻腔吸收水分的情况,故本团队创建了质量体积校正法-单向灌流模型、体积校正法-大鼠鼻循环灌流模型。

2.2.1 质量体积校正法-单向灌流模型 温然等^[31]在丹皮酚体外黏膜渗透性研究的基础上,创新性地采用单向灌流法,以较低流速对大鼠鼻腔进行灌流,整个灌流装置采用对丹皮酚无吸附的玻璃和硬质管材,并借鉴肠灌流法所采用的质量校正法计算大鼠吸收的水分,研究了丹皮酚在大鼠鼻腔吸收的特征。

操作方法:大鼠麻醉后,采用两根聚乙烯管分别插入食管和气管,连接食管的聚乙烯管另一端接入带有蠕动泵的药液中,使用胶黏剂将鼻腔与口腔的鼻咽通道封闭,防止药液流入口腔,固定时间段称重收集瓶。大鼠鼻单向灌流模型见图 1。

当认为循环液体积没有发生变化,则 V_{in} 和 V_{out} 相等,吸收速率常数 (K_a) 的计算方法(原方法)如下。

$$K_a = \left(1 - \frac{\rho_{out}}{\rho_{in}}\right) \cdot \frac{\nu}{V_{nose}} \quad (2)$$

而真实情况下水分会被鼻腔吸收,致使进出鼻腔前后的循环液体积并不相等,则 K_a 的计算方法(质量体积校正法)如下。

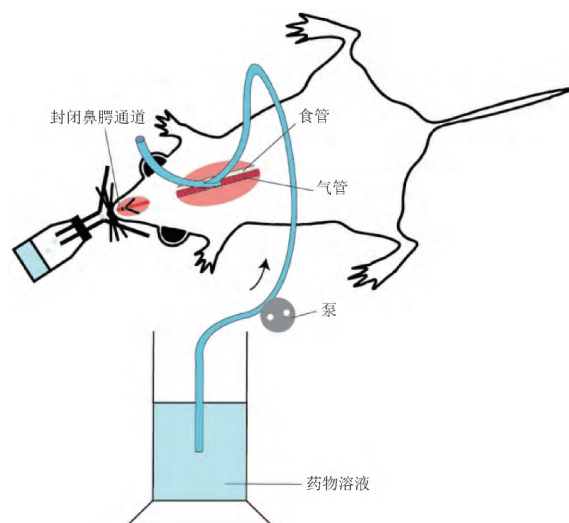


图 1 大鼠鼻单向灌流模型

Fig.1 Rat nasal single-pass perfusion model

$$K_a = \left(1 - \frac{\rho_{out}}{\rho_{in}} \cdot \frac{V_{out}}{V_{in}}\right) \quad (3)$$

其中, V_{in} 和 V_{out} 分别为灌入和收集的供试液体积 (mL), ρ_{in} ρ_{out} 分别为进口和出口处缓冲液中药物的质量浓度 ($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), ν 为灌流速度 ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$), V_{nose} 为大鼠鼻腔的容纳的药液体积 (mL)。

2.2.2 体积校正法-大鼠鼻循环灌流模型 大鼠鼻循环灌流模型可将药物循环持续灌流,从而延长药物与黏膜接触时间。操作方法:将健康成年的大鼠麻醉后,利用聚乙烯管分别插入气管和食管,使用胶黏剂将鼻腔与口腔的鼻咽通道封闭,防止药液流入口腔,并用蠕动泵硅胶管接入药液,循环灌流。大鼠鼻循环灌流模型见图 2。

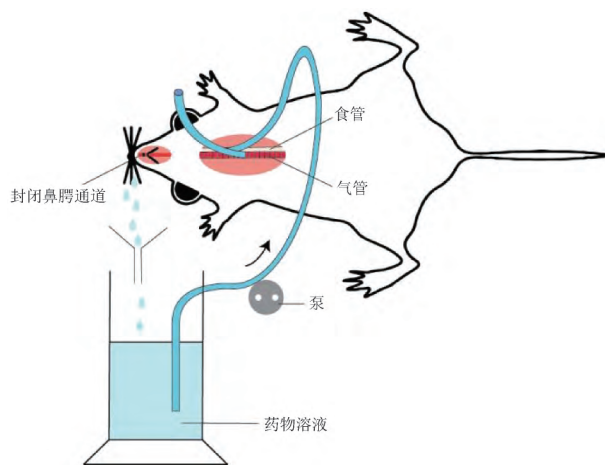


图 2 大鼠鼻循环灌流模型

Fig.2 Rat nasal recirculating perfusion model

若循环液中药物以一级速度消除,其中残留药量(Q)与时间(t)关系如下。

$$Q = Q_0 e^{-Kt} \quad (4)$$

式中 Q_0 为循环液中初始药量 K 为吸收速度常数。

当认为进出鼻腔前后的循环液体积相等,则计算方法(原方法)^[32]如下。

$$C = C_0 e^{-Kt} \quad (5)$$

$$\ln C = \ln C_0 - Kt \quad (6)$$

式中 C 为循环液中剩余药量的质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), C_0 为循环液中初始药量的质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) K 为吸收速度常数。

而循环液体积和水分同时被大鼠鼻腔吸收,根据质量浓度计算结果不准确,则剩余药量 Q_n 的计算方法(体积校正法)如下。

$$Q_n = (V_n + V_D) C_n + \left[\sum_{i=1}^{n-1} C_i - (n-1) C_x \right] \times V \quad (7)$$

式中 Q_n 为第 n 个时间点的剩余药量(μg); V_n 为第 n 个时间点量筒中剩余药液体积(mL); V_D 为循环死体积(mL); $(V_n + V_D)$ 为第 n 个时间点循环液的实际体积(mL); C_n 为第 n 个时间点测得的药物质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); C_x 为补加的循环药液(母液)的质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$); V 为固定时间段取样量(mL)。

剩余药量百分比设为 X ,通过不同时间的剩余药量 Q_n 计算各时间点剩余药量百分比 X 取对数后与相应时间 t 进行回归,回归直线的斜率即为吸收速度常数(K) K 的大小可反映药物的鼻腔吸收情况。

$$X = \frac{Q}{Q_0} \quad (8)$$

$$\ln X = -Kt \quad (9)$$

杜守颖等^[33]以此模型考察了不同来源的冰片对栀子提取物经鼻吸收的影响。结果显示人工冰片及天然冰片均能够促进栀子提取物中栀子苷的吸收,吸收速率常数约为不加冰片组的 1.7、1.4 倍。

2.3 体内药动学模型

药动学(PK)是研究药物在体内的吸收、分布、代谢和排泄过程的学科,侧重关注药物浓度随时间的变化规律。在药动学研究中,主要通过药时曲线和关键 PK 参数来表征药物的吸收特性、生物利用度及靶向性。吸收特征参数主要包括用于反映药物吸收速率的最大血药浓度($C_{\max}$)、作为吸收速率直观指标的达到最高血药浓度时间($T_{\max}$)及反映总吸收量的药时曲线下面积(AUC)。

本团队以雄性 SD 大鼠作为模型动物考察麝香酮、以雄性 ICR 小鼠作为模型动物考察栀子苷和葛根素经鼻给药和静脉注射给药血药和脑药动力学^[34-37]。分别将麝香酮、栀子苷组方配伍经鼻腔和静脉注射给药后,麝香酮成分血药动力学显示鼻腔给药的绝对生物利用度(F)为 54.35%,脑药动力学显示鼻腔给药相对于静脉注射的相对脑靶向系数(R_c)

为 102.26%;栀子苷成分血药动力学显示鼻腔给药的 F 为 67.23%。脑药动力学显示鼻腔给药相对于静脉注射的 R_c 为 86.71%。葛根素在组方配伍中以注射给药的 R_c 为 100%,结果显示,鼻腔给药的 R_c 为 132.25%,口服灌胃给药的 R_c 为 26.78%,由此可知,经鼻给药的脑靶向性高于注射给药和口服给药。

上述药动学研究方法需多只动物多时间点取血或处死,会增加动物的疼痛和应激,一定程度上有悖于 3R 原则(replacement、reduction、refinement);同时,在测定脑组织药物浓度时,分离脑组织难以保证将残留血液完全清除,数据的准确性一定程度上可能受到影响。因此,LI P Y 等^[38]在比较葛根素鼻腔给药与静脉注射的药动学差异时,选择采用微透析技术。脑微透析法是通过在特定脑区植入微透析探针,可同步监测药物在脑组织中的分布情况。且采用微透析可以保证在同一动物体内连续采样,收集的透析液不含蛋白、酶等大分子物质,无需去蛋白的预处理,减少操作步骤,样品相对清洁。结果显示,静脉推注、静脉滴注、鼻腔给药葛根素,脑靶向指数分别为 1.87%、0.80%、13.94%,鼻腔给药后脑靶向性显著提高。但是,微透析技术也存在一些缺陷,例如受流速、探针膜性质、温度及组织状态影响,实际回收率可能显著低于体外标定值;对于脂溶性药物及与蛋白结合率高的药物回收率低;药物易吸附于半透膜材料中等问题。

2.4 体外细胞模型

细胞模型是通过利用能够代替鼻黏膜组织、模拟鼻黏膜生理机能的人工制品在体外研究药物的渗透性。利用透析袋模拟鼻黏膜的屏障结构考察药物释放情况,但人工制品并不能反映药物在体内吸收渗透的真实情况,而细胞模型具有均一的遗传背景且重复性强,适用于药物转运的快速评价和筛选,有助于吸收机制的阐明。因此通过构建模拟“鼻-脑”间接通路的体外共培养细胞模型和“鼻-脑”多通路体外细胞模型组合用于真实模拟体内渗透。

2.4.1 “鼻-脑”间接通路的体外共培养细胞模型 模拟“鼻-脑”间接通路的体外共培养细胞模型是将人肺腺癌细胞系 Calu-3 细胞与 MDCK-MDR1 细胞进行共同培养,再配合使用不同规格的 Transwell 细胞培养板,从而同时构建鼻黏膜屏障和血脑屏障两道生理屏障。Calu-3 细胞源于人呼吸道上皮细胞,可分泌黏液,作为模拟体外鼻黏膜细胞模型。与人鼻黏膜原代细胞相比,可解决因来源于病变组织而取材受限、伦理要求严格、研究连续性差等问题;与原代大鼠鼻黏膜细胞(RNEC)相比,可解决动物取材难度高、原代培养传代次数少等问题。MDCK 细胞系来源于马丁达比狗肾上皮细胞,是一种与 BBB 生理特性相似且细胞个体间紧密连接的细胞系,而 MDCK-MDR1 细胞系是由 MDCK 细胞转染人多药耐药性基因(MDR1)一种细胞系,能够稳定表达 P-gp 外排蛋白,被认为是更接近 BBB 形态功能的体外细胞模型。因此,选用 Calu-3 细胞与 MDCK-MDR1 细胞进行共同培养。当 2 种

细胞达到状态后,去除 Calu-3 细胞 Transwell 培养板中的培养基,利用滤膜器将 Calu-3 细胞 Transwell 培养板悬挂在 MDCK-MDR1 细胞 Transwell 培养板上,形成细胞共培养系统,结构见图 3。

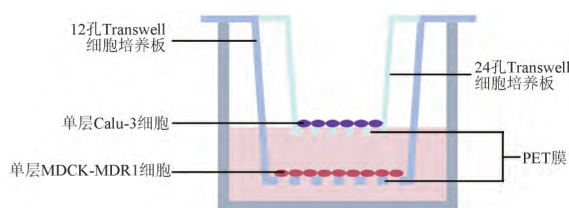


图 3 “鼻-脑”间接通路的体外共培养细胞模型示意图

Fig.3 Schematic diagram of the *in vitro* co-culture cell model for "nose-to-brain" indirect pathway

张林^[39]以此模型进行葛根素配伍薄荷脑及芍药苷转运研究,结果显示薄荷脑质量浓度在 $60 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时,质量浓度在 $120 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的葛根素可以透过双层细胞屏障,透过 Calu-3 细胞的总量为 $(0.766 \pm 0.015) \mu\text{g}$,转运速率为 $(7.328 \pm 0.058) \times 10^{-5} \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$;透过 MDCK-MDR1 细胞的总量为 $(0.125 \pm 0.005) \mu\text{g}$,转运速率为 $(1.296 \pm 0.089) \times 10^{-5} \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ 。可以推测葛根素在薄荷脑的作用下可以通过鼻黏膜屏障及血脑屏障两道屏障,提高脑靶向性。

2.4.2 “鼻-脑”多通路体外细胞模型 杨冰^[40]采用原代大鼠嗅神经鞘细胞(OECs)模拟嗅神经通路,采用 Calu-3 细胞与之共培养,模拟鼻腔中上皮细胞与神经细胞共生的环境。模型结构为将 Transwell 翻转倒置,使 Calu-3 细胞悬液接种到底部,待细胞贴壁后,再翻转正置。将其放入底部接种 OECs 细胞的下室中,见图 4。

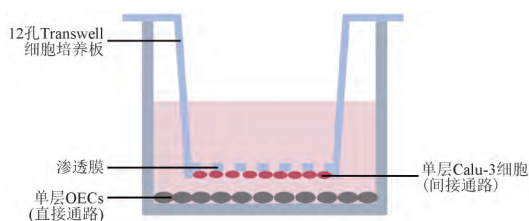


图 4 “鼻-脑”多通路体外细胞模型示意图

Fig.4 Schematic diagram of the *in vitro* cell model for "nose-to-brain" multiple pathways

通过“鼻-脑”多通路体外细胞模型探究了粒径与相对分子质量 2 种因素对“鼻-脑”直接通路细胞模型的吸收影响。结果显示,粒径小于 40 nm 的纳米粒,其在 Calu-3 的转运特性表现为中等吸收,粒径大于 60 nm 的纳米粒,其转运特性表现为难吸收。OECs 对纳米粒的摄取速度和程度随粒径增加而降低。粒径 40 nm 以内的纳米粒易于经鼻吸收。大粒

径纳米粒不易吸收。FD4-FD40 (相对分子质量 4 000 ~ 40 000) 的荧光素异硫氰酸酯右旋葡萄糖苷在 Calu-3 的跨膜转运表现渗透系数(P_{app})均小于 $0.1 \times 10^{-6} \text{cm} \cdot \text{s}^{-1}$,因此认为相对分子质量 4 000 ~ 40 000 水溶性大分子不经过“鼻-脑”间接通路吸收,转运特性表现为极难吸收。OECs 对不同相对分子质量的荧光素异硫氰酸酯右旋葡萄糖苷的吸收在一定时间内随着时间而增加,随着相对分子质量的增大,相同摄取时间药物被 OECs 摄取的程度有明显下降趋势,因此认为水溶性大分子鼻腔给药吸收途径主要为直接通路摄取,且吸收程度随相对分子质量增大而降低。

2.5 计算流体力学模型

在药学领域中,机理模型常用的 2 类方法包括群体平衡模型(PBM)与计算流体力学(CFD),是基于有限元法(FEM)、有限体积法(FVM)、有限差分法(FDM)以及离散元法(DEM)等理论构建。CFD 是一种通过数值计算方法求解流体运动控制方程,模拟流体流动、传热、传质及化学反应等物理过程的计算机仿真技术。在药物制剂研究中得到广泛使用,经研究显示,现阶段应用在片剂中较多,而应用在鼻腔给药中比例较少,因此具有较大的研究空间。通过建立鼻腔的三维模型,采用 CFD 模拟不同辅助气流、喷雾锥角、药物粒径、输送速度及喷射位点等条件研究对嗅区的药物沉积分数的影响,结果显示,药物沉积分数随粒径增大而减小,随速度减小而增大,40° 喷雾锥角更有利于嗅黏膜处药物沉积^[41]。同时,CFD 也可考察肺部给药中瞬态流动、湍流、颗粒弥散、流固相互作用及吸湿性颗粒粒径变化等复杂因素^[42]。除此之外,基于 DEM 理论构建的 CFD 可用于模拟干粉吸入器(DPI)的雾化过程,通过 CFD-DEM 对药物与辅料结合、DPI 装置阻力、胶囊型 DPI 内部流场分布、吸入器结构设计、胶囊开口位置及使用者吸入角度进行评价^[43]。

3 促进鼻腔吸收新技术

3.1 鼻腔给药新型药物递送技术

鼻腔特殊的生理屏障给药物递送带来巨大挑战。随着纳米技术、生物材料和分子药剂学的快速发展,一系列具有创新性的鼻腔给药技术应运而生,主要包括基于纳米载体的靶向递送系统、原位凝胶、脂质体等。这些新技术通过改善药物溶解度、增强黏膜渗透性、延长局部滞留时间和实现精准靶向等机制,显著提高了药物的生物利用度。本部分通过分析各鼻腔给药新技术的方法及效果,旨在为开发更安全、高效的鼻腔给药系统提供理论依据和技术参考。

3.2 乳剂

微乳的微小粒径可使药物从嗅黏膜上皮通路通过,避免血脑屏障的限制;其溶解性好,促吸收作用强,适合于大剂量中药复方纳米制剂的载药。温然^[44]以醒脑静为模型药物,采用亲水性链段聚乙二醇单甲醚(mPEG)与疏水性链段聚乳酸(PLA)采用开环聚合法将其聚合成 mPEG-PLA 嵌段共聚物,成功构建了粒径为 22.83 nm 的微乳,并对醒脑静不同

制剂经鼻递药后的在体鼻腔吸收的龙脑和栀子苷血药和脑药动力学进行了对比评价,龙脑的血药动力学结果显示醒脑静微乳与共聚物修饰醒脑静微乳相比于静脉注射的相对生物利用度(F_r)为125.59%和209.36%,脑药动力学显示醒脑静微乳与共聚物修饰醒脑静微乳的 R_e 分别为134.59%和198.09%;栀子苷的血药动力学结果显示醒脑静微乳与共聚物修饰醒脑静微乳 F_r 为54.7%和103.6%,脑药动力学显示醒脑静微乳与共聚物修饰醒脑静微乳的 R_e 为89.70%和188.33%。由此说明,经共聚物修饰后的醒脑静微乳均可提高水溶性药物和脂溶性药物的脑靶向性,对后续mPEG-PLA在微乳中的应用具有一定的指导意义。

纳米乳是由水相、油相、表面活性剂或助表面活性剂组成的粒径为1~100 nm的透明或半透明胶体分散体系。纳米乳可通过嗅神经、三叉神经或淋巴途径绕过BBB直接将药物递送至中枢神经系统,可成为鼻腔给药理想载体。胡君萍等^[45]制备了肉苁蓉苯乙醇总苷纳米乳并探究吸收促进剂氮酮对其鼻腔吸收的影响。研究表明,与水溶液相比,肉苁蓉苯乙醇总苷纳米乳 K 升高。

3.3 纳米粒

虽然纳米递送系统在治疗脑部疾病发挥较大作用,但受到鼻腔体积的限制,无法提高给药剂量,故提高药物的经鼻吸收效率尤为重要。

针对这一问题,ZHANG Y等^[46]提出了“经鼻途径+纳米颗粒递送+化学促透”的策略,聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米颗粒(PLGA-NPs)混合薄荷醇与莪术醇。通过采用小鼠脑微血管内皮细胞系(bEnd.3)模拟体外血脑屏障,发现混合薄荷油及莪术醇的PLGA-NPs表现渗透系数(P_{app})均高于PLGA-NPs组,证实2种成分可以促进PLGA-NPs的跨膜运输且渗透性增强。因此,纳米颗粒递送+化学促透复合型经鼻递药策略,可为后续经鼻脑靶向递药制剂的开发提供新的思路。

3.4 脂质体

脂质体是将药物包封于类脂质双分子层内形成的微型囊泡。其与生物膜相似的结构促使药物跨黏膜转运,并保护药物分子不受降解,在鼻-脑递送方面展现出巨大的应用潜力和广阔前景。王新敏等^[47]采用薄膜分散法制备白藜芦醇脂质体,治疗中枢神经系统相关疾病,药动学结果显示经鼻给药与口服给药相比, C_{max} 提高了1.94倍,且能够延长白藜芦醇在体内的滞留时间,提高脑靶向性。闫敏等^[48]制备雷公藤多苷脂质体,通过鼻腔给药对中枢神经系统炎症模型小鼠所致的行为认知障碍具有一定治疗作用,结果显示,雷公藤多苷脂质体能够显著对抗小鼠皮质炎症,以及抑制海马区神经细胞凋亡和胶质细胞过度激活,从而改善小鼠学习记忆能力。

4 刺激性评价

药物经鼻腔给药后,药物及辅料可能会对鼻黏膜和机体的生理功能造成一定影响,因此,应对药物及制剂进行刺激

性评价。可以通过对鼻黏膜病理结构、鼻黏膜纤毛运动能力评价、鸡胚尿囊膜实验等方式对药物制剂的刺激性进行评价。

4.1 蟾蜍纤毛毒性实验

采用蟾蜍上颌黏膜是由于其与人的鼻黏膜结构相似,能够模拟药物在纤毛中的运动,并通过纤毛摆动持续时间、频率等量化指标客观反映药物对黏膜功能的损伤程度,安全性高。在上颌黏膜滴加药物,显微镜下观察纤毛摆动,记录运动停止时间,计算给药组与对照组的纤毛运动时间相对百分比,评估毒性。相对百分比与细胞的毒性成反比。

谭宁^[49]选用蟾蜍纤毛毒性实验评价葛根素液晶纳米粒的毒性。葛根素注射剂中的丙二醇具有一定刺激性。以阴性对照生理盐水的纤毛运动时间相对百分比为100%,阳性对照组纤毛运动时间相对百分比为20.27%±0.825 1%,5%丙二醇-葛根素溶液为66.01%±8.146%,葛根素液晶纳米粒为92.90%±2.650%。因此,葛根素液晶纳米粒对蟾蜍上颌黏膜的毒性最小。在鼻腔给药途径中,选择液晶纳米粒更具有安全性。

4.2 鸡胚尿囊膜实验

鸡胚尿囊膜实验是利用鸡胚尿囊膜结合台盼蓝染色法对化学药物及化妆品进行刺激性评价的体外替代方案,刺激性物质接触鸡胚尿囊膜后,可引起血管收缩、出血、凝血或炎症,台盼蓝是一种经典的细胞活性染料,完整活细胞的细胞膜会排斥台盼蓝,而死细胞的膜结构受损,台盼蓝与胞内蛋白相结合而发生染色。因此,可以通过检测台盼蓝被吸收的量来进行刺激性评价。

配制系列质量浓度的含台盼蓝的甲酰胺溶液,在紫外-可见分光光度计下于595 nm测量吸光度,绘制标准曲线。得到标准曲线如下。

$$A = kx + b \quad (10)$$

式中, A 为吸光度, k 为斜率, x 为台盼蓝的质量浓度($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), b 为截距。

取SPF级受精鸡卵,暴露尿囊膜,台盼蓝染色并固定,显微镜下观察染色情况,采用甲酰胺溶解尿囊膜表面的台盼蓝,溶液在紫外-可见分光光度计下于595 nm下测量吸光度,并根据标准曲线,以台盼蓝的质量浓度评价刺激性(n)($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)^[50]。

$$n = \frac{A - b}{k} \times V \quad (11)$$

式中, V 为提取台盼蓝所用的甲酰胺的体积(mL)。

4.3 大鼠鼻黏膜刺激性实验

鼻黏膜上皮细胞模型在一定程度上可模拟在体环境,因而常被用于药物纤毛毒性实验。对大鼠鼻双侧给药,采用微量注射器对大鼠双侧鼻腔给药,给药后间隔时间段分别处死,取鼻中隔甲醛固定,经脱水、包埋、切片、HE染色后镜检,观察鼻黏膜细胞排列、纤毛脱落及出血、炎症等情况。谭

宁^[49]以大鼠为模型动物,对葛根素液晶纳米粒的鼻黏膜刺激进行评价,结果显示停药后第8天相比于阳性对照和1,2-丙二醇溶液,葛根素液晶纳米粒刺激性较小且短时间内可恢复。

5 总结与展望

近年来,经鼻递送新技术的研究从单一评价技术拓展为多重整合技术,单一的纳米粒、脂质体不再满足鼻腔给药的需求,取而代之的是经表面修饰后的靶向性纳米粒、纳米颗粒递送+化学促透复合型策略。传统评价方式常局限于血药浓度,并不能适应于多靶点、多组分的中药成分,因此可采用脑微透析技术等实时监测靶组织的药物浓度,进行局部生物利用度评价,真实反映鼻脑递送效率。鼻腔给药系统在脑靶向方面有着独特优势,在治疗脑部疾病方面,核心目标是绕过血脑屏障,直达中枢神经系统发挥作用;在治疗全身疾病方面,药物依靠黏膜中丰富的毛细血管进入全身循环,避免肝脏的“首过效应”。而难点在于如何将药物安全高效地递送至大脑、全身。鼻腔的容积小,药物吸收少,且生理屏障复杂,药物易受黏膜及代谢酶影响;药物经鼻递送至大脑后更容易在嗅球、脑干等靠近入脑通路的区域富集,而阿尔茨海默病等疾病需要药物在海马体等更深层的脑区富集;给药装置无法大剂量精准递送至嗅黏膜。现阶段大部分研究尚未明确鼻脑递送的具体路径和机制,缺乏统一、标准的评价方法来衡量药物经鼻入脑的效率。对于需长期用药的慢性病,药物及其辅料长期反复应用于鼻腔黏膜,长期滞留于脑组织中,安全性难以保证。因此,未来研究应聚焦于药物与鼻腔黏膜、代谢酶的相互作用,探究药物经鼻递送的具体路径与机制;充分考虑药物与辅料的长期毒性评价;开发新型给药装置,提高药物在鼻腔嗅黏膜的沉积率和均匀性。今后随着纳米技术、智能材料、计算模拟的进步,鼻腔给药有望成为下一代精准医学的重要组成部分,为多种难治性疾病提供更优解决方案。

【参考文献】

- [1] CHEN Y C, CHIANG C F, CHEN L F, et al. Polymersomes conjugated with desoctanoyl ghrelin for the delivery of therapeutic and imaging agents into brain tissues[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(6): 2051.
- [2] 李文龙,冯佳豪,董文亮,等.中药鼻腔给药技术研究进展[J]. *中国粉体技术*, 2024, 30(5): 81.
- [3] 陈杨,王甜甜,黄玉芳,等.中药有效成分经鼻入脑递药策略的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2025, 31(17): 252.
- [4] ISLAM S U, SHEHZAD A, AHMED M B, et al. Intranasal delivery of nanoformulations: a potential way of treatment for neurological disorders[J]. *Molecules*, 2020, 25(8): 1929.
- [5] HUANG Q, CHEN X, YU S, et al. Research progress in brain-targeted nasal drug delivery[J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 15: 1341295.
- [6] JEONG S H, JANG J H, LEE Y B. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: exploration of key targets and major consideration factors[J]. *Pharm Investig*, 2023, 53(1): 119.
- [7] GILANI A H, JABEEN Q, ULLAH KHAN M A. A review of medicinal uses and pharmacological activities of *Nigella sativa* [J]. *Pakistan J Biol Sci*, 2004, 7(4): 441.
- [8] GHORBANIFAR Z, DELAVAR KASMAEI H, MINAEI B, et al. Types of nasal delivery drugs and medications in Iranian traditional medicine to treatment of headache [J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2014, 16(6): e15935.
- [9] 夏训明.美国FDA批准Noctiva(醋酸去氨加压素)治疗夜尿症[J]. *广东药科大学学报*, 2017, 33(2): 166.
- [10] 王雅堂,杨见明,许海艳.鼻内镜手术联合糖皮质激素浸润对慢性鼻窦炎伴鼻息肉患者远期疗效及鼻功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 87.
- [11] 朱红霞.经鼻腔给药靶向中枢神经系统的研究进展[J]. *中国医药指南*, 2012, 10(23): 105.
- [12] 邹思凡,肖坤,解立新.罕见病原发性纤毛运动障碍综述[J]. *解放军医学院学报*, 2017, 38(10): 981.
- [13] 李童斐,秦生辉.呼吸道上皮细胞培养模式与纤毛摆动频率的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(8): 40.
- [14] 赵可庆,郑春泉.慢性鼻-鼻窦炎相关因素与继发性纤毛功能失调的研究进展[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2015, 15(5): 362.
- [15] NAKOWITSCH S, KOLLER C, SEIFERT J M, et al. Saponin micelles lead to high mucosal permeation and *in vivo* efficacy of solubilized budesonide[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(9): 847.
- [16] 黄征,黄泽汉.CYP3A4多态性对阿片类药物代谢的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5(22): 188.
- [17] 毛雪,沈芸.CYP3A4与CYP3A5基因多态性与糖皮质激素类药物代谢的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2016, 14(1): 74.
- [18] ERDÖ F, BORS L A, FARKAS D, et al. Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 143: 155.
- [19] FORTUNA A, ALVES G, SERRALHEIRO A, et al. Intranasal delivery of systemic-acting drugs: small-molecules and biomacromolecules[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2014, 88(1): 8.
- [20] WANG J, ZHANG Y, ZHANG M, et al. Feasibility of catalpol intranasal administration and its protective effect on acute cerebral ischemia in rats via anti-oxidative and anti-apoptotic mechanisms[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 279.
- [21] 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.
- [22] 黄壮,张慧,刘楠,等.多肽类药物鼻腔给药研究进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2021, 41(17): 1801.
- [23] MORAWSKA-KOCHMAN M, JERMAKOW K, NELKE K, et al. The pH value as a factor modifying bacterial colonization of sinonasal mucosa in healthy persons [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(9): 819.

- [24] 李先福, 张志伟, 洪晓轩, 等. 烷基糖苷类吸收促进剂在药物递送系统中的应用与展望[J]. 药学学报, 2021, 56(6): 1591.
- [25] 葛卫红, 张继稳, 韩玉环, 等. 猪鼻黏膜作为鼻腔给药离体实验用黏膜的可行性实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 63.
- [26] 刘志贤, 李范珠, 陈建明, 等. 125I-眼镜蛇神经毒素透鼻黏膜吸收及冰片的促进作用研究[J]. 药学实践杂志, 2004(4): 200.
- [27] 赵怀军, 王晖, 冯建青, 等. 薄荷醇对环丙沙星粘膜吸收的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002(4): 314.
- [28] 陆洋, 杜守颖, 姚宗玲, 等. 栀子提取物黏膜渗透影响因素研究[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(3): 272.
- [29] CHEN G, MIN X Q, ZHANG Q Q, et al. Synthesis and evaluation of PEG-PR for water flux correction in an *in situ* rat perfusion model[J]. Molecules, 2020, 25(21): 5123.
- [30] JAYACHANDRA BABU R, DAYAL P P, PAWAR K, et al. Nose-to-brain transport of melatonin from polymer gel suspensions: a microdialysis study in rats[J]. J Drug Target, 2011, 19(9): 731.
- [31] 温然, 陆洋, 杨冰, 等. 醒脑静不同制剂给大鼠鼻单向灌流后龙脑和麝香酮吸收比较研究[J]. 中草药, 2013, 44(20): 2894.
- [32] 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, 31(2): 149.
- [33] 杜守颖, 陆洋, 姚宗玲, 等. 醒脑静中各成分对栀子提取物中栀子苷大鼠鼻腔吸收的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(4): 146.
- [34] 姚宗玲, 陆洋, 杜守颖, 等. 醒脑静滴鼻液中栀子苷的家兔体内药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(14): 1871.
- [35] 陈晓兰, 杜守颖, 陆洋, 等. 不同给药途径通窍散瘀方中葛根素在大鼠体内药动学研究[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(17): 2347.
- [36] LU Y, DU S Y, BAI J, et al. Bioavailability and brain-targeting of geniposide in gardenia-borneol co-compound by different administration routes in mice[J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(11): 14127.
- [37] ZHAO J Y, LU Y, DU S Y, et al. Comparative pharmacokinetic studies of borneol in mouse plasma and brain by different administrations[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2012, 13(12): 990.
- [38] LI P Y, LU Y, DU S Y, et al. Investigation of factors affecting microdialysis probe delivery and recovery of puerarin *in vitro* [J]. Trop J Pharm Res, 2014, 12(6): 891.
- [39] 张林. 通窍散瘀方中有效成分鼻黏膜吸收及鼻-脑间接通路转运机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [40] 杨冰. 构建“鼻-脑”多通路细胞模型组合及通窍散瘀方鼻用微乳吸收转运特性和机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [41] GU Q F, WU H C, SUI X, et al. Leveraging numerical simulation technology to advance drug preparation: a comprehensive review of application scenarios and cases [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(10): 1304.
- [42] LONGEST P W, BASS K, DUTTA R, et al. Use of computational fluid dynamics deposition modeling in respiratory drug delivery[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2019, 16(1): 7.
- [43] BENQUE B, KHINAST J G. Estimating inter-patient variability of dispersion in dry powder inhalers using CFD-DEM simulations [J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 156: 105574.
- [44] 温然. 醒脑静共聚物修饰微乳有效成分药动学及脑靶向性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [45] 胡君萍, 曹丹丹, 居博伟, 等. 肉苁蓉苯乙醇总苷纳米乳在体鼻腔吸收研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(20): 4896.
- [46] ZHANG Y, GUO Z, ZHANG H, et al. Transnasal PLGA nanoparticles with terpene permeation enhancers: membrane remodeling and tight junction modulation for enhanced brain drug delivery [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3861.
- [47] 王新敏, 黄丽珍, 岳鹏飞, 等. 白藜芦醇脂质体的制备及经鼻腔给药评价[J]. 中草药, 2024, 55(16): 5428.
- [48] 闫敏, 张岚, 张鲁璐, 等. 鼻腔给药雷公藤多苷脂质体对中枢神经炎症所致小鼠行为认知障碍的作用研究[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(9): 2426.
- [49] 谭宁. 葛根素立方液晶纳米粒的制备与评价[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [50] 黄永亮. 毒性中药半夏、川乌有关炮制与“麻舌”评价的初探[D]. 成都: 成都中医药大学, 2011.

[责任编辑 孔晶晶]