

经鼻脑靶向给药系统研究进展

徐攀, 杜守颖*, 黎迎, 李鹏跃

北京中医药大学 中药学院, 北京 100102

摘要: 由于血脑屏障的存在, 血液中的药物难以进入中枢神经系统。近些年研究表明, 经鼻腔给药后, 药物可以绕过血脑屏障直接进入脑部, 而且其对机体的损伤和副作用都较小, 因此经鼻脑靶向给药系统不断受到更多人的关注。首先探讨了药物经鼻入脑的通路及机制, 并针对鼻腔给药的不同影响因素提出了相应的优化方案, 还介绍了脑靶向性的评价方法, 为进一步研究鼻脑靶向制剂提供了参考。

关键词: 鼻腔给药; 脑靶向; 机制; 优化; 评价方法

中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2013)02-0247-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2013.02.037

Research progress in intranasal drug delivery system for brain targeting

XU Pan, DU Shou-ying, LI Ying, LI Peng-yue

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) limits the distribution of systemically administered therapeutics to the central nervous system (CNS). Recent researches found that intranasal administration was a non-invasive method of drug delivery which might bypass the BBB to allow therapeutic substances direct access to the CNS with little body injury and side effects. So the intranasal delivery to CNS has attracted people's attention. This review focuses on the current understanding of the mechanisms and potential pathways underlying the intranasal delivery to the CNS, puts forward several methods to optimize the system considering the factors, and introduces the evaluation methods of brain targeting to propel the research of the system.

Key words: intranasal drug delivery; brain targeting; mechanisms; optimization; evaluation method

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)对维持神经系统的稳态环境具有重要作用, 能够防止有害物质的入侵, 但同时也阻碍了药物的顺利进入。许多具有良好治疗前景的药物因为不能到达中枢神经系统(central nervous system, CNS)并维持一定的浓度, 无法发挥药效^[1]。而脑室注射、延髓等给药方式对患者的损伤大, 不适合需要长期用药的慢性疾病的治疗。近年来随着对经鼻给药不断研究, 已证实药物可以通过此给药途径绕过 BBB, 直接进入 CNS, 具有良好的脑靶向性, 并且该途径还具有生物利用度较高、损伤性小、使用方便、避免肝脏首过效应、药物吸收迅速等优点^[2-3]。因此, 经鼻脑靶向给药系统为 CNS 疾病的治疗提供了新的思路, 具

有良好的开发前景。本文就经鼻脑靶向给药系统的研究现状进行介绍。

1 经鼻脑靶向给药系统的通路及机制

鼻腔给药后, 药物以不同的方式穿过黏膜层, 经脑部的某一入口到达脑室, 并由此分布到 CNS 的其他组织中。这其中的机制与路径还没有被完全阐明, 目前认可的经鼻入脑的转运途径有以下几种:

1.1 神经通路

1.1.1 三叉神经通路 三叉神经的眼神经分支与上颌神经分支延伸到鼻腔嗅区与呼吸区的上皮细胞中, 另一端则在脑桥部位进入 CNS, 终止于脑干部的三叉神经脊束核, 其中有一部分穿过筛板终止于嗅球区^[4]。人们把一些荧光标记的蛋白类(125I-IGF-I)

收稿日期: 2012-11-10

基金项目: 中药制药过程新技术国家重点实验室开放基金课题 (SKL2010M0302); 北京中医药大学复方中药制药研究创新团队 (2011-CXTD-13); 北京中医药大学自主课题项目 (2011-JYBZZ-JS048, 2011-JYB22XS-063)

作者简介: 徐攀 (1989—), 女, 在读研究生。Tel: 18810467218 E-mail: clamslowly@163.com

***通信作者** 杜守颖 Tel: (010)84738615 E-mail: dushouying@263.net

经鼻给药,在三叉神经、三叉神经分支神经节、桥脑和嗅球处发现强烈放射性,证实此通路的存在^[5]。

1.1.2 嗅神经通路 大多数亲神经的病毒、金属离子、甾体激素及蛋白质通过此通路进入脑组织。溶解于黏液的药物与树突末梢的纤毛接触,由内吞作用进入嗅神经细胞内部,经轴浆转运直接穿过筛板至嗅球,进一步达到 CNS。嗅神经细胞 3~4 周更新一次,在它成熟的过程中,外界物质更易进入^[6]。此通路特点为起效慢,最快 1~2 h,有的可长达 24 h。

1.2 非神经通路

除了神经通路外,药物经过其他路径经鼻入脑都要先穿过上皮细胞层,所经过的黏膜上皮通路有两种:(1)跨细胞通路^[6]:药物分子借助载体转运、胞饮或被动扩散进入支持细胞和腺体细胞,从它们内部穿过;(2)细胞旁通路^[7]:进入支持细胞的间隙或支持细胞和嗅神经之间的间隙,溶解于其中的细胞间液,并不断向里扩散。靠近表面的上皮细胞通过闭合小带彼此联系紧密,不过仍为神经的生长预留出空间,有利于药物穿过细胞旁路。药物在到达固有层后,可以通过以下几条细胞外途径继续到达脑室:

1.2.1 循环通路 固有层分布着丰富的血管和淋巴管,其中血流丰富,药物分子可以被吸收进入毛细血管而参与体循环,但需穿过 BBB 才能到达 CNS。所以适用于小分子、脂溶性的物质。有些药物可以渗入嗅淋巴管,进而流入颈部深处的颈淋巴结。

1.2.2 隙间通路 进入固有层的药物可以扩散至被成纤维细胞包围的嗅神经周围间隙、三叉神经周围间隙,或穿入嗅丝之间的缝隙中,与各神经并行穿过筛板;也可以顺着嗅神经附近的血管周围间隙流入脑部^[2]。这些缝隙促成鼻腔到脑脊液的直接通路。

药物经鼻给药后,通过以上通路或某几条通路的共同作用到达 CNS。由于药物自身性质、制剂设计、给药方式等方面的不同,其中的某条通路可能在给药系统中起主导作用。

2 影响经鼻脑靶向给药系统的生理因素

尽管由人体的生理结构与特征可以得出,“鼻-脑”通路是大脑自我保护最薄弱的环节。但鼻腔中也存在着一套防护体系(包括黏膜纤毛的清除作用、多药耐药蛋白、酶等)来阻碍外来物质的进入^[8],这就对药物的经鼻入脑过程产生了影响。

2.1 黏膜纤毛清除机制

鼻腔黏膜表面的柱状纤毛,以 5~6 mm/min 摆

动,将黏液和黏附在鼻黏膜表面的物质排到鼻咽处^[9],在保证鼻腔清洁的同时也导致药物与鼻黏膜的接触时间很短,一般药液从鼻腔清除的时间大约是 20~30 min。为了减弱这种清除机制的作用,常通过选择合适的剂型、使用生物黏附性材料或用特定的配基修饰药物载体(纳米粒、脂质体、微乳等)表面,来延长药物黏附作用时间,增加药物的吸收。Aspden 等^[10]发现 0.25% 脱乙酰壳多糖溶液促进作用与 1% 聚氧乙烯-9-月桂醇醚相当,且对黏膜和细胞损伤小,能有效地增强亲水性药物的鼻腔吸收。

2.2 转运蛋白的表达

鼻黏膜中转运蛋白(如多药耐药蛋白、P-gp)对某些药物的外排机制也会使药物难以被鼻黏膜吸收,因此可以通过抑制这类蛋白的合成与表达来降低药物的清除率^[11]。Graff 等^[12]研究发现,在使用经鼻制剂异搏定(verapamil,被 P-糖蛋白外排)时,如先鼻腔给药 P-gp 抑制剂利福平,则会明显提高药物摄取率及在脑中的含量。

2.3 酶的作用

鼻腔分泌物中存在大量的酶系统,包括细胞色素酶亚系、环氧化物酶、聚合酶、肽酶和蛋白酶,这些酶使药物在鼻腔内降解,产生“伪首过效应”。酶抑制剂可以抑制酶的表达或活性,从而提高药物的摄入量。Hussain 等^[13]发现的一种在较低浓度就能可逆地抑制肽水解酶的磷酸二肽类物质,保证了多肽类和蛋白质药物的稳定,提高药物利用率。

2.4 血管的吸收

鼻腔中丰富的毛细血管可以吸收药物进入血液循环,达到较高的血药浓度,但也因此降低了药物直接入脑的几率,增加了出现副作用的可能性。在给药部位使用血管收缩剂可以在一定程度上防止药物过多的扩散到血液中,增加药物的脑靶向性^[14]。

3 影响经鼻脑靶向给药系统的制剂因素

除生理因素外,药物从生产到使用过程中的诸多环节都会直接或间接地影响经鼻制剂的生物利用度及其脑靶向性,充分了解这些制剂因素与给药系统的关系,可从外界入手及时有效的对系统进行优化,改善给药系统。

3.1 药物的溶解度

药物若要透过鼻黏膜被吸收,首先要溶解在鼻腔分泌液中,鼻腔分泌液中 90% 的成分是水,还有少量的黏液素、蛋白质无机盐、脂类等。所以在水中溶解度较大的药物在分泌液中的溶解性能好。

对于溶解度小的药物可以选择环糊精、微乳、纳米粒等载体进行包合,使载体而不是药物直接与黏膜接触,这些载体外壳的亲水性都较好,提高了在黏液中的溶解性。Nonaka 等^[15]对类甘丙肽进行 β -环糊精包合,提高了药物在脑中的分布量,特别是嗅球与下丘脑药物浓度显著升高。而进行 β -环糊精包合后,使进入嗅球的药物增多。Zhang 等^[16]以亲脂性的聚乳酸为核,亲水性的聚甲乙二醇为壳做成的尼莫西平多聚物纳米粒,可以提高溶解性和对CNS的靶向性。所测药物在脑脊液中的含量与普通药物溶剂相比提高了14倍。

3.2 药物的油水分离系数

药物能否顺利快速地透过黏膜层与其有水分分离系数相关,一般脂溶性药物与鼻黏膜的相容性好,容易穿过细胞间隙。蒋新国等^[17]用大鼠鼻腔在体重循环法对脂溶性不同的盐酸地尔硫草和对乙酰氨基酚在不同pH值下的鼻黏膜吸收速度进行研究,结果鼻腔黏膜的性质与多数生物膜相似,脂溶性大的药物容易通过,而亲水性药物的渗透性则较低。

3.3 pH值

鼻用制剂和鼻腔表面的pH值都会影响到药物的溶解、吸收渗透,因为不同的pH值下药物有不同的解离度,而药物在非解离状态下吸收最好^[18]。正常人的鼻腔分泌液pH值为5.5~6.5,制剂过高或过低的pH值都会对鼻腔产生刺激,因此鼻制剂的pH值应维持在4.5~6.5,且最好有缓冲能力。

3.4 渗透压

渗透压的改变也会引起鼻腔上皮细胞的收缩或舒张,从而增加药物的透过量,Arora 等^[19]研究得出,氯化钠浓度0.462 mol/L时,大鼠对分泌激素的吸收量最大,但这可能会导致鼻腔上皮细胞生理结构的变化,造成不可逆的损伤,最终使药物吸收减少。因此,鼻制剂以等渗溶液给药为佳。

3.5 剂型

给药系统的物理状态会影响药物的溶出度、滞留时间等。药物的粒径在5~10 μm 时才可能被鼻腔吸收^[20]。一般来说:粉末和颗粒在20~30 min内被迅速消除;滴鼻液沉积于鼻咽部,消除较快;喷雾给药主要沉积在鼻腔前部,清除较慢;而凝胶制剂和乳剂因黏度较大,停留时间更长。所以要根据以上规格和实际情况选择合适的剂型。

3.6 吸收促进剂

有些药物如生物大分子药物因相对分子质量

大、表面带不同电荷等因素而使自身的渗透性受到限制。可以通过加入吸收促进剂来进行调节,作用机制可能与引起磷脂膜紊乱、改变膜结构、增加黏膜的流动性、降低黏液层黏度、提高黏膜通透性、增加血流、分离蛋白质聚集体、促进膜孔的形成等有关^[21]。常用的吸收促进剂有表面活性剂、胆酸衍生物、脂类、环糊精类衍生物、苷类、梭链孢酸衍生物等。Chavanpatil 等^[22]采用大鼠在体灌流技术考察吸收促进剂对阿昔洛韦鼻腔吸收的促进作用,结果表明,多种吸收促进剂使阿昔洛韦的吸收透过量增加。但促渗剂有不同程度的毒性,并可能使药物更容易进入血管,一定程度上制约了其使用。

3.7 生物黏附性材料

在制剂中加入生物黏附性材料,即增加了制剂的黏度,延长了药物在鼻腔的停留时间。常用的生物黏附材料有明胶、葡聚糖、聚左旋乳酸、壳聚糖及其衍生物、丙烯酸衍生物、植物凝血素、卡波姆、黄原胶等^[23]。近年来随着对壳聚糖研究的不断深入,发现其衍生物可以和带负电的鼻上皮细胞在其表面发生静电结合,有效地延长作用时间^[1],但有体内研究表明它增加了药物进入血液循环的机率,减少了进入脑部的药量^[8]。

3.8 给药剂量

通常随着给药剂量(药物浓度、给药体积)的增加,药物的吸收和疗效也会增加,但是要注意到较高的药物浓度可能会对鼻黏膜产生刺激性,而且鼻腔容积有限,给药量太大则会从鼻孔溢出或进入咽部引起不适。合适的鼻腔给药体积为0.05~0.15 mL,最多不能超过0.20 mL。

3.9 给药方式

对于人来说,给药方式主要取决于剂型,滴鼻剂使用时需要把头后仰,然后滴入药液;喷雾剂可直接把药喷到鼻腔中;膏剂需要把药涂抹在鼻腔内壁上。而对于实验动物来说^[6],一般都直接给予药液,给药方式的不同在于是否进行手术,把食管结扎、气管插管,再向鼻腔中给药。术后可以防止药液被动物吞咽,缓解给药时引起的呼吸困难等。

4 经鼻脑靶向给药系统的体内外评价

通过控制多种影响因素优化得到的经鼻脑靶向给药系统,在生物利用度、脑靶向性等方面是否得到改善,这需要对其进行进一步的体内外评价。

4.1 体外评价

4.1.1 鼻黏膜屏障模型 经鼻给药制剂总是要先克

服鼻腔中的屏障作用,因此对药物透过鼻上皮细胞层能力进行评估很重要。在鼻黏膜体外渗透性试验中,可以采用从动物上剥离的鼻黏膜模拟人的鼻腔屏障,吴品江等^[24]就把猪鼻黏膜置扩散池中考察黄芩苷的 3 种载药体系的渗透系数和累积透过量,结果表明黄芩苷磷脂复合物的这两项指标明显高于脂质体和环糊精包合物,在鼻黏膜中的渗透性最好。

因支气管上皮细胞与人鼻腔中的上皮细胞结构相似,可以用来评定药物对鼻腔黏膜的渗透性。Jayachandra Babu 等^[25]培养支气管上皮细胞来模拟人的鼻黏膜屏障,考察不同基质对外源性褪黑素渗透性的影响,表明羧甲基纤维素钠与卡波姆的促渗效果比聚乙二醇 400 要好。

4.1.2 脑血屏障模型 虽然存在着由鼻到脑的直接通路,可以使某些药物绕过 BBB 而进入 CNS,但血管通路仍然会传递部分药物,所以对药物透 BBB 能力的考察很有意义。通过脑微血管内皮细胞培养可以较好地模拟人的 BBB,但培养方法对体外 BBB 模型影响很大^[26],有微血管内皮细胞的原代培养、脑微血管内皮细胞和胶质细胞共培养、内皮细胞在含有星形细胞培养基上清液的培养基中进行培养等多种方法。这几种方法较多地保留了 BBB 的特性。

4.2 体内评价

4.2.1 脑组织匀浆法 给药后全脑取出进行匀浆,测定其中药物浓度,与血浆中的药物浓度进行对比,可以对制剂的脑靶向性进行评估。徐雄波等^[27]研究在 240 min 内,尼莫地平纳米乳鼻腔给药 AUC_{brain} 值/ AUC_{plasma} 值均大于静脉注射,表明尼莫地平纳米乳鼻腔给药能够达到脑组织靶向。也可以把脑组织的不同区域分离后分别测定各部分的药物浓度,了解药物在脑组织中的分布状况,指导药物入脑途径以及作用机制的研究。利巴韦林鼻腔给药后,Colombo 等^[28]分别对小脑、嗅球、大脑皮层、基底核及海马区分离,测定药物浓度,表明利巴韦林在嗅球的浓度最高,提示有细胞外途径使药物直接由鼻腔到达嗅球。

4.2.2 脑部微透析法 微透析技术是以透析为原理、浓度梯度为动力收集脑组织液,经分析计算出脑内药物浓度。可以连续多次同时取样,取样量少,对体内平衡干扰少,且取出样品中不含大分子杂质,可以直接进入分析系统。Wang 等^[29]用微透析法测定给药后脑中与血液中的药物浓度,对雌二醇经鼻给药的脑靶向性进行了评估。

4.2.3 同位素标记法 放射性同位素(^{125}I 、 ^{14}C 、 ^3H)不断地放出特征射线,用它来标记药物,就可以用核探测器随时追踪药物在体内的位置、数量等,表现药物在脑组织中的动态分布过程。此方法能无损伤,不存在个体差异的影响,Thorne 等^[30]鼻腔给药 ^{125}I 标记的胰岛素样生长因子-I,放射性迅速出现在嗅球及脑干、脊髓区域,分析药物的快速入脑是经过嗅神经和三叉神经通路。

4.2.4 小脑延髓池穿刺术 脑-脑脊液屏障的作用不强,所以在许多研究中用脑脊液中的药物浓度代替脑组织液中的药物浓度,用注射器接 4 号针头刺入大鼠小脑延髓池,抽取脑脊液。因大鼠脑脊液有限,只能代表一个时间点的分布情况,也难以区分不同脑组织间的差异。

5 结语与展望

近几年来,经鼻脑靶向给药系统越来越受到人们的重视,在药物经鼻入脑的通路机制、不同的影响因素、制剂优化方法、评价手段等各个方面都有了深入的研究与了解,但在一些方面仍存在着问题和不足。且随着人口老龄化的加剧,患有脑部疾病的人数也不断增加,对于经鼻脑靶向给药系统的进一步研究与开发势在必行。以下几点或可成为今后对该给药系统的研究重点:(1)“鼻-脑”直接通路的机制研究,特别是药物到达脑部后如何进一步分布扩散并作用于 CNS 的机制,需进一步探讨发掘。现在的机制研究主要在大鼠身上进行,因此要注意生物间的差异,揭示人体上“鼻-脑”通路的真相。(2)制药与给药方法的优化。随着材料、技术、设备等药学相关行业的进步,是否有新的材料或方法可以运用到脑靶向鼻用制剂的开发中,值得人们思考。此外,给药方式、剂量、顺序等细节也对药物疗效产生影响,不可忽视。(3)经鼻脑靶向给药系统一直处于研究阶段,上市的相关的制剂屈指可数,因此要扩大临床研究,加强制剂的开发利用^[31]。睡眠障碍、急性疼痛、惊惧、恶心、帕金森等急性疾病可以作为药物开发的首要重点。相信随着对经鼻脑靶向给药系统的进一步研究与开发,经鼻药物在未来脑部疾病的治疗中会起到举足轻重的作用。

参考文献

- [1] Illum L. Nasal drug delivery: new developments and strategies [J]. *Drug Discov Today*, 2002, 7(23): 1184-1189.
- [2] Mathison S, Nagilla R, Kompella U B. Nasal route for

- direct delivery of solutes to the central nervous system: fact or fiction? [J]. *J Drug Target*, 1998, 5(6): 415-441.
- [3] 莫镇涛, 方永奇. 鼻腔给药的优势及影响因素 [J]. 今日药学, 2010, 20(7): 1-3.
- [4] Schaefer M L, Böttger B, Silver W L, *et al.* Trigeminal collaterals in the nasal epithelium and olfactory bulb: a potential route for direct modulation of olfactory information by trigeminal stimuli [J]. *J Comp Neurol*, 2002, 444(3): 221-226.
- [5] Thorne R G, Pronk G J, Padmanabhan V, *et al.* Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration [J]. *Neuroscience*, 2004, 127(2): 481-496.
- [6] Illum L. Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions [J]. *J Control Release*, 2003, 87(1/3): 187-198.
- [7] Wolburg H, Wolburg-Buchholz K, Sam H, *et al.* Epithelial and endothelial barriers in the olfactory region of the nasal cavity of the rat [J]. *Histochem Cell Biol*, 2008, 130(1): 127-140.
- [8] Misra A, Kher G. Drug delivery systems from nose to brain [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(12): 2355-2379.
- [9] 张 罗, 韩德民, 王 琪. 鼻腔黏液纤毛传输系统功能的评估 [J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2006, 13(7): 507-510.
- [10] Aspden T J, Illum L, Skaugrud Ø. Chitosan as a nasal delivery system: evaluation of insulin absorption enhancement and effect on nasal membrane integrity using rat models [J]. *Eur J Pharm Sci*, 1996, 4(1): 23-31.
- [11] Graff C L, Pollack G M. Nasal drug administration: potential for targeted central nervous system delivery [J]. *J Pharm Sci*, 2005, 94(6): 1187-1195.
- [12] Graff C L, Pollack G M. P-Glycoprotein attenuates brain uptake of substrates after nasal instillation [J]. *Pharm Res*, 2003, 20(8): 1225-1230.
- [13] Hussain M A, Lim M S, Raghavan K S, *et al.* A phosphinic acid dipeptide analogue to stabilize peptide drugs during their intranasal absorption [J]. *Pharm Res*, 1992, 9(5): 626-628.
- [14] Dhuria S V, Hanson L R, Frey W H 2nd. Novel vasoconstrictor formulation to enhance intranasal targeting of neuropeptide therapeutics to the central nervous system [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(1): 312-320.
- [15] Nonaka N, Farr S A, Kageyama H, *et al.* Delivery of galanin-like peptide to the brain: targeting with intranasal delivery and cyclodextrins [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008, 325(2): 513-519.
- [16] Zhang Q Z, Zha L S, Zhang Y, *et al.* The brain targeting efficiency following nasally applied MPEG-PLA nanoparticles in rats [J]. *J Drug Target*, 2006, 14(5): 281-290.
- [17] 蒋新国, 陆 翔, 崔景斌, 等. 药物的油-水分配系数与鼻腔吸收研究 [J]. 药学学报, 1997, 32(6): 458-460.
- [18] 李 淼, 高永良. 药物鼻黏膜递送的影响因素 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(5): 356-360.
- [19] Arora P, Sharma S, Garg S. Permeability issues in nasal drug delivery [J]. *Drug Discov Today*, 2002, 7(18): 967-975.
- [20] Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs [J]. *Int J Pharm*, 2009, 379(1): 146-157.
- [21] Wu H, Hu K, Jiang X. From nose to brain: understanding transport capacity and transport rate of drugs [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2008, 5(10): 1159-1168.
- [22] Chavanpatil M D, Vavia P R. The influence of absorption enhancers on nasal absorption of acyclovir [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2004, 57(3): 483-487.
- [23] Ugwoke M I, Agu R U, Verbeke N. Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(11): 1640-1665.
- [24] 吴品江, 许润春, 苏柘僮, 等. 黄芩苷脂质体、 β -环糊精包合物及磷脂复合物鼻黏膜渗透性及毒性研究 [J]. 药科学报, 2009, 44(4): 417-424.
- [25] 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): 731-740.
- [26] 朱金华, 孙昊鑫, 周 军. 脑靶向性鼻腔给药制剂的系统评价 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(13): 215-218.
- [27] 徐雄波, 潘育方, 黄志军, 等. 鼻腔给药尼莫地平纳米乳的制备及脑组织靶向性初步评价 [J]. 中国药学杂志, 2012, 47(8): 594-598.
- [28] Colombo G, Lorenzini L, Zironi E, *et al.* Brain distribution of ribavirin after intranasal administration [J]. *Antiviral Res*, 2011, 92(3): 408-414.
- [29] Wang X, He H, Leng W, *et al.* Evaluation of brain-targeting for the nasal delivery of estradiol by the microdialysis method [J]. *Int J Pharm*, 2006, 317(1): 40-46.
- [30] Thorne R G, Pronk G J, Padmanabhan V, *et al.* Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration [J]. *Neuroscience*, 2004, 127(2): 481-496.
- [31] Ying W B. The nose may help the brain: intranasal drug delivery for treating neurological diseases [J]. *Future Neurol*, 2008, 3(1): 1-4.