

头痛宁鼻腔喷雾剂在大鼠体内的药动学及脑靶向研究[△]

王建平*, 郭佳宇, 汪铜芳, 王建春, 陈晓峰, 蒋志涛, 余 辉[#](南京中医药大学附属张家港医院药剂科/江苏省企业研究生工作站, 江苏 张家港 215600)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)34-4804-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.34.13

摘要 目的:研究头痛宁鼻腔喷雾剂经鼻给药后在大鼠体内的药动学及脑靶向情况。方法:84只SD大鼠分为鼻腔给药组和静脉给药组,每组42只,给药剂量均为1.2 mL/kg。分别于给药后5、10、15、30、60、90、120 min于腹主动脉取血5 mL,并取脑组织(每个时间点6只)。采用高效液相色谱-串联质谱法测定各组大鼠血浆和脑组织中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的浓度,采用DAS 2.0软件计算药动学参数及脑靶向性指数。结果:鼻腔给药组大鼠血浆中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的 c_{\max} 分别为(0.202 4±0.015 8)、(0.373 8±0.085 7) μg/mL, t_{\max} 均为(10.000 0±0.000 0) min, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(16.542 9±2.110 3)、(27.452 7±5.572 1) μg·h/mL;脑组织中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的 c_{\max} 分别为(0.180 2±0.038 4)、(0.320 4±0.027 7) μg/g, t_{\max} 均为(10.000 0±0.000 0) min, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(17.105 3±2.432 9)、(24.541 6±3.753 4) μg·h/g。静脉给药组大鼠血浆中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的 c_{\max} 分别为(0.300 2±0.016 1)、(0.526 7±0.044 1) μg/mL, t_{\max} 均为(10.000 0±0.000 0) min, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(28.010 5±4.112 8)、(60.294 1±11.290 2) μg·h/mL;脑组织中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的 c_{\max} 分别为(0.149 8±0.031 5)、(0.199 8±0.040 1) μg/g, t_{\max} 均为(15.000 0±0.000 0) min, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(22.643 4±2.883 1)、(36.721 8±14.885 6) μg·h/g。升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷脑靶向性指数分别为2.387 0、2.176 1。结论:头痛宁鼻腔喷雾剂鼻腔给药后一部分药物可经鼻腔吸收直接转运至脑,制成鼻腔喷雾剂科学合理。

关键词 头痛宁鼻腔喷雾剂;鼻腔给药;药动学;脑靶向

Study on the Pharmacokinetics and Brain Targeting of Toutongning Nasal Spray in Rats *in vivo*

WANG Jianping, GUO Jiayu, WANG Tongfang, WANG Jianchun, CHEN Xiaofeng, JIANG Zhitao, YU Hui (Dept. of Pharmacy, Zhangjiagang Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine/Graduate Workstation of Enterprises in Jiangsu Province, Jiangsu Zhangjiagang 215600, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the pharmacokinetics and brain targeting of Toutongning nasal spray in rats *in vivo*. METHODS: 84 SD rats were divided into nasal administration group and vein administration group, 42 in each group, with dose of 1.2 mL/kg. 5 mL sample blood was taken in abdominal aorta after 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 min of administration, and brain tissue was taken (6 rats in each time point). HPLC-MS was adopted to determine the concentration of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside in plasma and brain tissue of rats in each group, and DAS 2.0 software was used to calculate the pharmacokinetic parameters and brain targeting indexes. RESULTS: The c_{\max} of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside in plasma of rats in nasal administration group were (0.202 4±0.015 8), (0.373 8±0.085 7) μg/mL; t_{\max} were (10.000 0±0.000 0) min; and $AUC_{0-\infty}$ were (16.542 9±2.110 3), (27.452 7±5.572 1) μg·h/mL, respectively. The c_{\max} of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside in brain tissue of rats were (0.180 2±0.038 4), (0.320 4±0.027 7) μg/g; t_{\max} were (10.000 0±0.000 0) min; and $AUC_{0-\infty}$ were (17.105 3±2.432 9), (24.541 6±3.753 4) μg·h/g, respectively. The c_{\max} of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside in plasma of rats in vein administration group were (0.300 2±0.016 1), (0.526 7±0.044 1) μg/mL; t_{\max} were (10.000 0±0.000 0) min; and $AUC_{0-\infty}$ were (28.010 5±4.112 8), (60.294 1±11.290 2) μg·h/mL, respectively. The c_{\max} of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside in brain tissue of rats were (0.149 8±0.031 5), (0.199 8±0.040 1) μg/g; t_{\max} were (15.000 0±0.000 0) min; and $AUC_{0-\infty}$ were (22.643 4±2.883 1), (36.721 8±14.885 6) μg·h/g, respectively. The brain targeting indexes of prim-o-glucosylcimifugin and 5-*O*-methylvisammioside were 2.387 0 and 2.176 1, respectively. CONCLUSIONS: After nasal administration of Toutongning nasal spray, parts of drugs can directly transport to the brain by nasal absorption. It is scientific and reasonable to make nasal spray.

KEYWORDS Toutongning nasal spray; Nasal administration; Pharmacokinetics; Brain targeting

[△] 基金项目:苏州市2014年度科技发展计划项目(No. SYSYD2014173)

* 副主任中药师。研究方向:中药制剂、药动学。电话:0512-56380621。E-mail:253170992@qq.com

[#] 通信作者:副主任中药师。研究方向:中药药动学、质量分析。电话:0512-56380621。E-mail:yuhuishi.2008@163.com

头痛宁鼻腔喷雾剂是临床使用多年的医院制剂,全方由制川乌、川芎、白芷、防风、薄荷等几味中药组成,具有活血祛风、温经止痛的功效,主要用于治疗偏头痛、感冒引起的头痛、血管神经性头痛等^[1]。笔者在前期研究中按药品注册管理办法的要求,采用现代科技手段,对

其制备工艺、质量标准及稳定性进行了系统而全面的研究^[2-3]。

鼻腔根据功能及组织结构分为鼻前庭和固有鼻腔,固有鼻腔附有鼻黏膜,位于鼻前庭后方。根据鼻黏膜性质,将固有鼻腔又分为呼吸区和嗅觉区。鼻前庭内衬皮肤,生有鼻毛,借以过滤、净化空气,几乎无吸收功能;呼吸区占鼻腔前部大部分,药物在此部位吸收后直接进入血液循环而发挥治疗作用;嗅觉区位于筛鼻甲和鼻中隔后部,面积约10 cm²,其间分布着嗅神经,神经束周围充满着脑脊液,药物可经此部位吸收直接输送到大脑和脑脊液^[4-6]。为阐明头痛宁鼻腔喷雾剂治疗头痛效果较好的机制是否为鼻腔给药避免了肝首关效应,笔者进行了头痛宁鼻腔喷雾剂在大鼠体内的药动学及脑分布研究,并探讨其治疗脑部疾病的可行性。

1 材料

1.1 仪器

Shimadzu LC 20A 型高效液相色谱(HPLC)仪、Quattro Micro API型液质联用(MS)仪(美国 Waters 公司)。

1.2 药材与试剂

头痛宁鼻腔喷雾剂(我院自制,批号:20160413);升麻素苷对照品(批号:PRF7040523)、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷对照品(批号:1508271)、替硝唑(批号:152465)均购于成都普瑞法科技开发有限公司(纯度均为98.0%);甲醇为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

健康SD大鼠84只,♂,体质量200~220 g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物生产合格证号:SCXK(沪)2007-0005。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(150 mm×2.1 mm, 5 μm);保护柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈(12.5 mm×2.1 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.05%甲酸水溶液(55:45, V/V, 含2.0 mmol/L 乙酸铵);流速:0.2 mL/min;柱温:35℃;进样量:10 μL。

2.1.2 质谱条件^[7] 采用多反应检测(MRM)模式对药物离子浓度进行测定;电喷雾正离子化检测(ESI⁺);检测电压:3.0 kV;离子源温度:120℃;脱溶剂温度:450℃;脱溶剂气体流速:450 L/h。

待测物和内标的MRM参数,去簇电压:升麻素苷35V、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷25V、替硝唑30V;碰撞能量:升麻素苷2V、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷2V、替硝唑15V;质荷比:升麻素苷468.8→468.7、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷453.4→453.3、替硝唑248.0→121.1。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品贮备液的制备 精密称取升麻素苷对照品0.008 37 g、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷对照品0.009 01 g,加甲醇溶解,定容至10 mL量瓶中,制成每1 mL分别含升麻素苷0.837 mg、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷0.901 mg的混合对照品贮备溶液。

2.2.2 内标溶液的制备 精密称取替硝唑适量,用甲醇溶解,制备成质量浓度为5.28 μg/mL的内标溶液,4℃冰箱保存,备用。

2.3 头痛宁鼻腔喷雾剂的制备与测定

头痛宁鼻腔喷雾剂的制备参考文献[8]。按处方制备500 mL备用,按要求对喷雾剂中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的含量进行测定。结果,制备的头痛宁鼻腔喷雾剂中升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷含量分别为88.725 8、149.246 6 μg/mL,均符合头痛宁质量标准要求。

2.4 分组、给药及取样

取SD大鼠84只,随机分为鼻腔给药组和静脉给药组,每组42只。鼻腔给药组大鼠ip 20%乌拉坦(0.7 mL/100 g)麻醉后,小心切开颈部皮肤与肌肉,钝性分离以充分暴露气管和食管。结扎食管,同时切开气管,取聚乙烯管2支,一支插入气管下部分,以保证大鼠正常呼吸;另一支插入气管上部分,直至鼻腔后部有阻力为止。用外科手术医用胶将鼻腔与口腔的鼻腭通道封闭,以防止药液从口腔中流失。之后,用微透析灌注器吸取一定量的药液,灌注器针头连接一柔软管,插入大鼠一侧鼻腔,缓慢给鼻腔内滴加头痛宁鼻腔喷雾剂,两侧鼻腔分别给药,给药时间控制在2 min内,剂量为1.2 mL/kg(参考大鼠鼻腔最大给药剂量为0.3 mL,含升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷的含量分别为106.471 0、179.095 9 μg/kg)。分别于给药后5、10、15、30、60、90、120 min于大鼠腹主动脉取血5 mL(每个时间点取6只)。之后立即处死,断头,剪开枕骨内壁,打开颅骨,取出大鼠脑组织,用生理盐水冲洗,去除血污,并用滤纸吸干,于-40℃冰箱贮存,备用。静脉给药组大鼠于尾静脉给予经微孔滤膜滤过的头痛宁鼻腔喷雾剂,给药剂量与样品采集时间及方法同鼻腔给药组^[9-10]。

2.5 生物样品的处理

2.5.1 血浆样品的处理 取大鼠全血约1.5 mL,抗凝后离心(离心半径为9.6 cm,5 000 r/min,下同)10 min,取上清液100 μL,置于2 mL离心管中。加入内标溶液50 μL,涡旋混匀30 s;按5倍量加入甲醇,涡旋振荡3 min;离心10 min,取上清液,N₂吹干,残渣用100 μL甲醇复溶,涡旋3 min,离心10 min;精密吸取10 μL,进样测定^[11]。

2.5.2 脑组织样品的处理 脑组织样品按2 mL/g加入生理盐水匀浆,匀浆液离心10 min,取上清液100 μL,置于2 mL离心管中,按“2.5.1”项下血浆样品处理方法操作后,精密吸取10 μL,进样测定^[12]。

2.6 方法专属性考察

在本试验所采用的HPLC-MS条件下,升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷和内标的保留时间分别为6.27、7.72、2.4 min,三者互不干扰,峰形较好,无杂质干扰,基线平稳,见图1。

2.7 线性关系考察

分别取空白血浆和“2.5.2”项下脑匀浆100 μL,分别加入不同体积升麻素苷、5-*O*-甲基维斯阿米醇苷混合对

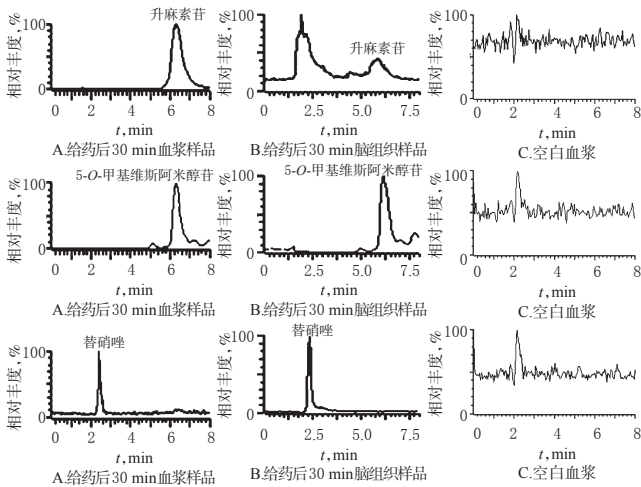


图1 总离子流图

Fig 1 Total ion flow diagram

照品贮备液, 涡旋 30 s 混匀, 配成相当于含升麻素苷 2.976、59.52、119.04、297.6、357.12、714.24、142 8.48 ng/mL, 含 5-O-甲基维斯阿米醇苷 2.784、55.68、111.36、278.4、334.08、668.16、133 6.32 ng/mL 的标准含药血浆和脑匀浆, 并按“2.5”项下方法处理后测定。以样品质量浓度为横坐标(x)、各成分峰面积与内标峰面积的比值为纵坐标(y)进行线性回归, 结果见表1。

表1 升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷的标准曲线和线性范围

Tab 1 Standard curves and linear ranges of prim-o-glucosylcimifugin and 5-O-methylvisammioid

样品	成分	回归方程	线性范围, ng/mL	R ²	定量下限, ng/mL
血浆	升麻素苷	$y=13.226x+8.005$	2.976~1 428.48	0.990 5	2.976
	5-O-甲基维斯阿米醇苷	$y=38.264x+50.277$	2.784~1 336.32	0.994 6	2.784
脑组织	升麻素苷	$y=3.634x+0.224$	2.976~1 428.48	0.993 6	2.976
	5-O-甲基维斯阿米醇苷	$y=144.1x+145.7$	2.784~1 336.32	0.999 3	2.784

2.8 方法学考察

按照相关要求进行操作^[13-15], 进行方法学考察。结果, 升麻素苷高、中、低浓度的日内精密度的RSD分别为4.12%、3.76%、5.44% ($n=3$), 日间精密度的RSD分别为3.44%、2.73%、4.20% ($n=3$); 5-O-甲基维斯阿米醇苷高、中、低浓度的日内精密度的RSD分别为5.33%、8.50%、8.14% ($n=3$), 日间精密度的RSD分别为3.21%、4.83%、4.87% ($n=3$)。考察升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷在血浆样品和脑组织样品室温放置6 h、-20℃放置15 d、冷冻冻融1次的稳定性, 结果显示, 上述条件下升麻素苷血药浓度的RSD均小于7.89% ($n=3$), 5-O-甲基维斯阿米醇苷RSD均小于8.62% ($n=3$); 升麻素苷脑药浓度的RSD均小于8.83% ($n=3$), 5-O-甲基维斯阿米醇苷RSD均小于9.42% ($n=3$)。重复性试验显示, 血浆中升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷的RSD分别为2.59%、1.65% ($n=6$); 脑中升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷的RSD分别为2.59%、1.65% ($n=6$)。升麻素苷低、中、高3种浓度的平均提取回收率分别为76.94%、71.61%、72.11%, RSD分别为5.62%、6.99%、

6.01% ($n=3$); 5-O-甲基维斯阿米醇苷低、中、高3种浓度的平均提取回收率分别为65.44%、69.66%、72.01%, RSD分别为6.72%、7.49%、7.81% ($n=3$)。升麻素苷高、中、低3种浓度基质效应分别为119.23%、106.76%、102.11% ($RSD < 15\%$, $n=3$); 5-O-甲基维斯阿米醇苷高、中、低3种浓度基质效应分别为101.21%、97.72%、94.67% ($RSD < 15\%$, $n=3$)。

2.9 两组大鼠血浆、脑组织中升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷浓度的测定及药动力学考察

以取样时间为横坐标, 各样品测得浓度为纵坐标, 得到升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷在血浆、脑组织中的药-时曲线, 见图2、图3。采用DAS 2.0软件计算主要药动力学参数, 结果见表2。

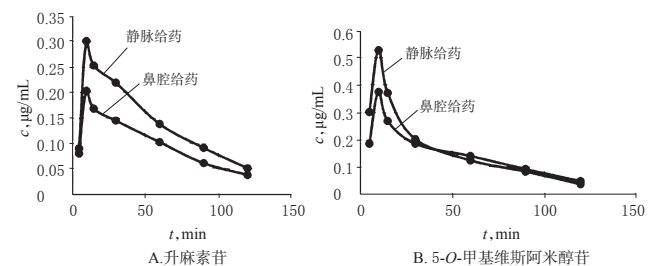


图2 两组大鼠血浆中升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷药-时曲线

Fig 2 Concentration-time curves of prim-o-glucosylcimifugin and 5-O-methylvisammioid in plasma of rats in 2 groups

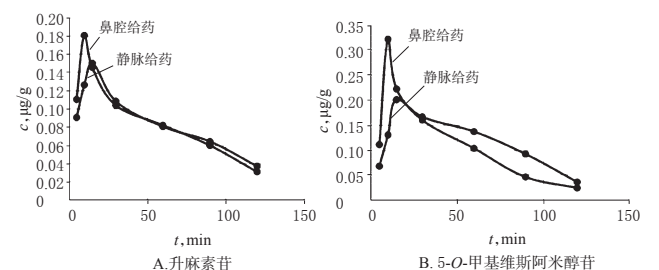


图3 两组大鼠脑组织中升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷药-时曲线

Fig 3 Concentration-time curves of prim-o-glucosylcimifugin and 5-O-methylvisammioid in brain tissue of rats in 2 groups

2.10 头痛宁鼻腔喷雾剂鼻腔给药的脑内靶向性评价

以静脉给药为对照, 以 $AUC_{0-∞}$ 脑组织/ $AUC_{0-∞}$ 血浆 评价药物鼻腔给药的脑内靶向性, 即脑靶向性指数 (BTI) = $[AUC_{0-∞}$ 脑组织(鼻)/ $AUC_{0-∞}$ 血浆(鼻)]/[$AUC_{0-∞}$ 脑组织(静)/ $AUC_{0-∞}$ 血浆(静)] (式中, “鼻”“静”分别表示鼻腔给药和静脉给药), 计算结果见表3。

3 讨论

头痛宁鼻腔喷雾剂临床给药剂量按照大鼠鼻腔给药的最大剂量来确定, 预试验时发现按人与大鼠给药剂量的换算比例给药时, 大鼠脑组织和血中的有效成分含量较低。因此, 笔者在本研究中加大了给药剂量, 按照大鼠鼻腔最大给药剂量来给药。

表2 升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷在大鼠血浆、脑组织中的药动学参数($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 Pharmacokinetic parameters of prim-o-glucosylcimifugin and 5-O-methylvisammioside in plasma and brain tissue of rats($\bar{x} \pm s, n=6$)

指标	升麻素苷				5-O-甲基维斯阿米醇苷			
	鼻腔给药		静脉给药		鼻腔给药		静脉给药	
	血浆	脑组织	血浆	脑组织	血浆	脑组织	血浆	脑组织
c_{max}	(0.202 4±0.015 8) $\mu\text{g/mL}$	(0.180 2±0.038 4) $\mu\text{g/g}$	(0.300 2±0.016 1) $\mu\text{g/mL}$	(0.149 8±0.031 5) $\mu\text{g/g}$	(0.373 8±0.085 7) $\mu\text{g/mL}$	(0.320 4±0.027 7) $\mu\text{g/g}$	(0.526 7±0.044 1) $\mu\text{g/mL}$	(0.199 8±0.040 1) $\mu\text{g/g}$
t_{max}	(10.000 0±0.000 0) min	(10.000 0±0.000 0) min	(10.000 0±0.000 0) min	(15.000 0±0.000 0) min	(10.000 0±0.000 0) min	(10.000 0±0.000 0) min	(10.000 0±0.000 0) min	(15.000 0±0.000 0) min
$AUC_{0-\infty}$	(16.542 9±2.110 3) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	(17.105 3±2.432 9) $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$	(28.010 5±4.112 8) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	(22.643 4±2.883 1) $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$	(27.452 7±5.572 1) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	(24.541 6±3.753 4) $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$	(60.294 1±11.290 2) $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$	(36.721 8±14.885 6) $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$

表3 头痛宁鼻腔喷雾剂鼻腔给药脑内靶向性评价结果
Tab 3 Intracerebral targeting evaluation results of Toutongning nasal spray by nasal administration

成分	给药方式	AUC _{脑组织} /AUC _{血浆}	BTI
升麻素苷	鼻腔给药	2.929 7	2.387 0
	静脉给药	1.227 4	
5-O-甲基维斯阿米醇苷	鼻腔给药	0.770 7	2.176 1
	静脉给药	0.354 2	

静脉注射给药后血中两种成分消除速度均比鼻腔给药快。鼻腔给药后血中的 t_{max} 与静脉注射给药相同,一方面是由于鼻腔微细血管丰富,药物经鼻腔给药后能迅速吸收入血;另一方面,升麻素苷、5-O-甲基维斯阿米醇苷分子量均在400左右,为小分子物质,可较好地经鼻黏膜吸收,易进入大循环。两种成分静脉给药后在血中 c_{max} 比鼻腔给药高,这可能是因为药物经鼻腔给药有一个吸收过程,药物不能百分之百被吸收,所以鼻腔给药的血药浓度峰值要低于静脉给药。

采用脑靶向系数的依据是:如果药物经鼻腔给药后只能吸收入血,然后再透过血脑屏障转运入脑这一条途径到达脑内,那么鼻腔给药后药物有吸收过程,而不能瞬时入血,脑组织和血浆AUC的比值应低于静脉给药。因此,比较鼻腔给药和静脉给药的AUC_{脑组织}/AUC_{血浆}值,可以初步判断药物靶向性。头痛宁鼻腔喷雾剂鼻腔给药后,在相同时间点,血中的药物浓度略大于脑组织中药物浓度,但AUC_{脑组织}/AUC_{血浆}值高于静脉给药,表明鼻腔给药有一定的脑靶向性。这也充分说明药物经鼻腔给药,有多条通路到达脑组织,一部分药物经鼻腔呼吸部黏膜吸收进入血液,再经血液循环透过血脑屏障进入脑组织,另一部分药物通过嗅黏膜或嗅神经直接进入脑组织,这与相关报道^[16]一致。

大鼠是研究鼻腔给药脑靶向性的常用动物,成本低、容易得到,所以本实验采用大鼠作为药物脑靶向性的研究对象。但是大鼠鼻腔小、给药不方便,容易造成给药误差,而且大鼠的鼻腔结构与人的不同,其嗅黏膜在整个鼻黏膜的比例比人的鼻腔大很多,鼻腔吸收与人也不同^[17-18]。因此,不能直接将大鼠的研究数据推之于人,只能作为人用药的一种参考。鼻腔给药的脑靶向性研究通过考察大鼠脑组织不同部位(嗅球、嗅区、脑脊液、小脑、延髓、大脑)药物的浓度时发现,药物在脑组织不同部位的药物浓度不同,初步得出药物脑靶向的通路。但本研究中仅考察了两种成分鼻腔给药后脑组织中的药物浓度,后续的研究中可以进一步考察大鼠脑组织

不同部位中各药物的浓度,进一步研究其脑靶向性。

参考文献

- [1] 黄金华,陈伟.头痛宁治疗偏头痛的系统评价[J].中医临床杂志,2015,27(5):642-645.
- [2] 王建平.头痛宁鼻腔喷雾剂的质量标准研究[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(23):203-204.
- [3] 赵焱玲.头痛宁鼻腔喷雾剂的药学研究[D].南京:南京中医药大学,2007.
- [4] 吕莹,张栋,张超,等.鼻腔给药研究进展[J].天津中医药,2014,31(12):766-768.
- [5] 蒋新国.脑靶向递药系统的研究进展[J].复旦学报(医学版),2012,39(5):441-448.
- [6] 董宇,狄留庆,赵晓莉,等.经鼻给药脑部递药系统设计的药剂学研究进展[J].中国药房,2010,21(3):271-273.
- [7] 邓春丽,罗洁琦,沙先谊,等.三七总皂苷鼻用凝胶喷雾剂的药动学与药效学研究[J].中国临床药理学杂志,2014,23(5):276-282.
- [8] 赵焱玲.头痛宁鼻腔喷雾剂的药学研究[D].南京:南京中医药大学,2007.
- [9] 周荣,金铭,沈森山,等.聚山梨醇-80的神经毒素纳米粒经大鼠鼻腔给药后体内分布研究[J].中草药,2015,46(17):2599-2562.
- [10] Wang XM, He HB, 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.
- [11] Frenk H, Martin J, Vitouchanskaia C, et al. Effects of contingent and noncontingent nicotine on lever pressing for liquids and consumption in water-deprived rats[J]. *Eur J Pharm*, 2017, 794(5):224-233.
- [12] 王慧敏,魏国光,高明月,等.酒石酸卡巴拉汀鼻腔吸收及脑靶向性评价[J].药学学报,2016,51(10):1616-1621.
- [13] 张龙开,许日鑫,蒋梅,等.β-细辛醚微乳鼻腔给药脑内靶向性评价[J].中草药,2014,45(1):86-89.
- [14] 史亚军.黄芩有效部位鼻用脑靶向制剂研究[D].成都:成都中医药大学,2012.
- [15] 董宇.血压平喷雾剂中主要活性成分的鼻黏膜吸收特性研究[D].南京:南京中医药大学,2010.
- [16] 刘建春,杨婉芳,季新燕,等.中药鼻腔给药的脑靶向性探讨[J].中医杂志,2014,55(15):1284-1287.
- [17] 李玲,马海忠,廖明琪,等.鼻腔给药系统类型及临床应用进展[J].中国药房,2013,24(17):1615-1617.
- [18] 李楠,叶英杰,杨明,等.黄芩苷磷脂复合物单侧鼻腔给药脑靶向性研究[J].中国药理学杂志,2012,47(4):283-286.

(收稿日期:2017-05-03 修回日期:2017-10-07)

(编辑:刘明伟)