

经鼻纳米递药系统在中枢神经系统疾病治疗中的研究进展

许乔, 张华清, 周建平*, 丁杨* (中国药科大学药剂系, 天然药物活性组分与药效国家重点实验室, 南京 210009)

摘要: 中枢神经系统疾病治疗药物的脑内递送通常受限于血脑屏障。经鼻给药作为脑靶向递药的一种无创给药方式, 可绕开血脑屏障, 实现药物至脑部的直接、高效靶向输送, 在中枢神经系统疾病治疗中具有极大应用潜力。然而, 鼻腔黏液纤毛清除力等屏障限制了经鼻给药递送效果。依托纳米递药技术的发展, 经鼻纳米递药系统为中枢神经系统疾病的治疗带来了新的希望。本文综述了经鼻入脑递药通路、常见经鼻纳米递药系统及其特性和治疗应用进展, 为基于中枢神经系统疾病治疗的经鼻纳米递药系统设计提供思路和方法。

关键词: 中枢神经系统疾病治疗; 经鼻递送; 鼻-脑通路; 纳米递药系统; 血脑屏障

中图分类号: R943 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)08-1099-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.08.015

引用本文: 许乔, 张华清, 周建平, 等. 经鼻纳米递药系统在中枢神经系统疾病治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(8): 1099-1104.

Advances in Intranasal Nanoscale Drug Delivery Systems for Central Nervous System Disease Therapy

XU Qiao, ZHANG Huaqing, ZHOU Jianping*, DING Yang* (Department of Pharmaceutics & State Key Laboratory of Natural Medicines, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: Intracerebral delivery of drugs for central nervous system disease therapy is usually limited by the blood-brain barrier. As a non-invasive way of brain-targeted drug delivery, transnasal administration can bypass the blood-brain barrier to achieve direct and efficient drug delivery to the brain, which shares great applicable potential in the treatment of central nervous system disease. However, barriers like nasal cilia clearance limit intranasal drug delivery. Derived from the development of nanoscale drug delivery technology, the intranasal nanoscale drug delivery system has brought new hope for the treatment of central nervous system disease. To provide an insight into developing intranasal nanoscale drug delivery system for central nervous system disease therapy, this review summarizes the nose-to-brain pathways, characteristics and application progress of common intranasal nanoscale drug delivery systems.

KEYWORDS: central nervous system disease therapy; intranasal delivery; nose-to-brain pathway; nanoscale drug delivery system; blood-brain barrier

中枢神经系统疾病的药物递送是临床治疗中的难点, 多数针对中枢神经系统疾病的药物研发项目均以失败告终, 其主要原因在于脑部生理屏障即血脑屏障的存在。据估计, 所有大分子化合物和 98%以上的小分子量药物都无法渗透血脑屏障到达脑部, 从而导致药物活性成分在脑部的生物利用度极低^[1]。因此, 为改善中枢神经系统疾病治疗药物疗效, 亟需寻找一种安全有效的脑部药物递送策略。

在众多递药策略中, 经鼻给药因其可绕开血脑屏障、避免首过代谢等优势引起了广泛关注^[2]。目

前, 用于治疗中枢神经系统疾病的获批经鼻产品已达十余种(表 1), 主要涉及偏头痛、癫痫等常见中枢神经系统疾病的治疗。基于经鼻给药安全性、剂量精准性及用药顺应性等研发重点, 上述产品主要集中于亲脂性药物及经鼻给药装置的开发。如佐米普坦、舒马曲坦、酒石酸布托啡诺及氯胺酮等化药亲脂性较强, 易于经鼻吸收入脑并达到有效血药浓度, 无需附加鼻腔吸收增强剂, 可避免潜在刺激性及安全性问题^[3]。此外, 上市品种大都采用 Optinose、Precision Olfactory Delivery 和 Vianase 经鼻给药装置用于鼻腔给药^[4], 提高患者用

基金项目: 国家自然科学基金项目(82073795); 省部共建药用植物功效与利用国家重点实验室开放课题基金([2022]387)

作者简介: 许乔, 女, 硕士生 E-mail: xq173123093652021@163.com *通信作者: 丁杨, 男, 博士, 副教授 E-mail: dydszyzf@163.com
周建平, 男, 博士, 教授 E-mail: zhoujianp60@163.com

表 1 用于治疗中枢神经系统疾病的获批经鼻产品

Tab. 1 Approved intranasal products for treating central nervous system diseases

产品	药物	适应证	开发商
Trudhesa	甲磺酸二氢麦角胺	偏头痛	Impel Neuro Pharma
Migranal	甲磺酸二氢麦角胺	偏头痛	Novartis Pharm
Stadol	酒石酸布托啡诺	偏头痛	ESi Lederle, Roxane labs
Zoming	佐米曲坦	偏头痛	Astra Zeneca
Tosymra	舒马曲坦	偏头痛	Dr.Reddy's Laboratories
DDAVP	醋酸去氨加压素	脑创伤	Armour
Nayzilam	咪唑安定	癫痫	UCB
Valtoco	地西洋	癫痫	Neurelis
Spravato	氯胺酮	抑郁症	Janssen
Stimate	醋酸去氨加压素	尿崩症	Ferring Pharms Inc

药顺应性。如 Optinose 公司开发的呼吸驱动装置 OptPowder, 可将舒马曲坦输送至鼻腔嗅觉区, 当患者呼气时, 软腭关闭, 避免药物吸入肺部并有利于鼻腔药物积累和递送。Impel Neuro 公司开发的 Precision Olfactory Delivery 装置通过加压可将甲磺酸二氢麦角胺快速输送至血管丰富的上鼻腔黏膜区域进入血液循环, 治疗急性偏头痛, 减少不良反应。

尽管经鼻给药用于中枢疾病治疗的研究已获得一定进展, 大部分药物经鼻递送仍面临诸多屏障。基于此, 多种新型经鼻纳米递药系统已被设计和开发应用于突破递送屏障, 增强药物递送效率^[5]。本文就鼻-脑转运通路、常见经鼻纳米递药系统特性及其在中枢神经系统疾病治疗中的应用进展作综述, 以期为中心神经系统疾病的经鼻治疗研究提供参考。

1 经鼻入脑转运通路及转运屏障

1.1 经鼻入脑转运通路

鼻腔按功能和结构可分为 3 部分: 鼻前庭区、嗅觉区和呼吸区。鼻前庭区由于表面积小, 几乎没有吸收功能, 药物吸收主要集中于嗅觉区和呼吸区^[6]。嗅神经和三叉神经分布在嗅觉区并延伸到筛板内的筛孔后与脑部嗅球相连, 而呼吸区较大的表面积和较高的血管化程度使其成为药物经全身循环吸收的主要区域^[7]。基于鼻腔和脑部之间特殊的解剖结构联系, 药物经鼻入脑转运通路可分为 3 部分^[8]: 嗅神经通路、三叉神经通路和血液循环通路。当药物到达嗅觉区域时, 可经神经元内途径转运入脑: 药物与嗅觉受体神经元的神经末梢相互作用, 沿嗅觉神经元的轴突神经束穿过筛

板到达嗅球, 随后扩散至间质液、脑脊液及脑组织^[9]。相较于转运速度较慢的嗅觉神经元内转运途径, 在神经元外转运途径中, 药物可通过支持细胞之间的紧密连接或嗅觉神经元和支持细胞之间的通道迅速转运到大脑的不同区域。药物一旦扩散到达嗅觉和呼吸区域的三叉神经分支, 即可沿神经元轴突内途径运输, 经由三叉神经通路经鼻转运^[10]。血液循环途径则是药物经鼻进入大脑的间接途径。经鼻给药后, 药物可通过鼻黏膜下丰富的毛细血管吸收进入系统血液循环, 再借助血液循环跨越血脑屏障进入中枢神经系统。

1.2 经鼻转运屏障

经鼻入脑递送药物天然优势巨大, 鼻腔递药仍需突破递送屏障。位于呼吸区的纤毛可驱动黏液从鼻腔至口咽部移动, 黏液通过这种机制每 10~15 min 清除更新一次, 这个过程称为黏液纤毛清除作用(mucociliary clearance, MCC)^[11]。MCC 在清除废物保护呼吸道的同时, 同时也会限制药物的经鼻递送。鼻腔上皮由一层假分层柱状细胞组成, 通过紧密连接相互连接。疏水性小分子可借由浓度梯度渗透吸收, 亲水性分子借助选择性转运系统穿过脂质双分子层, 大分子和极性药物则需进一步克服紧密连接结构并通过细胞旁转运途径才能被吸收^[12]。因此, 鼻腔上皮渗透屏障也是药物经鼻递送中不可忽视的一大屏障。此外, 作为药物吸收的主要区域, 鼻腔呼吸区和嗅觉区吸收面积小、存在解剖学给药结构限制, 因此鼻腔递药的精准有效性问题也亟待解决。

2 经鼻纳米递药系统设计及特性

2.1 经鼻纳米递药系统设计

基于经鼻递送屏障, 目前药物经鼻递送的研究重点主要在于解决黏液纤毛清除问题, 改善药物的鼻腔上皮屏障渗透性, 实现鼻腔有效精准递药。研究者可利用壳聚糖、纤维素等黏附性材料构建鼻腔黏附性纳米递药系统用于克服 MCC, 延长药物停留和吸收时间, 提高药物经鼻转运效率^[13]。相较于传统黏附性经鼻剂型, 纳米载体的高比表面积可为黏附性聚合物与鼻腔黏液的相互作用提供更广阔的界面, 增强其黏附作用。由于鼻腔上皮渗透屏障的存在, 极性药物和大分子药物如蛋白质、多肽等生物活性分子对鼻黏膜上皮的渗透性较差。基于脂质、油相、乳化剂等材料制备和修饰的鼻腔促渗性纳米递药系统可有效改善药物

的黏膜扩散和渗透吸收,实现高效鼻腔递药^[14]。药物纳米递送技术最具特色的功能之一即为靶向功能:通过纳米载体的表面修饰配体识别靶细胞或组织,将治疗药物递送至作用部位,优化疗效并减少不良反应。为解决鼻腔精准递药问题,可选用凝集素、乳铁蛋白、细胞穿透肽等靶向性配体修饰并构建鼻腔靶向性纳米递药系统,增强载药纳米粒对鼻腔吸收区、脑组织的选择性和亲和力,实现精准递药。

2.2 经鼻纳米递药系统特性

纳米递药系统的大小、表面电荷以及表面修饰等特性会影响纳米递药系统与黏膜相互作用、纳米递药系统沿嗅觉神经轴突扩散等过程。如粒径大小是经鼻纳米递药系统的重要性质,小粒径纳米递药系统在经鼻转运过程中的渗透和迁移阻力较小,较易通过跨细胞或细胞旁途径递送至脑部。Mistry 等^[15]同时探究了 100, 200 nm 的纳米粒经鼻递送效果,结果表明,由于嗅觉轴突直径大小的限制,沿嗅觉通路运输的纳米递药系统最佳粒径大小应为 100 nm。Wang 等^[16]进一步通过定量研究发现,小粒径纳米粒更易实现脑室间的转移。由于鼻黏膜通常带负电荷,理论上带正电荷的纳米递药系统更易通过静电力与黏膜相互作用,从而延长其鼻腔停留和吸收时间。Gabal 等^[17]在 1 项经鼻给药研究中发现正电性纳米结构脂质载体的血浆生物利用度高于负电性纳米结构脂质载体,而正电性纳米结构脂质载体靶向效率却低于负电性纳米结构脂质载体。而另一项荧光成像研究表明^[18],正负电性纳米粒均可经鼻迁移至脑部,其中正电性可能有利于纳米粒的三叉神经通路运输,而负电性则更利于纳米粒的嗅神经通路运输。电荷正负性对于纳米递药系统经鼻入脑运输通路的综合影响及机制仍有待深入探索。鉴于鼻腔吸收区域面积有限、相关解剖学结构限制及纳米递药系统本身缺乏的脑靶向迁移驱动力等问题,细胞穿透肽、凝集素等鼻脑靶向配体对纳米递药系统的表面修饰可实现药物的鼻腔精准靶向递送^[19]。Gartziandia 等^[20]在嗅上皮细胞体外模型研究中发现,细胞穿透肽修饰的纳米结构脂质载体跨膜转运比可提高至对照组的 6 倍。

综上所述,基于鼻腔黏附性材料制备的纳米递药系统可有助于药物克服黏液纤毛清除作用,

基于脂质、油相及乳化剂等材料制备的鼻腔促渗性递药系统有助于改善药物的鼻黏膜上皮渗透和吸收效果,靶向性配体修饰的药物递送系统可进一步提高药物经鼻脑靶向递送效率。纳米递药系统凭借其特性和优势成为跨越经鼻递送屏障的重要工具,为改善药物跨越生理屏障的运输提供了一个新的平台^[21]。纳米递药系统通过鼻-脑转运通路递药机制见图 1。

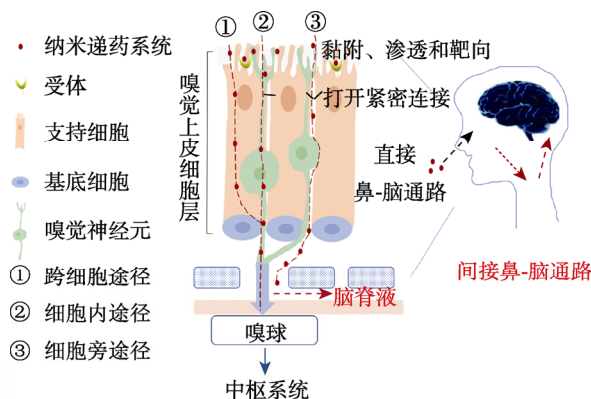


图 1 纳米递药系统通过鼻-脑转运通路递药机制图

Fig. 1 Schematic representation of mechanisms involved in nanoparticle-mediated drug delivering via the nose-to-brain pathways

3 经鼻纳米递药系统分类

3.1 鼻腔黏附性纳米递药系统

3.1.1 黏附性纳米粒 在众多黏附性材料中,天然多糖类材料(如壳聚糖)生物相容性好,并具有天然生物黏附特性,可赋予纳米颗粒黏膜黏附性,增加药物停留和吸收时间。此外,带有正电性氨基的脱乙酰壳聚糖可瞬间可逆打开鼻黏膜上皮细胞之间的紧密连接,促进活性成分经细胞旁途径快速转运至大脑^[22]。Sridhar 等^[23]制备了壳聚糖纳米粒,用于负载司来吉兰(selegiline)治疗帕金森病。经鼻给药后,壳聚糖载药纳米粒可显著增加药物的鼻腔滞留时间和渗透吸收量,小鼠脑部和血浆中的药物浓度分别比口服给药组高 20 倍和 12 倍,脑部多巴胺、过氧化氢酶活性和谷胱甘肽水平得以改善。壳聚糖也可用于表面修饰经鼻纳米载体,以提高药物经鼻递送效率。胶质细胞源性神经营养因子(glial cell-derived neurotrophic factor, GDNF)是用于帕金森病治疗的一种营养因子,由于其体内半衰期短、降解速度快及难以跨越血脑屏障,临床应用受到限制。Hernando 等^[24]将 GDNF 包封于纳米脂质载体中,并选用壳聚糖对其表面

进行包覆修饰。结果表明壳聚糖纳米制剂组可高效递送 GDNF 入脑,改善小鼠运动障碍和脑部酪氨酸羟化酶水平。

3.1.2 纳米凝胶 具有三维结构的纳米凝胶也可通过增加递药系统整体黏度而延长药物在鼻腔中的停留和吸收时间。淫羊藿苷在不同的动物模型中均显示出抗抑郁作用,但其脑生物利用度低等特点限制了其临床应用研究。Xu 等^[25]采用反相微乳法制备了包埋淫羊藿苷的纳米凝胶,并经鼻给药用于治疗抑郁症,体内结果表明,淫羊藿苷在经鼻给药后 30 min 即可在大脑内快速分布。与口服给药相比,淫羊藿苷经鼻纳米凝胶组鼻腔停留时间长,药效更佳,显示快速抗抑郁作用。

3.2 鼻腔促渗性纳米递药系统。

3.2.1 黏液渗透性纳米粒 利用黏液穿透性功能聚合物对纳米粒表面进行修饰有助于递药系统的鼻上皮表面黏液层渗透及后续跨膜转运。研究表明^[26],在纳米粒表面涂覆高密度聚合物聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)可增强纳米粒的鼻腔黏液穿透能力。Junior 等^[27]研究了 PEG 表面修饰对聚己内酯(polycaprolactone, PCL)载药纳米粒经鼻-脑通路转运的影响。在与人工鼻腔黏液孵育后,PEG 表面修饰可确保 PCL 纳米粒的黏液快速穿透能力,荧光断层扫描图像显示 PEG-PCL 纳米粒可有效渗透黏液上皮屏障进入脑部。

3.2.2 脂质纳米递药系统 基于脂质制备的纳米载体如固体脂质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN)、纳米结构脂质载体生物相容性好,具有较高的稳定性和生物膜穿透能力。Sun 等^[28]以单硬脂酸甘油酯和大豆卵磷脂为基质,泊洛沙姆和吐温 80 作为表面活性剂,制备了包埋神经保护药物丹皮酚的 SLN。活体成像研究结果表明,通过嗅觉区域给药后,SLN 载药纳米粒鼻上皮屏障穿透力强,可在嗅球、小脑和纹状体中有效积累。纳米结构脂质载体是新一代可携带亲水性和亲脂性药物的经鼻纳米传递系统,相对于 SLN,纳米结构脂质载体可进一步有效降低药物在储存过程中的损失。特氟米特已被 FDA 批准用于多发性硬化症的治疗,而特氟米特亲水性较强,不易穿过鼻黏膜上皮及血脑屏障,且口服特氟米特易引起肝肾毒性反应。基于此,Gadhav 等^[29]制备了特氟米特-纳米结构脂质载体纳米粒用于经鼻给药治疗多发性硬化症。与对照组和口服给药组相比,特氟米

特-纳米结构脂质载体纳米粒有效促进亲水性药物特氟米特跨越鼻上皮屏障到达脑部靶组织,小鼠展现快速再髓鞘化,且肝脏生物标志物和亚急性毒性结果并无异常。因此,纳米结构脂质载体有望成为特氟米特临床治疗多发性硬化症的一种安全有效的经鼻递送载体。

3.2.3 纳米乳 纳米乳借助乳化剂的稳定作用以纳米量级大小的液滴存在,可增强鼻黏膜上皮细胞的通透性,促进小分子疏水药物经鼻进入大脑^[30]。肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种神经退行性疾病,利鲁唑是用于治疗 ALS 的首选药物。然而,利鲁唑属于 BCS II 类药物,生物利用度低,同时也是 P-gp 外排转运体底物,因此其临床应用受到极大制约。Parikh 等^[31]探索了纳米乳用于改善利鲁唑经鼻至脑的传递,研究结果表明,与口服给药相比,经鼻纳米乳显著提高了利鲁唑的脑转运比和脑摄取量,且不会引起鼻纤毛毒性。

3.3 鼻腔靶向性纳米递药系统

3.3.1 凝集素纳米粒 凝集素是一类非免疫来源的蛋白质或糖蛋白,可特异性识别并结合糖基化成分,其中部分凝集素还可与鼻黏膜表面的 N-乙酰氨基葡萄糖和 s-乙酰氨基葡萄糖结合^[32]。Zhang 等^[33]制备了 PEG-聚乳酸-羟基乙酸载药纳米粒(PEG-PLGA-NP),并选用马铃薯凝集素对其表面进行靶向修饰,结果表明,与静脉注射马铃薯凝集素纳米粒和游离药物溶液相比,经鼻马铃薯凝集素纳米粒可快速靶向结合鼻腔吸收区域,小鼠脑部药时曲线下面积显著增大,认知损伤和空间记忆障碍得到改善。然而,部分凝集素蛋白成分具有免疫原性,可能会诱导机体不良免疫应答反应。Wen 等^[34]进一步选用分子量较小、免疫原性更低的奥多拉凝集素(odorranalectin, OL)用于 PEG-PLGA 载药纳米粒表面修饰治疗帕金森,鼻腔给药后 4~8 h 内,OL-PEG-PLGA 组小鼠脑部纳米粒荧光强度明显高于 PEG-PLGA 组,且强度逐渐增强,表明 OL 与嗅觉上皮细胞表面相关受体结合后,OL-PEG-PLGA 可快速通过嗅觉途径运输到大脑。

3.3.2 乳铁蛋白纳米粒 组织学研究^[35]表明,乳铁蛋白作为转铁蛋白家族中的天然铁结合阳离子糖蛋白,其受体在鼻呼吸上皮、支气管上皮细胞中高度表达,并在神经细胞中也有一定程度的表

达,因此乳铁蛋白可作为优良配体用于介导纳米粒经鼻递送。Liu 等^[36]通过马来酰亚胺-硫醇反应构建了乳铁蛋白共轭修饰的 PEG-PCL 载药纳米粒子用于修护神经损伤,并且相对于未修饰纳米粒,它可以快速借助乳铁蛋白受体经鼻运输,实现小鼠大脑、小脑、嗅球等脑部组织的药物有效积累。

3.3.3 细胞穿透肽纳米粒 由短肽、多阳离子肽或两亲性肽组成的细胞穿透肽可介导纳米粒穿过鼻黏膜,促进纳米粒通过嗅觉通路进入大脑^[37]。如低分子量鱼精蛋白(low-molecular-weight protamine, LMWP)作为一类常见细胞穿透肽在鼻黏膜靶向传递方面具有重要作用,LMWP 毒性低,本身可作为靶向性配体修饰经鼻纳米粒,增强经鼻纳米粒的脑亲和力^[38]。Xia 等^[39]制备了 LMWP 修饰的 PEG-聚乳酸纳米粒,细胞摄取结果显示,细胞中 LMWP 纳米粒荧光强度显著高于未修饰纳米粒。活体成像实验进一步表明 LMWP 纳米粒可沿嗅觉和三叉神经通路高效输送至大脑。

3.4 经鼻无机纳米递药系统

近年来,金属、金属氧化物、磁性材料等制备的无机纳米递药系统在中枢疾病的经鼻治疗和诊断中也得到了一定程度的应用。其中,金属纳米粒通常比聚合物或脂质纳米粒粒径更小,故其在穿越血脑屏障方面具有独特优势。Sukumar 等^[40]利用金-氧化铁多聚金属纳米粒装载 miRNA 用于辅助替莫唑胺对神经胶质母细胞瘤的化疗。体内荧光和磁共振成像显示,经鼻给药后,凭借金属纳米粒的粒径优势,小鼠脑部可有效积累 miRNA。磁性纳米颗粒则是一类具有磁性的特殊纳米颗粒,它们能在细胞膜上产生临时孔,从而增强药物递送效果。已有文献研究^[41]显示,当骨髓间充质干细胞与铁颗粒孵育后经鼻给药时,骨髓间充质干细胞可成功到达脑部,有效修护神经损伤。然而,关于经鼻无机纳米递药系统用于中枢神经系统疾病的治疗研究尚有待进一步拓展,这主要与无机纳米递药系统的鼻黏膜刺激性及毒性有关^[42]。

4 总结和展望

经鼻入脑转运通路提供了极具优势的脑靶向递送途径,然而黏液纤毛清除作用等递送屏障限制了其应用。经鼻纳米递药系统的开发和研究可为中枢疾病的经鼻治疗提供新策略:纳米递药系统可基于鼻-脑通路优势封装、保护和递送药物,

突破各类中枢疾病治疗药物临床递送瓶颈,拓展经鼻递药在中枢疾病治疗中的应用前景;基于各类功能性材料构建的鼻腔黏附性纳米递药系统、鼻腔促渗性纳米递药系统及鼻腔靶向性纳米递药系统可进一步跨越经鼻递送屏障,发挥纳米技术靶向优势,提高药物经鼻脑靶向递送效率,优化疗效并减少不良反应。经鼻纳米递药系统在中枢神经系统疾病治疗中展现出巨大的治疗潜力,为进一步拓展其应用及临床研究,药物和纳米载体的毒性动力学及体内生物分布研究、纳米载体构建策略及新型经鼻给药装置和功能材料开发等问题仍需深入探索。

REFERENCES

- [1] FAN J, YANG J, JIANG Z R. Prediction of central nervous system side effects through drug permeability to blood-brain barrier and recommendation algorithm[J]. J Comput Biol, 2018, 25(4): 435-443.
- [2] HARILAL S, JOSE J, PARAMBI D G T, et al. Advancements in nanotherapeutics for Alzheimer's disease: Current perspectives[J]. J Pharm Pharmacol, 2019, 71(9): 1370-1383.
- [3] ILLUM L. Nasal drug delivery: New developments and strategies[J]. Drug Discov Today, 2002, 7(23): 1184-1189.
- [4] WANG Z A, XIONG G J, TSANG W C, et al. Nose-to-brain delivery[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2019, 370(3): 593-601.
- [5] SPANDANA K M, BHASKARAN M, KARRI V, et al. A comprehensive review of nano drug delivery system in the treatment of CNS disorders[J]. J Drug Deliv Sci Technol, 2020(57): 101628. Doi: 10.1016/j.jddst.2020.101628.
- [6] BOURGANIS V, KAMMONA O, ALEXOPOULOS A, et al. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2018(128): 337-362.
- [7] CROWE T P, GREENLEE M H W, KANTHASAMY A G, et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain[J]. Life Sci, 2018(195): 44-52.
- [8] SELVARAJ K, GOWTHAMARAJAN K, KARRI V. Nose to brain transport pathways an overview: Potential of nanostructured lipid carriers in nose to brain targeting[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018, 46(8): 2088-2095.
- [9] BONFERONI M C, ROSSI S, SANDRI G, et al. Nanoemulsions for "nose-to-brain" drug delivery[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(2): 84. Doi: 10.3390/pharmaceutics11020084.
- [10] LI Y, WANG C L, ZONG S Y, et al. The trigeminal pathway dominates the nose-to-brain transportation of intact polymeric nanoparticles: Evidence from aggregation-caused quenching probes[J]. J Biomed Nanotechnol, 2019, 15(4): 686-702.
- [11] INOUE D, TANAKA A, KIMURA S, et al. The relationship between *in vivo* nasal drug clearance and *in vitro* nasal mucociliary clearance: Application to the prediction of nasal drug absorption[J]. Eur J Pharm Sci, 2018(117): 21-26.
- [12] GHADIRI M, YOUNG P M, TRAINI D. Strategies to enhance drug absorption via nasal and pulmonary routes[J]. Pharmaceutics, 2019, 11(3): 113.
- [13] UGWOKKE M I, AGU R U, VERBEKE N, et al. Nasal

- mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2005, 57(11): 1640-1665.
- [14] COSTA C P, MOREIRA J N, SOUSA LOBO J M, et al. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of *in vivo* studies[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(4): 925-940.
 - [15] 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.
 - [16] WANG B, WANG Q, CHEN H Q, et al. Size-dependent translocation pattern, chemical and biological transformation of nano- and submicron-sized ferric oxide particles in the central nervous system[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2016, 16(6): 5553-5561.
 - [17] GABAL Y M, KAMEL A O, SAMMOUR O A, et al. Effect of surface charge on the brain delivery of nanostructured lipid carriers *in situ* gels via the nasal route[J]. *Int J Pharm*, 2014, 473(1/2): 442-457.
 - [18] BONACCORSO A, MUSUMECI T, SERAPIDE M F, et al. Nose to brain delivery in rats: effect of surface charge of rhodamine B labeled nanocarriers on brain subregion localization[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017(154): 297-306.
 - [19] KANAZAWA T, TAKI H, TANAKA K, et al. Cell-penetrating peptide-modified block copolymer micelles promote direct brain delivery *via* intranasal administration[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(9): 2130-2139.
 - [20] GARTZIANDIA O, EGUSQUIAGUIRRE S P, BIANCO J, et al. Nanoparticle transport across *in vitro* olfactory cell monolayers[J]. *Int J Pharm*, 2016, 499(1/2): 81-89.
 - [21] EL-SAY K M, EL-SAWY H S. Polymeric nanoparticles: Promising platform for drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2017, 528(1/2): 675-691.
 - [22] YU S W, XU X L, FENG J F, et al. Chitosan and chitosan coating nanoparticles for the treatment of brain disease[J]. *Int J Pharm*, 2019(560): 282-293.
 - [23] SRIDHAR V, GAUD R, BAJAJ A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasally administered selegiline nanoparticles with improved brain delivery in Parkinson's disease[J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(8): 2609-2618.
 - [24] HERNANDO S, HERRAN E, FIGUEIRO-SILVA J, et al. Intranasal administration of TAT-conjugated lipid nanocarriers loading GDNF for Parkinson's disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(1): 145-155.
 - [25] XU D, LU Y R, KOU N, et al. Intranasal delivery of icariin *via* a nanogel-thermoresponsive hydrogel compound system to improve its antidepressant-like activity[J]. *Int J Pharm*, 2020(586): 119550. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119550.
 - [26] VILA A, GILL H, MCCALLION O, et al. Transport of PLA-PEG particles across the nasal mucosa: effect of particle size and PEG coating density[J]. *J Control Release*, 2004, 98(2): 231-244.
 - [27] DE OLIVEIRA JUNIOR E R D O, 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.
 - [28] SUN Y, LI L J, XIE H C, et al. Primary studies on construction and evaluation of ion-sensitive *in situ* gel loaded with paeonol-solid lipid nanoparticles for intranasal drug delivery[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020(15): 3137-3160.
 - [29] GADHAVE D G, KOKARE C R. Nanostructured lipid carriers engineered for intranasal delivery of teriflunomide in multiple sclerosis: Optimization and *in vivo* studies[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2019, 45(5): 839-851.
 - [30] CHATTERJEE B, GORAIN B, MOHANANAIIDU K, et al. Targeted drug delivery to the brain *via* intranasal nanoemulsion: Available proof of concept and existing challenges[J]. *Int J Pharm*, 2019(565): 258-268.
 - [31] PARIKH R H, PATEL R J. Nanoemulsions for intranasal delivery of riluzole to improve brain bioavailability: Formulation development and pharmacokinetic studies[J]. *Curr Drug Deliv*, 2016, 13(7): 1130-1143.
 - [32] BERGER G, KOGAN T, SKUTELSKY E, et al. Glycoconjugate expression in normal human inferior turbinate mucosa: A lectin histochemical study[J]. *Am J Rhinol*, 2005, 19(1): 97-103.
 - [33] ZHANG C, CHEN J, FENG C C, et al. Intranasal nanoparticles of basic fibroblast growth factor for brain delivery to treat Alzheimer's disease[J]. *Int J Pharm*, 2014, 461(1/2): 192-202.
 - [34] WEN Z Y, YAN Z Q, HU K L, et al. Odorranalectin-conjugated nanoparticles: Preparation, brain delivery and pharmacodynamic study on Parkinson's disease following intranasal administration[J]. *J Control Release*, 2011, 151(2): 131-138.
 - [35] SUZUKI Y A, LOPEZ V, LÖNNERDAL B. Mammalian lactoferrin receptors: Structure and function[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2005, 62(22): 2560-2575.
 - [36] LIU Z Y, JIANG M Y, KANG T, et al. Lactoferrin-modified PEG-co-PCL nanoparticles for enhanced brain delivery of NAP peptide following intranasal administration[J]. *Biomaterials*, 2013, 34(15): 3870-3881.
 - [37] HE H N, YE J X, LIU E G, et al. Low molecular weight protamine (LMWP): A nontoxic protamine substitute and an effective cell-penetrating peptide[J]. *J Control Release*, 2014(193): 63-73.
 - [38] FLORENDO M, FIGACZ A, SRINAGESHWAR B, et al. Use of polyamidoamine dendrimers in brain diseases[J]. *Molecules*, 2018, 23(9): 2238. Doi: 10.3390/molecules23092238.
 - [39] XIA H M, GAO X L, GU G Z, et al. Low molecular weight protamine-functionalized nanoparticles for drug delivery to the brain after intranasal administration[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(36): 9888-9898.
 - [40] SUKUMAR U K, BOSE R J C, MALHOTRA M, et al. Intranasal delivery of targeted polyfunctional gold-iron oxide nanoparticles loaded with therapeutic microRNAs for combined theranostic multimodality imaging and presensitization of glioblastoma to temozolomide[J]. *Biomaterials*, 2019(218): 119342. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119342.
 - [41] SALAMA M, SOBH M, EMAM M, et al. Effect of intranasal stem cell administration on the nigrostriatal system in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(3): 976-982.
 - [42] LAI X F, ZHAO H, ZHANG Y, et al. Intranasal delivery of copper oxide nanoparticles induces pulmonary toxicity and fibrosis in C57BL/6 mice[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4499. Doi: 10.1038/s41598-018-22556-7.

收稿日期: 2022-01-14
(本文责编: 蔡珊珊)