

中药鼻腔给药的脑靶向性探讨

刘建春¹, 杨婉芳¹, 季新燕¹, 杨 蓉¹, 李艳彦¹, 李艳花²,
李俊莲¹, 肖保国², 冯前进¹, 马存根^{1,2*}

(1. 山西中医学院“2011”协同创新中心, 山西省太原市晋祠路一段 89 号, 030024; 2. 山西大同大学脑科学研究所)

基金项目: 2013 年度国家科技部国际科技合作项目(2013DFA30700); 山西中医学院“2011”培育计划资助项目(2011PY-1)

摘要 鼻腔的解剖结构和生理功能决定了鼻腔是药物经鼻给药后吸收入脑的直接通路和间接通路。中药鼻腔给药具有吸收快、疗效好的脑靶向性特点, 经过剂型的选择、药物的配伍、载体的使用等, 可提高药物有效成分在脑内的生物利用度。

关键词 鼻腔给药; 脑靶向性; 给药途径

中药具有良好的疗效、较低的副作用, 特别适合慢性疾病的长期治疗, 并在治疗脑部疾病方面, 越来越显示其优势^[1]。鼻腔给药可有效地使通过其他给药途径不易透过血脑屏障的药物绕过血脑屏障, 靶向递送到脑部^[2], 可避免药物胃肠道降解和肝脏首过效应, 生物利用度高, 为中枢神经系统疾病的治疗提供了一种极有发展前景的给药途径。

1 鼻腔给药的作用机制

鼻腔独特的给药途径是与其解剖结构密切相关的, 鼻腔由骨和软骨作支架, 内面衬以黏膜和皮肤构成。鼻腔被鼻中隔分为左右两个腔, 每侧鼻腔均分为前方的鼻前庭和后方的固有鼻腔两部分。人的鼻腔表面积约为 160 cm², 如果包括微绒毛在内, 鼻腔的面积可达 96 m²^[3]。固有鼻腔为鼻腔的主要部分, 其顶壁隔筛板邻颅前窝, 固有鼻腔的黏膜分为呼吸区和嗅区, 呼吸区黏膜内富含毛细血管, 占鼻腔大部分, 可使药物由此处的毛细血管吸收进入血液循环; 嗅区黏膜面积约 5 cm², 位于上鼻甲及其相对应的鼻中隔部的黏膜, 紧贴筛板之下。药物可通过此通路吸收进入脑脊液, 通过脑脊液循环进入中枢神经系统。

鼻腔给药具有以下优势: ①鼻腔黏膜比胃肠道、口腔等处的黏膜的通透性更高, 黏膜固有层中血管丰富, 有 6 支动脉分支分布到鼻腔^[4], 因此, 药物吸收迅速, 给药后起效时间快; ②避免了口服

时胃肠道酶的降解作用和肝脏的首过效应, 生物利用度高^[5]; ③鼻腔给药后, 药物一部分能够透过嗅黏膜直接进入脑组织, 增加药物向脑内递释; ④给药方便, 患者依从性好。

药物经鼻给药后吸收入脑主要有两个途径, 一是经嗅区吸收直接入脑; 二是通过呼吸区进入体循环, 然后透过血脑屏障进入中枢神经系统的间接通路。直接通路又分嗅神经通路和嗅黏膜上皮通路, 这两条直接通路可绕过血脑屏障进入脑内。①嗅神经通路: 药物经过嗅黏膜后, 被神经元轴突末梢摄取, 经轴浆流动穿过筛板转运至嗅球, 进一步到达中枢神经系统。此通路特点为起效慢, 最快 1 ~ 2 h, 有的可长达 24 h^[6], 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。目前研究者们试图通过剂型改变或生理学改变等方法在嗅神经途径经鼻给药靶向研究上取得突破。②嗅黏膜上皮通路: 经鼻给药的黏膜上皮通路有两种, 一种是跨细胞通路^[7], 药物分子经黏膜上皮嗅神经元受体细胞以外的区域, 借助载体转运、胞饮或被动扩散进入支持细胞和腺细胞; 另一种是细胞旁通路^[8], 通过支持细胞的间隙或支持细胞和嗅神经之间的裂隙进入细胞间液, 从而转运进到脑脊液。此通路特点为起效快, 几分钟即可起效。间接通路又分血液循环通路和其他通路^[8-9]。血液循环通路是指药物分子可以通过呼吸区黏膜固有层的毛细血管吸收进入血液循环, 再透过血脑屏障进入中枢神经系统, 即鼻—血—脑通路。此通路

* 通讯作者: macungen2001@163.com, 18203515288

适用于小分子、脂溶性的物质。其他通路是指如淋巴系统、三叉神经、视神经等通路。

血脑屏障是哺乳动物中枢神经系统特有的防御机构,这种结构形成了保护大脑的生理屏障。药物经鼻黏膜吸收入血,由于血脑屏障比脑脊液—脑屏障作用强 5 000 倍,因此,可从大脑自我保护最薄弱的环节外鼻孔向后到达鼻腔与颅腔之间的筛孔,使难以透过血脑屏障的药物直接进入颅内。

鼻腔制剂的吸收与其他给药途径一样,与药物的理化性质密切相关,主要包括分子的大小、亲油亲水平衡和酶在鼻腔的降解等^[1]。通常分子量小于 1 000 的化合物经鼻腔给药后,生物利用度较高,随分子量增高鼻腔吸收降低。与其他生物膜相同,鼻黏膜中药物的吸收主要为被动扩散,与其亲水亲油性密切相关,一般脂溶性药物与鼻黏膜的相容性好,容易被鼻内吸收。药物的解离常数 pKa 值也是影响药物鼻黏膜吸收的重要因素,非解离型药物有较好的吸收。鼻黏膜带负电荷,一般带正电荷的药物能与之结合,容易经鼻吸收。

给药系统的物理状态、pH 值及渗透压均能影响鼻腔给药的脑靶向性,药物的粒径在 5 ~ 10 μm 时才可能被鼻腔吸收^[1],目前主要有滴鼻剂、喷雾剂、粉雾剂、凝胶剂、膜剂、乳剂等多种经鼻给药的中药制剂类型。不同的剂型由于其载药量不同,药物在鼻腔滞留的时间不同,药物吸收也不同。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;凝胶制剂和乳剂因黏度较大,停留时间更长,因而有较高的生物利用度。

2 中药鼻腔给药的脑靶向性

2.1 中药鼻腔给药的药物种类

中药鼻腔给药的药物种类有中药复方、单味药和中药单体。虽然有中药复方鼻腔给药的临床文献报道,但因中药复方一般药量较大、成分复杂、体内检测较困难,所以临床前研究的报道较少。中药单体与化学药物性质相似,成分单一,纯度高,并且易于检测,中药单体的鼻腔给药文献报道较多,如灯盏花素、三七总皂苷、天麻素、川芎嗪^[2-15]等。

2.2 中药鼻腔给药脑靶向性的实验研究

孙寒静等^[16]以气相色谱法测定鼻腔给药及灌服给药后一系列时间点采集血样测定芎冰喷雾剂和川芎喷雾剂(经鼻给药)、芎冰灌胃剂(灌胃)在大鼠脑中的药代动力学参数,作药代动力学分析。给药后川芎嗪在脑内的药时过程可以用开放二室模

型来描述;芎冰喷雾剂给药后脑组织药时曲线与静脉给药的药时曲线十分相似,吸收、分布、消除迅速,给药后 1 min 即在脑组织达到最大浓度,仅 1.5 h 95.7% 的川芎嗪即从脑内清除,表明芎冰喷雾剂经鼻给药适用于缺血性脑血管机能不全急性期的应急处理,并可在短时间多次重复给药。冰片能够促使川芎嗪进入脑组织,延长其在脑内的滞留时间,从而提高川芎嗪在脑内的生物利用度。赖宝林^[17]通过以川芎嗪微乳、冰片微乳(不加冰片)、芎冰微乳复方(芎冰处方由活血化瘀、开窍之川芎、丹参、冰片等药组成)在手术状态下进行鼻腔给药,并将清醒与麻醉状态下给药后脑内的药代动力学参数进行比较。结果表明,芎冰处方中的川芎、冰片联用可以起到鼻黏膜促进剂的作用,可改善药物吸收,增加脑内 AUC (Area under the curve),从而改善川芎嗪的脑靶向性;微乳作为纳米载药体系,与普通的给药载体相比具有提高脑内药物浓度的潜在作用,可提高药物的脑靶向性。史亚军^[18]研制了黄芩有效成分磷脂复合物亚微乳,以黄芩苷为评价指标,探索其在脑内的转运路径,结果显示,亚微乳经鼻给药比静脉给药在脑中的生物利用度要高 4.68 倍,在脑内的绝对生物利用度达到了 72%,脑靶向指数为 7.88,说明经鼻给药黄芩有效成分磷脂复合物亚微乳具有明显的脑靶向性。进一步检测亚微乳在嗅球、大脑和小脑中浓度的变化和生物利用度并对检测结果进行分析,提示黄芩苷主要是通过嗅神经通路传递入脑的。石森林等^[19]研究灯盏花素鼻腔给药脑靶向性,以口服和注射给药为对照,灯盏花素鼻腔给药后于一定时间点用小脑延髓池穿刺术采集大鼠脑脊液,股动脉插管取血,¹²⁵I 标记法测定其在大鼠脑脊液、脑组织和血中药物含量,梯形法计算药物动力学参数,采用 AUC_{brain}/AUC_{plasma} 为指标进行脑靶向性比较。结果表明,大鼠鼻腔给药后灯盏花素的脑内分布具有组织差异,灯盏花素鼻腔给药后的脑部药物浓度分布如下:嗅球 > 嗅区 > 脑脊液 > 小脑 > 延脑 > 大脑;灯盏花素鼻腔给药后各脑组织的 AUC_{brain}/AUC_{plasma} 均显著高于静脉注射给药。显示灯盏花素分子首先经鼻腔嗅黏膜吸收进入蛛网膜下腔的嗅球,然后相继进入嗅区、脑脊液、小脑、大脑等部位,嗅球是药物分子经鼻腔入脑的必经之路。Guo J 等^[20]通过建立小鼠动物模型采用醋酸扭体反应试验、热板潜伏期疼痛反应试验和戊巴比妥诱导的睡眠模式,评估大川芎方(dcxfee)乙

醇提取物鼻腔给药治疗偏头痛的效果,并与灌胃法对比,结果显示,dexfee 鼻腔给药比灌胃法起效更快,镇痛效果更好。温然等^[21]将 80 只小鼠分为醒脑静微乳鼻腔给药 1 组、共聚物修饰醒脑静微乳鼻腔给药 2 组,每组 40 只,于实验前 12 h 禁食,自由饮水。分别鼻腔给药醒脑静微乳和 mPEG2000-PLA 修饰醒脑静微乳后,于不同时间点摘眼球取血,HPLC 测定血浆中栀子苷的量,以 Kinetica 软件非房室模型拟合药动学参数,探讨两种制剂经鼻腔给药后栀子苷在小鼠体内的药动学过程。结果显示,小鼠鼻腔给药醒脑静微乳后,栀子苷均可迅速吸收入血,且代谢较快;与醒脑静微乳相比,共聚物修饰醒脑静微乳经小鼠鼻腔给药后,栀子苷入血程度更高,其原因可能为共聚物修饰微乳对鼻黏膜刺激较小,而能减少鼻腔黏液蛋白的分泌,从而避免其对药物吸收的影响,因此,更有利于药物在鼻腔的吸收。醒脑静微乳与醒脑静滴鼻液鼻腔给药相比($t_{\max}$ 3 min),体现了微乳与鼻腔有更强的亲和性,可以迅速通过鼻黏膜进入血液^[22-23]。

2.3 中药鼻腔给药治疗中枢神经系统疾病的临床应用

李爱民^[24]将 240 例脑梗死患者随机分为治疗组和对照组,两组均使用扩血管剂川芎嗪注射液,治疗组加用通脑鼻剂(由麝香、水蛭、川芎、冰片、石菖蒲、郁金等组成)治疗。结果显示,治疗组总有效率显著高于对照组。耿立梅等^[25]用中药搐鼻散治疗急性偏头痛患者 40 例,搐鼻散选用川芎、细辛、全蝎、冰片,共研细末,过筛制成纱条,塞入鼻孔,与用口服镇脑宁胶囊的 38 例对照,观察中药搐鼻散鼻腔给药对偏头痛的治疗作用。结果表明,治疗组和对照组总有效率分别为 86% 和 48.4%,与对照组比较差异有统计学意义,且止痛起效时间治疗组较对照组明显缩短。治疗对象多以头部疾患为主,剂型以滴鼻、喷鼻、搐鼻为主,而且应用效果明显。张沁园等^[26]将 92 例瘀瘀互结型缺血性中风患者随机分为脑通滴鼻液治疗组 52 例,维脑路通对照组 40 例。治疗组采用自制脑通滴鼻液(麝香、皂荚、川芎、石菖蒲、胆南星、冰片、水蛭)滴鼻治疗;对照组采用维脑路通口服治疗。临床观察结果表明,治疗组治疗后血脂指标显著改善,对照组治疗前后无明显变化,说明本方有调节血脂代谢的功能,提示脑通滴鼻剂组方能防止动脉硬化化的进一步发展,阻止血栓形成。郑永亮等^[27]将 60 例头痛患者随机分为治疗组和对照组,

分别用脑清喷鼻微乳和 0.9% 氯化钠溶液进行喷鼻治疗 1 次,观察脑清喷鼻微乳对头痛患者止痛的临床疗效及不良反应。结果显示,两组治疗前后头痛平均积分差异均有统计学意义,治疗组优于对照组;两组治疗后头痛缓解程度分层分布比较,治疗组优于对照组。说明脑清喷鼻微乳和 0.9% 氯化钠溶液喷鼻对缓解头痛都有疗效,但脑清喷鼻微乳疗效更佳。

有学者统计,近年来经鼻给药治疗中枢神经系统疾病代表性的常用方剂有 85 首,中药 334 味次^[28]。中药用药具有以下特点:①解表药与活血化瘀药多为治疗各种脑部疾病方剂中的君药。②在解表药中,细辛和白芷是最为常用的中药单味药;在活血化瘀药中,川芎是使用频率最高的中药单味药。③除真正在方剂中起治疗作用的药物外,还用了大量的开窍药,其中冰片最为常用,麝香次之。④在治疗头痛、偏头痛方面,使用开窍药的概率甚至超过了具有治疗作用的解表药与活血化瘀药。这一特点与中医常用醒脑开窍药“引药上行”治疗中枢神经系统疾病的治则一致。

3 结语

鼻腔特殊的解剖结构使得鼻腔给药成为脑内递药的一条途径。鼻腔给药后,药物可以通过直接通路和间接通路很快到达脑部,且药物效率、浓度远高于其他给药方式,中药在治疗中枢神经系统疾病,如阿尔茨海默病、脑卒中、脑肿瘤、颅脑损伤、抑郁症、焦虑症、运动神经元疾病方面具有独特的优势。中药鼻腔给药有通窍启闭、宣畅气机、透表通里的功效,在治疗脑部疾患中,比其他给药途径具有更多的优势,生物利用度高,并且方便、无创,是治疗中枢神经系统疾病特别是脑部疾病的一种很有潜力的给药途径。

参考文献

- [1] 金露薇,魏元锋,高缘. 中药化学成分透血脑屏障机制及促透方法研究进展 [J]. 中草药,2013,44(15):2183-2186.
- [2] Krishan M, Gudelsky GA, Desai PB, et al. Manipulation of olfactory tight junctions using papaverine to enhance intranasal delivery of gemcitabine to the brain [J]. Drug Deliv, 2014, 21(8):816. doi:10.3109/10717544.2013.840017. Epub 2013 Oct 14.
- [3] Gizurason S. Anatomical and histological factors affecting intranasal drug and vaccine delivery [J]. Curr Drug Deliv, 2012, 9(6):566-582.

- [4] 刘凤云. 鼻腔给药系统的研究进展 [J]. 黑龙江医药, 2005, 18(4): 284-285.
- [5] 许伟. 脑靶向鼻腔给药的研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2012, 29(7): 575-578.
- [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] Illum L. Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system [J]. Eur J Pharm Sci, 2000, 11(1): 118.
- [9] 刘海宏, 李宏斌, 褚丽云. 鼻腔给药靶向于中枢神经系统作用的分析 [J]. 邯郸医学高等专科学校学报, 2004, 17(6): 525-527.
- [10] Tayebati SK, Nwankwo IE, Amenta F. Intranasal drug delivery to the central nervous system: present status and future outlook [J]. Curr Pharm Des, 2013, 19(3): 510-526.
- [11] Mistry A, Stolnik S, Illum L. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs [J]. Int J Pharm, 2009, 379(1): 146-157.
- [12] 石森林, 吴瑾瑾, 葛卫红, 等. 冰片对灯盏花素鼻腔给药在大鼠体内药动学的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2010, 34(2): 148.
- [13] 吴云娟, 朱晓艺, 沙先谊, 等. 三七总皂苷鼻腔给药的药代动力学与药效学 [J]. 药学学报, 2005, 40(4): 377.
- [14] 蔡铮, 侯世祥, 宋相容, 等. 天麻素离子敏感鼻用原位凝胶体外释药研究 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(7): 760.
- [15] 晏亦林, 叶勇, 周莉玲. 磷酸川芎嗪大鼠鼻腔给药靶向脑部的药动学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2009, 20(6): 548.
- [16] 孙寒静, 黄天来, 亦穗卿, 等. 芎冰喷雾剂脑内药物动力学研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(3): 177-179.
- [17] 赖宝林. 芎冰微乳鼻腔给药的脑靶向性及脑局部 PK-PD 结合模型研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [18] 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.
- [19] 石森林, 徐莲英, 葛卫红, 等. 灯盏花素鼻腔给药脑内靶向性评价 [C]. 石家庄: 2008 中国药学会学术年会暨第八届中国药师周会议, 2008.
- [20] Guo J, Pan W, Qian D, et al. Analgesic activity of Da-ChuanXiongFang after intranasal administration and its potential active components in vivo [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(2): 649-654.
- [21] 温然, 陈晓兰, 李慧云, 等. 小鼠经鼻腔给药醒脑静微乳和 mPEG2000-PLA 修饰醒脑静微乳后体内栀子苷的动力学比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1111-1114.
- [22] 陆洋. 醒脑静有效成分鼻腔吸收及脑靶向性的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.
- [23] 郭伟魁, 张海燕, 宋伟, 等. 中药经鼻腔给药研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(20): 288-292.
- [24] 李爱民. 通脑鼻剂治疗缺血性中风的临床研究 [J]. 医学信息(中旬刊), 2010, 5(4): 838-839.
- [25] 耿立梅, 成立. 搐鼻散治疗偏头痛临床研究 [J]. 山东中医杂志, 2003, 22(12): 719-720.
- [26] 张沁园, 寇全春. 脑通滴鼻液治疗缺血中风临床研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(1): 39-41.
- [27] 郑永亮, 祝维峰. 脑清喷鼻微乳对头痛患者止痛效果临床观察 [J]. 新中医, 2012, 44(3): 39-40.
- [28] 郭晓娟, 李嘉泳, 林楚迎, 等. 中药鼻腔给药治疗脑部疾病的用药探析 [J]. 广东药学院学报, 2011, 27(2): 211-213.

On Brain-Targeting of Intranasal Administration With TCM Herbs

LIU Jianchun¹, YANG Wanfang¹, JI Xinyan¹, YANG Rong¹, LI Yanyan¹, LI Yanhua², LI Junlian¹, XIAO Baoguo², FENG Qianjin¹, MA Cungen^{1, 2}

(1. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Shanxi Province 030024; 2. Datong University)

ABSTRACT The anatomical structures and physiological functions of nasal cavity determine that nasal cavity is a direct and indirect passage of drug into the brain. The intranasal administration with TCM herbs has fast absorption and good efficacy with brain-targeting. The bioavailability of active ingredients in the brain can be enhanced with selection of dosage form, drug combination and application of carrier.

Keywords intranasal administration; brain-targeting; administration approach

(收稿日期: 2013-11-13; 修回日期: 2014-01-31)

编辑: 黄 健