维普资讯 http://www.cqvip.com

经元、抵抗损伤并在缺血后促进损伤神经元修复的作用。MCAO缺血2 h,缺血中心的神经元首先死亡形成梗死灶,周围形成"缺血半暗带",半暗带内的神经元如不及时挽救也将逐渐死亡。另外,缺血后远离梗死灶的区域,存在迟发性神经元坏死现象。许多研究证实BDNF能保护半影区神经元,并能抑制迟发性神经元坏死。BDNF还可以减小梗死体积。能够对抗缺血损伤的CA2区BDNF免疫阳性神经细胞数目最多,而对缺血损伤敏感的CA1区很难检测到BDNF免疫阳性神经细胞的存在,提示BDNF具有对抗脑缺血损伤的作用。缺血后立即侧脑室灌注BDNF,脑梗死总体积可以减小33%,皮层梗死体积减小37%。脑缺血时,BDNF与其受体结合,产生相应的效应分子对缺血神经元起保护作用。急性脑缺血时,谷氨酸浓度增高至少持续24 h,从而使大量Ca^{2+}进入细胞内,破坏了细胞内外的离子平稳,从而引发一系列的变化,导致缺血中心的坏死和半暗带神经元的迟发性死亡。BDNF还可通过诱导钙结合蛋白的表达而稳定细胞内Ca^{2+}浓度。脑缺血急性期凋亡细胞主要出现在半暗带,而脑缺血的迟发性神经元死亡主要是细胞凋亡。研究认为caspase家族是凋亡的执行者。BDNF能通过阻止caspase-3的活性而抑制细胞凋亡[6]。BDNF还可增加超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶等的含量,使自由基积累减少,减轻自由基损伤。另外,BDNF抑制脑缺血后一氧化氮合酶的表达,胶质细胞的活性和吞噬细胞的浸润,也减少了自由基的生成,蛋白激酶细胞对神经的兴奋性有调节作用,增强膜离子通道及ATP酶活性,增强突触效能,脑缺血后蛋白激酶C(PKC)活性短暂升高而后又很快下降。PKC的快速失活是脑缺血的特征。BDNF可以增强PKC的活性而实现脑缺血神经保护。体外实验中预先给予PKC抑制剂处理,BDNF不显示神经保护作用,表明BDNF的神经保护作用部分是通过逆转PKC活性的丧失来实现的。BDNF还能促进内皮细胞的分裂与分化,刺激神经血管的生成,最终促进神经功能的恢复。

BDNF作为一种多效能的神经营养因子,从多个机制方面对缺血性脑损伤具有对抗作用,并能促进神经元功能的修复。因此,应用BDNF治疗缺血性脑损伤具有广阔的应用前景。一是外源性给予BDNF,但侧脑室给药难免造成脑实质的损伤,静脉给药,BDNF作为一种蛋白质,又难以通过血脑屏障,近期仍处于研究阶段;另一方面是激活内源性BDNF,但确切的信号传导机制尚不十分清楚,还需大量的深入的系统的研究。

[参考文献]

[1] Kokaia Z, Zhao Q, Kakaia M, et al. Regulation of brain-derived neurotrophic factor gene expression after transient middle cerebral artery occlusion with and without brain damage[J]. Exp Neurol, 1995,136(1):73-88.

[2] Arai S, Kinouchi H, Akabane A, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and the receptor trk B mRNA following middle cerebral artery occlusion in rat[J]. Neurosci Lett, 1996,211(1):57-60.

[3] Ferrer I, Ballabriga J, Marti E. et al. BDNF up-regulates TrkB protein and prevents the death of CA1 neurons following transient forebrain ischemia[J]. Brain Pathol, 1998,8(2):253-261.

[4] Du J, Feng L, Yang F, et al. Activity-and Ca^{2+}-dependent modulation of surface expression of brain-derived neurotrophic factor receptors in hippocampal neurons[J]. J Cell Biol, 2000,150(6):1423-1434.

[5] Heaton MB, Madorsky I, Paiva M, et al. Influence of ethanol on neonatal cerebellum of BDNF gene-deleted animals: analyses of effects on Purkinje cells, apoptosis-related proteins, and endogenous antioxidants[J]. J Neurobiol, 2002,51(2):160-176.

[6] Han BH, D'Costa A, Back SA, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2000,7(1):38-53.

(编辑:余汇洋)

鼻粘膜给药研究进展

Progression on intranasal administration

潘广新,林桂渺,何静春,潘永宁,田原僮 (解放军空军总医院泌尿外科,北京 100036)

[关键词] 鼻粘膜; 给药;研究进展
[中图分类号] R765.25 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2005)04-0270-02

近年来,通过鼻粘膜给药的研究日益受到关注。鼻粘膜给药避免了药物的首过效应,鼻粘膜面积大,血管丰富,用药方便,吸收快,损伤小,易于被患者接受。目前,已有十几种鼻腔给药制剂应用于临床,尚有许多种类正处于研制或临床阶段,有关文献报道不断增多,现总结如下。

1 避孕药类通过鼻粘膜给药

Bawarshi等研究表明:通过鼻粘膜途径给予类固醇激素,如孕激素,17β-E2等,其生物利用度大大高于口服给药[1,2];有关炔诺酮激素的研究也体现了鼻粘膜给药的优越性[3];睾酮鼻粘膜给药的生物利用度与静脉给药途径相当[4]。此外,Aliasgar研究了左炔诺孕酮鼻粘膜给药的避孕效果[5]。该实验采用粘膜粘附因子,增加鼻粘膜给药的生物利用度,使用粘附多聚体、壳聚糖和聚羰乙烯延缓药物的清除。他还比较了左炔诺孕酮口服给药和鼻粘膜给药的半衰期,发现后者的半衰期显著增加,维持有效血浆浓度时间长,且不会引起较高的初始血浆浓度,减少副作用,降低给药频率与剂量,避孕效果好,具有很高的临床价值。

2 阿片类药物鼻粘膜给药

阿片类药是常用的镇痛药物之一,通常口服20~30 min后缓解疼痛,1 h后止疼效果达到高峰,经鼻给予阿片类药已被证明是一种高效的给药方式,且副作用小。2002年,Hilary[6]用

[收稿日期] 2005-01-21 [修回日期] 2005-04-28

维普资讯 http://www.cqvip.com

壳聚糖来合成吗啡，首次检测了鼻粘膜给予吗啡壳聚糖的耐受性和有效性。在健康志愿者当中，吗啡壳聚糖平均生物利用度为56%，达到最高血药浓度的峰时为15 min，半衰期为3 h；2003年，Dermot[7]等对鼻粘膜给予葡萄糖酸盐治疗癌性疼痛进行研究，在14位受试者中，平均起效时间为2 min，显效时间为9min；2004年，Baniel[8]等报道了克他命经鼻粘膜给药治疗癌性疼痛的有效性。

3 经鼻粘膜给药进脑

血脑屏障阻碍多种药物进入脑内，不利于脑内疾病的治疗。鼻粘膜给药利用鼻腔与颅腔在解剖生理上的独特联系，使得药物可能经鼻粘膜通过血脑屏障，可方便、有效地治疗脑内疾病。Chou等[9]对4种化学结构相似的局麻药进行研究，发现鼻腔给药与同等剂量静脉给药结果相似。Gozes等[10]发现血管活性肠肽的脂溶性类似物经脑室注射和鼻腔给药后，能预防和改善因胆碱能神经阻滞引起的损伤，对Alzheimer症大鼠模型有很好的神经保护作用。但在没有吸收促进剂的情况下，蛋白及多肽类药物的鼻腔吸收效果不好，需要使用酶抑制剂，进行化学结构修饰和设计前体药物，应用大分子载体等方法均能促进肽类及蛋白质药物的鼻粘膜吸收。Toshiyuki等[11]通过研究D4T和它的酯类前药经大鼠鼻腔给药后的吸收与转运，认为CSF中D4T及其前药的高浓度与药物从鼻腔向CSF的直接转运关系密切，肯定了鼻腔给药的重要价值。近来有报道经鼻粘膜给予胰岛素样生长因子(IGF-1)可有效治疗大脑局部缺血性损害，IGF-1可以被优先传送入脑，可减少全身不良反应。

4 鼻粘膜给药疫苗

有研究表明[12]：鼻粘膜免疫既能诱发粘膜免疫反应，又能诱发系统免疫反应，鼻粘膜给药可能是最有效的接种途径。能通过鼻粘膜途径给予的抗原多种多样，可以是整个细胞(病毒，细菌)、表面蛋白、合成多肽及DNA等。但多数抗原都需要一定的佐剂，以促进其在鼻粘膜的吸收。Weiner[13]发现通过鼻粘膜给予淀粉样β肽类物质可减少Azheimer疾病模型小鼠脑内的淀粉样物质。近年来，研究者研制了活的减毒冷适应病毒疫苗，通过鼻粘膜给予，作为灭活疫苗外的另一种选择，如流感病毒减毒疫苗。此外，研究者们还在动物模型中证实了通过鼻粘膜给予疫苗，预防鼠疫、破伤风、白喉的有效性和可能性[14]。

5 胰岛素鼻粘膜给药

早在1935年，Major就证实胰岛素能在鼻腔中被吸收，但未能达到有效的生物利用度（<1%）。Robert等以月桂醇类衍生物为吸收促进剂，制成胰岛素气雾剂，并以1I U/kg剂量给予8个禁食病人，结果发现，给药后15 min即吸收入血，45 min后血糖下降50%并能维持2 h。William等以牛磺二褐霉酸钠为吸收促进剂，比较了胰岛素滴鼻液、液体喷雾剂及粉末气雾剂相对于同剂量静脉给药的生物利用度，分别为15.7%、37.4%和37.8%，他认为粉末气雾剂是最佳剂型，其达峰时间为5～15 min，维持疗效90 min，且粉末的固体状态有利于胰岛素的化学稳定性。

6 IL-2鼻粘膜给药抗肿瘤

鼻内给予IL-2，可激活免疫系统，抑制植入肿瘤的生长，预防肾细胞癌、乳腺癌和卵巢癌的转移。有研究表明：IL-2和60 nm阳离子的超分子生物合成粒子(KY/ IL-2)鼻内给药时，低剂量(104 IU)或超低剂量(103 IU)就能使诱导的肿瘤完全消退，并且保护局部不再受到肿瘤的侵袭。

7 其它的鼻粘膜给药

此外，还有许多其他中西药鼻粘膜给药剂型处于实验或临床研究阶段，如醋酸曲实奈德鼻喷剂、富马酸酮替芬鼻用喷雾剂、氢溴酸右美沙芬滴鼻剂等等。

[参考文献]

[1] Bawarshi RN, Hussain AA, Crooks PA. Nasal absorption and metabolism of progesterone and 17β-estradiol in the rat[J]. Drug Metab Dispos, 1989, 17(3): 248－254.

[2] Bawarshi RN, Hussain AA, Crooks PA. Nasal absorption of 17α-ethinyloestradiol in the rat[J]. J Pharm Pharmacol, 1989, 41(3): 214－215.

[3] Kumar TC, Shah RS, Chitlange SM, et al. Effects of intranasal administration of norethisterone on folliculogenesis, cervical mucus, vaginal cytology, endometrialmorphology and reproductive-endocrine profile in women[J]. Contraception, 1991, 44(3): 245－267.

[4] Hussain AA, Kimura R, Huang CH. Nasal absorption of testosterone in rats[J]. J Pharm Sci, 1984, 73(9): 1300－1301.

[5] Shahiwala A, Misra A. Nasal delivery of levonorgestrel for contraception: an experimental study in rats[J]. Fertil Steril, 2004, 81(1): 893－898.

[6] Pavis H, Wilcock A, Edgecombe J, et al. Pilot study of nasal morphine-chitosan for the relief of breakthrough pain in patients with cancer[J]. J Pain Symptom Manage, 2002, 24(6): 598－602.

[7] Fitzgibbon D, Morgan D, Dockter D, et al. Initial pharmacokinetic, safety and efficacy evaluation of nasal morphine gluconate for breakthrough pain in cancer patients[J]. Pain, 2003, 106(3): 309－315.

[8] Carr DB, Goudas LC, Denman WT, et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study[J]. Pain, 2004, 108(1－2): 17－27.

[9] Chou KJ, Donovan MD. The distribution of local anesthetics into the CSF following intranasal administration[J]. Int J Pharm, 1998, 168(2): 137.

[10] Gozes I, Bardea A, Reshef A, et al. Neuroprotective strategy for Alzheimer disease: intranasal administration of a fatty neuropeptide[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(1): 427－432.

[11] Yajima T, Juni K, Saneyoshi M, et al. Direct transport of 2',3'-didehydro-3'-deoxythymidine (D4T) and its ester derivatives to the cerebrospinal fluid via the nasal mucous membrane in rats[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(3): 272－277.

[12] Renauld G, Mielcarek N, Cornette J, et al. Induction of mucosal immune response against a heterologous antigen fused to filamentous hemagglutinin after intranasal immunization with recombinant Bordetella pertussis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93(15): 7944－7949.

[13] Weiner HL, Lemere CA, Maron R, et al. Nasal administration of amyloid-beta peptide decreases cerebral amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2000, 48(4): 567－579.

[14] Alpar HO, Eyles JE, Williamson ED, et al. Intranasal vaccination against plague, tetanus and diphtheria[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 51(1－3): 173－201.

(编辑：文 灿)