

# 物理技术促进药物经皮吸收的研究进展<sup>Δ</sup>

彭炳新\*, 林华庆#, 帅方舟, 黄乾峰(广东药科大学药学院/广东省药物新剂型重点实验室, 广州 510006)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)31-4456-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.31.35

**摘要** 目的:为加强经皮给药制剂的开发与应用提供参考。方法:以“微针”“驻极体”“离子导入”“经皮给药系统”“促渗”“Microneedle”“Electret”“Inotophoresis”“Transdermal drug delivery system”等为关键词,组合查询2001年1月—2017年2月在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对促进药物经皮吸收的物理技术的研究进行综述。结果与结论:共检索到相关文献584篇,其中有效文献65篇。常用的单一物理技术促渗方法有微针、驻极体、离子、超声、电致孔、激光、磁场导入、热穿孔。其中,微针经皮给药适用于大分子药物(如皮肤渗透率较低的多肽、蛋白质和疫苗等);微针的针体长度、形状以及硬度、针壁厚度、载药量、滞留时间和体内降解问题是今后重点的研究对象。驻极体对离子型药物和非离子型药物都有良好的透皮促渗作用,但对离子型药物效果更佳;国内对于驻极体促渗的实验研究少,目前其临床应用无相关报道。离子导入、电致孔促渗在中药中的运用较热门,适用于电离性能较好的小分子药物(如胰岛素),但依赖带电装置及能量的特点导致推广受限。离子导入适用于慢性疾病如癌症和糖尿病的治疗;今后研究重点在于明确导入体内发挥作用的主要成分及其作用机制。超声导入主要适用于水溶性好的药物(如多肽和蛋白质);加强系统的安全性研究以及空化作用的机制研究,改善装置设计缺陷是今后研究的重点。利用激光破坏皮肤的屏障作用促进药物经皮吸收,在医药领域应用前景良好。目前磁场导入与热穿孔技术促渗的国内外相关文献报道较少,今后的重点是加强这两者的机制、优化装置性能研究以及解决安全性问题。两种或多种物理技术的联用尽管能大大提高药物经皮透过率,但制作的复杂性和高成本是亟需突破的难题。

**关键词** 经皮给药系统;经皮吸收;物理技术;促渗;联合

经皮给药系统(Transdermal drug delivery system, TDDS)指药物经皮肤吸收进入人体血液循环并达到有效血药浓度,发挥疾病治疗或预防作用的控释药物系统<sup>[1]</sup>。TDDS具有避免胃肠道副作用、避免肝首关效应、提高患者依从性、可随时中断给药、适用于大分子药物给药等优点<sup>[2]</sup>。近年来,随着新材料、新设备与新技术的不断发展,通过化学促渗方法和物理技术促进药物经皮吸收受到人们越来越多的关注。与物理技术促渗比较,化学促渗剂用量不当易产生毒副作用、刺激性大,甚至引起光毒性和粉刺等问题;而物理技术促渗的应用扩大了TDDS候选药物的范围,特别是蛋白质类和肽类药物。笔者以“微针”“驻极体”“离子导入”“经皮给药系统”“促渗”“Microneedle”“Electret”“Inotophoresis”“Transdermal drug delivery system”等为关键词,组合查询2001年1月—2017年2月在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献584篇,其中有效文献65篇。现对促进药物经皮吸收物理技术的研究进行综述,以期为加强经皮给药制剂的开发与应用提供参考。

## 1 微针技术

### 1.1 微针的概念及促渗机制

微针是运用微电子机械工艺技术制作,以硅或二氧化

化硅、聚合物、金属等作为材料制备的微米级针状结构。微针促渗是将由数十至数百枚空心或实心微针组成的透皮贴片贴于皮肤,穿透角质层屏障并在表皮层制造出微小通道,药物通过微小通道进入体循环,可促进药物经皮渗透到特定的部位<sup>[3-4]</sup>。

### 1.2 微针促渗在TDDS中的实验研究

杨冰等<sup>[5]</sup>采用改良Franz扩散池法,以大鼠腹皮为体外模型,考察微针对阿魏酸透皮给药的影响规律。结果,与阿魏酸单独作用比较,微针预处理皮肤后显著增加了阿魏酸单位面积的累积透过量,并提高了其经皮渗透速率。杨峰<sup>[6]</sup>采用酶联免疫吸附法测定微针处理离体皮肤后Franz扩散池接收液与离体皮肤中鸡清白蛋白抗原的含量,结果表明微针处理可有效增加皮肤透过量 and 减少皮肤滞留量。邱玉琴等<sup>[7]</sup>开发了蒿甲醚可溶解微针透皮贴片,当微针刺入猪皮后蒿甲醚的渗透速率在6~8 h达到最高,8 h后逐渐下降;大鼠体内药动学实验表明,蒿甲醚可溶解微针透皮贴片透皮给药的生物利用度与肌肉注射相近,但前者给药后血药浓度更平稳。

### 1.3 微针促渗在TDDS中的临床应用

近年来,微针在疫苗接种、蛋白质和多肽给药、局部麻醉等领域均有应用。微针在胰岛素给药和局部麻醉中的研究已进入临床试验阶段,在疫苗接种和蛋白质给药方面已有上市产品。

美国惠普公司根据喷墨打印机原理发明了一种无痛注射贴片,该贴片针头加微芯片的设计为实现定时定量注射提供了可能,对患有糖尿病、心脏病及激素失调

<sup>Δ</sup> 基金项目:广州市重点实验室专项项目(No.2014SY000005)

\* 硕士研究生。研究方向:药物新剂型的研究与开发。电话:020-39352512。E-mail:gdpubx@163.com

# 通信作者:教授。研究方向:缓控释制剂和中药新剂型研究与开发。电话:020-39352518。E-mail:huaqing\_@163.net

等疾病的患者尤为适用,便于同时服用多种药物的患者定时定量接受注射治疗<sup>[9]</sup>。美国 Zosano 制药公司开发了一种甲状旁腺激素(1-34)涂层的微针贴剂系统,已经进入 II 期临床试验。Daddona PE 等<sup>[9]</sup>用该微针贴剂治疗骨质疏松症疗效显著。Damme PV 等<sup>[10]</sup>使用微针给志愿者经皮注射低剂量流感疫苗时发现,微针注射 3  $\mu\text{g}$  和 6  $\mu\text{g}$  流感疫苗的志愿者皮肤局部反应的发生率高于肌肉注射 15  $\mu\text{g}$  流感疫苗的志愿者,但 3 组间差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );与肌肉注射比较,微针接种的 2 组患者疼痛感更轻微。Han TY 等<sup>[11]</sup>分别用不同长度的微针处理受试者的面部,测定经皮失水量并观察角质层水合作用和皮肤红斑现象。结果表明,微针孔能在应用微针 72 h 内完全闭合,且不会刺激皮肤。

#### 1.4 微针促渗在 TDDS 中的优缺点及今后研究重点

微针促渗技术具有注射给药和透皮给药的双重优势,携带方便,给药时在很大程度上能减轻患者用药的痛苦,患者可自行给药。然而微针的应用需解决以下问题:(1)针体长度和形状以及硬度、穿刺速度和深度、针壁厚度的影响;(2)如何提高微针的载药量、避免载药微针被皮肤蹭掉、保持制备微针过程中药物的稳定性;(3)微针能否滞留在皮肤中以及滞留时间的长短;(4)非体内降解的微针发生断裂应如何处理;(5)空心微针是否会发生堵塞等问题<sup>[12]</sup>。

### 2 驻极体促渗技术

#### 2.1 驻极体的概念及促渗机制

驻极体是一类能长期储存空间电荷和(或)偶极电荷的功能电介质材料<sup>[13]</sup>。驻极体属于利用产生的电流向皮肤施加能量,从而改变皮肤脂质双层分子结构的物理经皮给药技术,对离子型药物和非离子型药物都具有良好的透皮促渗作用,尤其对促离子型药物的经皮吸收效果为佳<sup>[14]</sup>。驻极体有两个主要促渗机制:(1)持续稳定的静电场作用于皮肤,形成大量暂时可逆的可渗透的新孔道;(2)驻极体与皮肤之间的电位差产生的微电流可促进离子性药物的经皮转运和渗透<sup>[15]</sup>。

#### 2.2 驻极体促渗在 TDDS 中的实验研究

驻极体已作为促渗源应用于水杨酸、利多卡因、美洛昔康、环孢菌素和胰岛素等药物的透皮给药研究<sup>[16]</sup>。马琳<sup>[17]</sup>采用改良 Franz 扩散池法,检测 SD 大鼠经皮给药后环孢菌素扩散到接受池中的浓度。24 h 后,+2 000、-1 000 V 驻极体作用的环孢菌素经皮促渗组的累积透皮量分别是环孢菌素溶液单独渗透大鼠皮肤对照组的 1.50 倍和 1.48 倍。王美玲<sup>[18]</sup>考察驻极体对胰岛素透过糖尿病大鼠皮肤的影响,结果在 36 h 后,-1 500、-1 000、-500 V 驻极体作用后的胰岛素溶液对糖尿病大鼠皮肤的累积透皮量分别是经正常皮肤累积透皮量的 4.00、3.86、3.54 倍,且表面电位绝对值越高,促渗作用越强。王春晓等<sup>[19]</sup>考察不同极性和不同表面电位的驻极体对 5-氟尿嘧啶(5-FU)经离体大鼠皮肤的渗透规律,与未经驻

极体作用的对照组进行比较,-1 000、-1 500 V 驻极体分别作用 36 h 后,透过大鼠皮肤 5-FU 的累积透皮量分别是对照组的 1.50 倍( $P<0.05$ )和 2.54 倍( $P<0.05$ )。

#### 2.3 驻极体促渗在 TDDS 中的临床应用

驻极体制备简单、使用方便且安全无毒,可用于全身性治疗和局部治疗。然而驻极体促渗主要面临有驻极体经皮系统的剂型选择,以及皮肤表面湿度对驻极体电荷储存能力造成影响而降低促渗效果等问题<sup>[15]</sup>。

#### 2.4 驻极体促渗在 TDDS 中的优缺点及今后研究重点

驻极体经皮促渗技术是唯一不需要附加额外装置且促渗效果优异的物理促渗技术,具有起效快、作用持久、使用方便、透皮给药贴剂的制备工艺简单等优点。国内对于驻极体促渗的实验研究少,主要来自第二军医大学基础医学部,目前其临床应用无相关报道。

### 3 离子导入技术

#### 3.1 离子导入技术的概念及促渗机制

离子导入技术是利用低强度直流电场促进药物离子、带电胶体微粒等穿过组织屏障进入体内,从而治疗疾病的一项安全、简便、非侵入性的给药技术<sup>[20]</sup>。离子导入促进药物透皮吸收的主要机制为电场力、电渗流和电流诱导的作用,电学、药物、化学促渗剂、贮液溶液的组成、皮肤、离子导入仪等因素均可影响药物离子导入的效果<sup>[21]</sup>。

#### 3.2 离子导入促渗在 TDDS 中的实验研究

韦敏燕等<sup>[22]</sup>采用 Valia-Chien 扩散池法,比较青霉素钠经离子导入大鼠皮肤与被动扩散的透皮速率。结果表明,离子导入和被动扩散的透皮速率分别为 241.02、31.91  $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}/\text{h}$ ,离子导入青霉素钠的透皮速率是被动扩散的 8 倍。王双侠等<sup>[23]</sup>考察了离子导入法、化学促渗剂氮酮以及离子导入-氮酮并用技术对鲑降钙素经皮渗透的促渗作用时发现,离子导入-氮酮并用技术的促渗作用显著高于单独使用离子导入、氮酮的促渗作用。杜丽娜等<sup>[24]</sup>研究离子导入对 5-羧基荧光素(5-CF)在皮肤中分布的影响时发现,未施加离子导入时,5-CF 仅在角质层中分布;施加离子导入 8 h 后,角质层细胞通透性增加,5-CF 在皮肤各层均有分布。

#### 3.3 离子导入促渗在 TDDS 中的临床应用

美国 BirchPoint 公司研究开发的一次性离子导入贴片已在美国和欧洲市场上销售,用作躯体康复治疗,如肌腱炎和滑囊炎<sup>[25]</sup>。郝静等<sup>[26]</sup>将对照组玻璃体体积血患者给予血栓通注射液及血栓通胶囊治疗,观察组患者在对照组治疗的基础上加用丹参注射液电离子导入治疗。结果,观察组患者的治愈率和总有效率分别为 75% 和 95%,均高于对照组患者的 59% 和 77% ( $P<0.05$ )。陈浩雄等<sup>[27]</sup>将单膝骨性关节炎患者分为治疗组和对照组,治疗组以牛膝醇提物离子导入治疗,对照组以直流电常规治疗。结果,两组患者治疗后的疼痛视觉模拟评分、骨关节炎指数与治疗前比较均有下降( $P<0.05$ ),但治

疗组方案能更有效地减轻疼痛和改善关节活动功能。

### 3.4 离子导入促渗在TDDS中的优缺点及今后研究重点

经皮离子导入促渗是一种安全、简便、非侵入性的给药技术,适用于慢性疾病治疗,如癌症和糖尿病,同时对皮肤癌、银屑病、静脉曲张性溃疡、瘢痕瘤等用常规疗法难以治愈的皮肤疾病有效。其主要挑战是设计出易于使用、能维持药物的物理和化学稳定性且成本较低的导入系统。

中药离子导入疗法既能发挥中药多成分、多靶点、多效应的优势,又能起到祛除病邪、恢复抗病能力的作用,最大限度地提高药物浓度,促进药物经皮吸收。中药离子导入疗法已广泛用于各种疾病及症状,疗效较好,但临床上也存在以下问题:(1)中药的成分、用量及浓度大多是经验用药,有效成分难以确定;(2)产生药效的中药离子成分无法精确地测出,成分较复杂、渗透效果差;(3)不同的疾病所需设定的温度及电流强度没有相同的标准<sup>[21,28]</sup>。今后研究重点在于明确导入体内发挥作用的主要成分及其作用机制。

## 4 超声导入技术

### 4.1 超声导入的概念及促渗机制

超声导入是在超声波作用下促进药物分子透皮的给药技术,常用高频超声导入和低频超声导入。超声促渗机制是由点致孔技术、超声空化技术和离子导入技术结合,提高皮肤和组织对药物的通透性,在物理能量的作用下,使药物到达机体病变组织及器官,形成局部浓集和浸润,并促使药物由细胞外到细胞内之间的转运,最终发挥药效<sup>[29]</sup>。

### 4.2 超声导入促渗在TDDS中的实验研究

Brucks R等考察超声波对布洛芬透皮影响时发现,30 min时药物透过量即达到峰值;Hehn B等研究超声波对单层表皮细胞的作用时发现,经超声波处理后荧光素钠在几分钟内即通过单层表皮<sup>[30]</sup>。姜晓宏<sup>[31]</sup>观察超声波导入复方酮康唑霜治疗面部痤疮疗效时发现,利用超声波将复方酮康唑霜导入治疗,可明显增强药物的透皮吸收、减轻炎症反应、缩短治疗时间。华飞等<sup>[32]</sup>将2型糖尿病患者随机分组,分别采用经皮超声导入甘精胰岛素和皮下注射甘精胰岛素控制血糖,结果表明甘精胰岛素采用经皮超声导入和皮下注射对空腹及餐后血糖的控制差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 4.3 超声导入促渗在TDDS中的临床应用

王尧等<sup>[33]</sup>指出,胰岛素超声导入具有较好的降糖效果,与皮下注射比较,能达到相似的日平均血糖水平、血糖波动幅度以及生物利用度,其对内源性胰岛功能的影响差异无统计学意义( $P>0.05$ )。孙芳等<sup>[34]</sup>以肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者为对照组,治疗组在对照组治疗的基础上在术后给予扶正抑瘤方超声导入治疗。结果,治疗组患者与对照组患者临床总改善率分别为86.67%和58.33%( $P<0.05$ )。万荣等<sup>[35]</sup>利用超声治

疗仪将异烟肼和阿米卡星混合液经皮导入肿大淋巴结结核病灶内,使局部达到较高血药浓度,其治疗效果明显好于单纯的抗结核治疗或联合局部注射以及外科手术切除等传统治疗方法( $P<0.05$ )。

### 4.4 超声导入促渗在TDDS中的优缺点及今后研究重点

低频超声经皮促渗给药因其无创性、安全性等优势已广泛应用于临床,包括止痛及抗炎药、局麻药、抗生素、抗肿瘤药、胰岛素和皮质醇等<sup>[36]</sup>。虽然目前超声基因治疗的应用范围多限于皮肤遗传性疾病,但以血糖监测为代表内科领域则有希望在近期内取得突破。加强系统的安全性研究以及空化作用的机制研究、改善装置设计缺陷是今后重要的研究方向<sup>[37]</sup>。

## 5 电致孔技术

### 5.1 电致孔技术的概念及促渗机制

电致孔技术是指在瞬间高电压脉冲电流作用下,皮肤角质层脂质分子的定向排列发生改变,使脂质双分子层的无序结构增加形成短暂、可逆的亲水性孔道,从而提高细胞及组织膜渗透性的一种方法<sup>[38]</sup>。在瞬时高压脉冲电流作用下,皮肤脂质分子排列顺序发生无序改变后,形成微米级的亲水性孔道,使药物易于经皮吸收<sup>[39]</sup>。在低、中电压脉冲条件下,药物通过毛囊、汗腺孔道途径透过皮肤;在高电压脉冲条件下,电致孔主要利用亲水性传输孔道促进药物经皮转运。此外,电泳和扩散作用也是电致孔条件下促进药物经皮渗透的主要原因<sup>[40]</sup>。

### 5.2 电致孔促渗在TDDS中的实验研究

程昊<sup>[41]</sup>对比电致孔前后小鼠皮肤的共聚焦显微镜图片发现,小鼠皮肤细胞在电致孔前结构清晰可辨、排列有序;电致孔后细胞层次出现一定程度的混乱,小鼠皮肤出现电致孔前没有出现的孔道,使得苦参碱的透过量大大提高。史雪红等<sup>[42]</sup>利用一种新型可产生瞬态高压脉冲、使皮肤发生电穿孔的药物促渗器,使用不同参数的脉冲将穿心莲提取物作用于家兔和小白鼠的离体皮肤上,结果这种脉冲可使穿心莲提取物的经皮累积渗透量大于被动扩散。

### 5.3 电致孔促渗在TDDS中的临床应用

陈新等<sup>[43]</sup>采用正清风痛宁注射液电致孔经皮导入治疗痛风性关节炎患者作为治疗组,并与对照组A(生理盐水电致孔透皮给药)、对照组B(口服秋水仙碱)进行疗效比较。结果,治疗组和对照组A、B的总有效率分别为90.00%、66.67%、93.33%,治疗组疗效显著高于对照组A( $P<0.05$ );不良反应发生率分别为3.33%、0、43.34%,治疗组不良反应发生率显著低于对照组B( $P<0.05$ )。王芳<sup>[44]</sup>指出应用正清风痛宁注射液膝关电致孔透皮给药能较好地缓解类风湿关节炎患者膝关节症状及改善患者生活质量。梁粤等<sup>[45]</sup>将98例椎动脉型颈椎病患者随机分为盐酸青藤碱透药组、盐水透药组和对照组。盐酸青藤碱透药组在常规口服西药治疗的基础上给予颈夹脊穴盐酸青藤碱电致孔透皮给药治疗,盐水

透药组在常规口服西药治疗的基础上给予颈夹脊穴生理盐水电致孔透皮给药治疗,对照组给予口服氟桂利嗪治疗,3组疗程均为10 d。结果,盐酸青藤碱透药组、盐水透药组和对照组总有效率分别为93.5%、77.4%、61.3%,盐酸青藤碱透药组有效率明显高于盐水透药组和对照组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),盐水透药组有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。

#### 5.4 电致孔促渗在TDDS中的优缺点及今后研究重点

电致孔促渗技术采用脉冲方式给药,有利于实现生物大分子药物的程序化给药;对于采用被动扩散动力和离子导入法无法实现透皮给药的药物,具有巨大的潜力。电致孔技术面临的挑战:(1)安全性问题。会引起皮肤红肿、发热、灼伤等热效应和神经刺激、孔道不可逆等非热效应。(2)起效时间。起效时间慢和达到稳态速率时间长是制约临床应用的重要因素。(3)药物经皮渗透通量。电致孔技术促进药物经皮吸收的渗透通量只比被动扩散提高1~2个数量级,经皮吸收的渗透通量需要大幅度的提高<sup>[46]</sup>。

### 6 激光技术

#### 6.1 激光技术的概念及其促渗机制

激光技术是利用激光冲击靶物质形成的光机械波对皮肤造成的冲击,产生的能量融蚀或者剥蚀角质层,改变机体组织的分子排列,形成密集的孔道,从而促进大分子药物透皮吸收的一种物理促渗技术。激光促进药物经皮吸收的可能机制为:(1)激光诱导的光机械波可影响细胞信号传导而发挥作用;(2)角质蛋白吸收某些激光能量后被消融,形成细胞内通道<sup>[47-48]</sup>。

#### 6.2 激光技术促渗在TDDS中的实验研究

姜红浩<sup>[48]</sup>采用经典扩散法观察水溶性荧光抗体(四甲基异硫氰酸罗丹明-羊抗小鼠免疫球蛋白G)透过点阵激光处理皮肤的体外透皮效应时发现,铒-钇铝石榴石(Er-YAG)点阵激光能帮助150 kDa的抗体大分子实现安全、有效、可控的透皮给药。石露<sup>[49]</sup>利用激光冲击波能量转换装置研究激光冲击波导致组胺溶液透皮的过程,总结出两个透皮机制:(1)激光冲击波的冲击挤压作用可导致药物瞬间透皮运输;(2)冲击波使皮肤表面产生暂时性渗透通道,维持药物透皮运输。Hsiao CY等<sup>[50]</sup>利用二氧化碳点阵激光预处理猪皮以促进两种维生素C衍生物的经皮吸收时发现,L-抗坏血酸2-磷酸盐倍半镁盐和L-抗坏血酸-2-磷酸镁的皮肤透过量分别是被动扩散皮肤透过量的8~13倍、20~22倍。

#### 6.3 激光技术促渗在TDDS中的临床应用

罗瑶佳等<sup>[51]</sup>在受试者的前臂给予Er-YAG点阵激光处理并外用复方利多卡因乳膏作为试验组,外用复方利多卡因乳膏作为对照组,外用润肤露作为空白对照组。结果3组的区域疼痛评分分别为 $2.84 \pm 0.66$ 、 $3.91 \pm 0.79$ 、 $4.59 \pm 0.87$ ,激光加表面麻醉药的区域疼痛评分显著小于另外两个区域的评分( $P<0.05$ )。吴红巾<sup>[52]</sup>考察

点阵激光处理后外用抗真菌药治疗的甲真菌病患者临床疗效,发现病甲改善速度加快,优于单独外用抗真菌药者,且基本无不良反应。另外,在3个疗程的点阵激光联合外用哈西奈德溶液的治疗后,大部分白癜风患者的原色素减退斑颜色变淡,部分患者的白斑范围缩小,并可见白斑内出现散在正常皮肤色。

#### 6.4 激光技术促渗在TDDS中的优缺点及今后研究重点

利用点阵激光促进药物经皮吸收的方法也引人注目,该方法具有提高药物生物利用度、缩短治疗时间等优势。临床应用包括光动力治疗、深在性血管瘤、膨胀纹、局部麻醉、难治性瘢痕疙瘩、肥厚性皮炎、脱发等<sup>[53]</sup>。

### 7 磁场导入与热穿孔技术

磁场导入促渗是一种应用磁场提高药物经皮渗透率的物理技术。Murthy SN利用透磁物质苯甲酸对大鼠腹部皮肤进行给药时发现,在磁场促进反磁性物质透皮的作用下,苯甲酸透过皮肤的量与场强呈正相关<sup>[54]</sup>。Alexander A等<sup>[55]</sup>报道,在静磁场的作用下,可以提高苯甲酸、硫酸沙丁胺醇和硫酸特布他林的经皮渗透率。

热穿孔技术是采用脉冲加热法在角质层中形成亲水性通道以增加皮肤渗透性的一种技术<sup>[56]</sup>。热穿孔技术以电作为经皮系统的媒介,需要将电能转换成热能,对皮肤活性组织和神经末端不产生损伤,主要应用于多肽,与微针技术均适用于小分子药物和大分子药物。Lee JW等<sup>[57]</sup>研制出一种微型热穿孔仪,该热穿孔仪能改善皮肤通透性,加热时间能控制在微秒级从而保护皮肤的深层组织。使用该热穿孔技术,将牛血清蛋白和磺酰罗丹明B的渗透量均提高了至少1 000倍。美国Altea公司开发的PassPort贴片包含了一组电热丝和药物储库,通脉冲电流后,电热丝产生的微少热量只能透过角质层几微米,使皮肤的角质层融化而不会损伤活性组织和神经末端<sup>[58]</sup>。

目前磁场导入与热穿孔技术促渗的国内外相关文献报道较少,今后的重点是加强这两种促渗技术的机制、优化装置性能研究以及解决安全性问题。

### 8 促渗方法的协同作用

为进一步提高促渗效率,研究人员采用两种或多种物理促渗技术协同的方式促进药物的经皮转运,不仅能降低促渗剂或促渗方法的用量或强度,而且可大大提高用药的安全性和有效性。

#### 8.1 联合促渗在TDDS中的实验研究

离子导入与电致孔两种促透方法分别具有不同特点,离子导入主要作用于药物,利用皮肤已存在的通道促渗;而电致孔则主要作用于皮肤,在角质层中诱导新的孔道促渗;当两者联合使用时,具有协同促渗的效果<sup>[59]</sup>。

滕海峰等<sup>[60]</sup>以大鼠的离体皮肤为模型,与单独使用离子导入技术、电致孔技术进行比较时发现,电致孔-离子导入技术联用能显著提高胰岛素体外经皮给药的渗透速率。Yan K等<sup>[61]</sup>以荧光素异硫氰酸盐-右旋糖酐为

模型药物,先用微针刺入皮肤角质层,再用微针-电致孔处理皮肤。用微针处理后的异硫氰酸荧光素皮肤渗透量为 $0.20\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,是未处理皮肤的7倍;传统的电致孔处理后皮肤渗透量为 $0.61\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,是未处理皮肤的20倍;微针-电致孔处理后皮肤渗透量为 $4.17\ \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,是未处理皮肤的140倍。Chen B等<sup>[62]</sup>将微针技术结合超声导入技术对钙黄绿素和牛血清白蛋白进行经皮给药,结果微针技术与低频超声联合使用后药物累积透过量比单独使用低频超声给药或微技术给药更高。

## 8.2 联合促渗在TDDS中的临床应用

孙铭徽<sup>[63]</sup>对联合治疗组白癜风患者进行了 $\text{CO}_2$ 点阵激光后得宝松超声导入治疗,同时口服复方甘草酸苷及外用他克莫司软膏,总显效率为66.7%,总有效率为84.8%;单纯药物组仅口服复方甘草酸苷及外用他克莫司软膏,总显效率为40.0%,总有效率为60.0%;两组间总显效率、总有效率比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。黄俊生等<sup>[64]</sup>探讨阿片类药物联合超声药物离子导入治疗癌痛对晚期癌症患者生存的影响时发现,阿片类药物联合超声药物离子导入治疗的总有效率为90.0%,高于单独使用阿片类药物的70.0% ( $P < 0.05$ )。余海等<sup>[65]</sup>应用中药离子导入联合激光技术治疗急性玻璃体后脱离,结果玻璃体积血完全吸收所用时间明显短于仅应用激光封孔治疗,治疗后视力也优于仅应用激光封孔治疗。

## 8.3 联合促渗的优缺点及今后研究重点

多项研究表明,联合促渗显著高于单独使用离子导入、电致孔技术等促渗作用,两种或多种技术的联用能结合不同途径给药的优势进一步提高药物经皮吸收率。将联合促渗技术应用到经皮给药新途径,在基础理论和技术方面是可行的,但由于促渗方法的安全性、患者的耐受性,其能否最终成为具有临床应用价值的经皮给药方法,需要开展进一步的研究。

## 9 结语

应用各种物理技术促进药物经皮吸收,可突破一般经皮药物透皮吸收率低的局限性,提高药物经皮透过率。这些物理技术各有优缺点和适用性,对于不同的理化性质药物,促渗效果也有差别。虽然两种或多种物理技术的联用能大大提高药物经皮透过率,但制作的复杂性和高成本是亟需突破的难题。

## 参考文献

[1] 毕建云,刘善新,苏酩.辣椒碱经皮给药的研究进展[J].中国药房,2013,24(43):4115-4118.  
[2] 杜丽娜,金义光.经皮给药系统研究进展[J].国际药学研究杂志,2013,40(4):379-385.  
[3] 张朵朵,吴艳丽,鞠大宏,等.微针在经皮给药领域中的应用研究进展[J].中华中医药杂志,2014,29(8):2559-2562.  
[4] 韩晓,王东凯,王玉.微针透皮给药系统的研究进展[J].中国药剂学杂志,2008,6(5):296-300.

[5] 杨冰,杜守颖,白洁,等.阿魏酸的微针透皮给药研究[J].中国中药杂志,2014,39(24):4773-4777.  
[6] 杨峰.基于微针给药主动靶向APCs的脂质体经皮疫苗递送系统研究[D].上海:第二军医大学,2013.  
[7] 邱玉琴,李春,张锁慧,等.蒿甲醚可溶解微针透皮贴片的制备和评价[J].今日药学,2016,26(8):532-537.  
[8] 张仲源,谷照敏,宋丽.世界上先进的透皮药物和技术管窥[J].中医外治杂志,2011,20(3):51-52.  
[9] Daddona PE, Matriano JA, Mandema J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-coated microneedle patch system: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis[J]. *Pharm Res*, 2011, 28(1): 159-165.  
[10] Damme PV, Oosterhuis-Kafeja F, Wielen MVD, et al. Safety and efficacy of a novel microneedle device for dose sparing intradermal influenza vaccination in healthy adults[J]. *Vaccine*, 2009, 27(3): 454-459.  
[11] Han TY, Park KY, Ahn JY, et al. Facial skin barrier function recovery after microneedle transdermal delivery treatment[J]. *Dermatol Surg*, 2012, 38(11): 1816-1822.  
[12] 陈磊,桂双英.微针在经皮给药系统的应用研究[J].安徽医药,2014,18(3):407-411.  
[13] 肖永恒,江键,李国栋,等.驻极体美洛昔康贴剂对大鼠血液和肝脏组织中药物浓度的影响[J].河北大学学报(自然科学版),2010,30(5):560-563.  
[14] Merino V, Micó-Albiñana T, Nacher A, et al. Enhancement of nortriptyline penetration through human epidermis: influence of chemical enhancers and iontophoresis [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2008, 60(4): 415-420.  
[15] 王冬.驻极体透皮贴剂的电荷储存稳定性及其药物经皮转运机制研究[D].上海:第二军医大学,2010.  
[16] 王春晓,徐立丽,梁媛媛,等.化学促渗剂与负极性驻极体促进5-氟尿嘧啶体外透过大鼠增生性瘢痕和背部皮肤的比较[J].第二军医大学学报,2016,37(9):1165-1170.  
[17] 马琳.驻极体和化学促渗剂对环孢菌素A的体外促渗研究[D].上海:第二军医大学,2011.  
[18] 王美玲.驻极体促进胰岛素经皮吸收及其机制的研究[D].上海:第二军医大学,2015.  
[19] 王春晓,郭鑫,徐立丽,等.驻极体促进5-氟尿嘧啶体外经皮渗透[J].高电压技术,2016,42(5):1463-1469.  
[20] 张志勇,孙延斌,杨金永.经皮离子导入技术给药的研究进展[J].牡丹江医学院学报,2016,37(4):119-122.  
[21] 张晓.罗替戈汀离子导入经皮给药系统的研究[D].北京:北京化工大学,2009.  
[22] 韦敏燕,吴传斌,徐月红,等.青霉素钠离子导入经皮吸收的研究[J].中国医药工业杂志,2010,41(7):518-521.  
[23] 王双侠,魏雅冬,戴明.离子导入对降钙素经皮促渗作用的研究[J].价值工程,2011,30(3):290.  
[24] 杜丽娜,左靖,刘博铭,等.离子导入对非甾体抗炎药的透皮吸收促进作用及其机制[C]//2013年中国药学会暨第十三届中国药师周论文集.北京:中国药学会,2013:13-25.

- [25] 颜耀东.缓释控释制剂的设计与开发[M].北京:中国医药科技出版社,2006:440.
- [26] 郝静,崔广伟.丹参注射液电离子导入治疗玻璃体积血的疗效观察[J].国际眼科杂志,2013,13(11):2281-2283.
- [27] 陈浩雄,徐宁达,何斌斌,等.牛膝醇提物离子导入治疗膝骨关节炎(肝肾亏虚)的临床观察[J].中医临床研究,2014,6(15):87-89.
- [28] 薄文,张锋利,李平,等.中药离子导入的治疗进展[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(22):150-152.
- [29] 周钰.超声电导经皮透入微米中药的镇痛机理和应用基础研究[D].广州:南方医科大学,2011.
- [30] 贾伟,高文远.药物控释新剂型[M].北京:化学工业出版社,2005:150.
- [31] 姜晓宏.超声波加复方酮康唑霜导入治疗痤疮64例[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(4):140.
- [32] 华飞,万静波,唐瑛,等.甘精胰岛素经皮超声导入与皮下注射的疗效比较[J].中国糖尿病杂志,2011,19(10):752-754.
- [33] 王尧,黄欢,孙子林.胰岛素超声导入与皮下注射的临床疗效比较[J].中国糖尿病杂志,2011,19(6):409-412.
- [34] 孙芳,郑秋惠,王淑萍,等.扶正抑瘤方超声导入辅助治疗原发性肝癌的临床分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(1):181-185.
- [35] 万荣,李明武,朱惠琼,等.抗结核药物超声导入治疗淋巴结结核的临床观察[J].云南医药,2016,37(6):649-651.
- [36] 王礼宁,郭杨,郑苏阳,等.超声药物促透作用机制及应用的研究进展[J].实用医学杂志,2016,32(13):2238-2240.
- [37] 孔杰,温见燕,张建彬,等.低频超声经皮给药治疗进展[J].中华医学超声杂志:电子版,2016,13(1):8-12.
- [38] Dujardin N, Staes E, Kalia Y, *et al.* In vivo assessment of skin electroporation using square wave pulses[J]. *J Control Release*, 2002, 79(1/2/3):219-227.
- [39] 陈芳,王浩,侯惠民.电致孔技术在透皮给药中的应用[J].中国医药工业杂志,2004,35(3):174-179.
- [40] 韩腾飞.盐酸青藤碱醇质体制备及在电致孔条件下的经皮释药规律研究[D].西安:西北大学,2013.
- [41] 程昊.电致孔条件下苦参经皮给药的研究[D].西安:西北大学,2010.
- [42] 史雪红,杨秀忠,黄松涛,等.基于MARX发生器的电穿孔经皮给药仪的设计[J].医疗卫生装备,2012,33(6):18-20.
- [43] 陈新,毛兵,车德亚,等.正清风痛宁注射液电致孔透皮给药治疗痛风性关节炎临床观察[J].中国中医急症,2014,23(4):706-708.
- [44] 王芳.正清风痛宁注射液电致孔透皮给药治疗类风湿关节炎膝关节病变的研究[D].济南:山东中医药大学,2015.
- [45] 梁粤,皮敏,黄少瑾.颈夹脊穴盐酸青藤碱电致孔透皮给药治疗椎动脉型颈椎病的临床观察[J].中医药导报,2015,21(3):17-20.
- [46] 包家立.经皮给药电穿孔技术研究进展[J].中国药学杂志,2008,43(12):881-886.
- [47] 刘斌,王红,韩俊泉,等.中药经皮给药及透皮吸收研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2012,18(6):641-643.
- [48] 姜红浩.点阵Er:YAG激光介导安全可控的抗体透皮研究[D].武汉:华中科技大学,2014.
- [49] 石露.薄片式激光冲击波转换装置的皮试效能实验研究[D].南京:南京理工大学,2014.
- [50] Hsiao CY, Sung HC, Hu S, *et al.* Fractional CO<sub>2</sub> laser pre-treatment facilitates transdermal delivery of two vitamin C derivatives[J]. *Molecules*, 2016, 21(11):1547.
- [51] 罗瑶佳,吴严,高兴华,等.点阵Er:YAG激光辅助外用麻醉药物传输的临床观察[J].中国美容医学杂志,2011,20(2):264-265.
- [52] 吴红巾.点阵CO<sub>2</sub>激光治疗痤疮萎缩性瘢痕疗效的定量评价及其介导透皮递送相关动物实验与临床观察[D].南京:南京医科大学,2016.
- [53] 曹玉婷,孙立.点阵激光辅助药物传输的研究进展[J].中国激光医学杂志,2017,26(1):30-33.
- [54] 韩璐,胡晋红,朱全刚.经皮给药系统促透方法研究的新进展[J].中国新药杂志,2007,16(4):274-278.
- [55] Alexander A, Dwivedi S, Ajazuddin, *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery[J]. *J Control Release*, 2012, 164(1):26-40.
- [56] 黎月桃.三七乳膏的制备及体外透皮特性的研究[D].广州:南方医科大学,2014.
- [57] Lee JW, Gadiraju P, Park JH, *et al.* Microsecond thermal ablation of skin for transdermal drug delivery[J]. *J Control Release*, 2011, 154(1):58-68.
- [58] 李婵娟,肖学成,黄雪靖,等.经皮吸收制剂研究进展[J].企业技术开发,2009,28(12):24-25.
- [59] 张超,韩丽,张定堃,等.经皮给药系统促透方法及其联用研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(7):231-235.
- [60] 滕海峰,李津明,王双霞,等.电致孔-离子导入技术对胰岛素经皮给药促透作用的研究[J].黑龙江医药,2011,24(5):705-709.
- [61] Yan K, Todo H, Sugibayashi K. Transdermal drug delivery by in-skin electroporation using a microneedle array[J]. *Int J Pharm*, 2010, 397(1/2):77-83.
- [62] Chen B, Wei J, Iliescu C. Sonophoretic enhanced microneedles array (SEMA)-improving the efficiency of transdermal drug delivery[J]. *Sens Actuat B Chem*, 2010, 145(1):54-60.
- [63] 孙铭徽.CO<sub>2</sub>点阵激光联合得宝松超声导入治疗白癜风临床疗效观察[D].长春:吉林大学,2014.
- [64] 黄俊生,苏文智,莫港英.阿片类药物联合超声药物离子导入治疗癌痛对晚期癌症患者生存的影响[J].中国当代医药,2015,22(11):58-60.
- [65] 余海,李慧丽.中药离子导入联合激光治疗急性玻璃体后脱离的临床观察[J].中国中医急症,2016,25(10):1965-1967.

(收稿日期:2017-01-19 修回日期:2017-05-12)

(编辑:余庆华)