

# 经皮给药系统的促透皮吸收研究概况\*

丁彬彬 刘桂颖 朱振刚

(天津中医药大学第一附属医院呼吸科,天津 300193)

**摘要:**经皮给药系统以其无首过效应、效果好、不良作用小等优点,显示出广阔的发展前景。在经皮给药制剂中多加入促进剂可以提高药物穿透速度和透过量。文章对经皮给药系统促透皮吸收方法及中药促透剂的促渗机制及优缺点进行概述,总结了常用的促透技术包括离子导入法、电穿孔、超声波、微针、激光、局部低压、热促透等物理方法,氮酮、脂肪酸、丙二醇等化学方法,还包括纳米颗粒、脂质体、微球、微乳等生化方法,此外,还包括含有薄荷醇、挥发油等中药促透剂,为经皮给药系统相关研究提供参考。

**关键词:**经皮给药系统;促透皮吸收;综述

doi:10.3969/j.issn.1672-2779.2025.05.048

文章编号:1672-2779(2025)-05-0149-03

## Study on Drug Percutaneous Delivery System and Transdermal Absorption Promotion

DING Binbin, LIU Guiying, ZHU Zhen'gang

(Department of Respiratory, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

**Abstract:** Percutaneous drug delivery system shows a broad development prospect for its advantages such as no first pass effect, good effect and small side effects. More promoters are added to the drug penetration rate and volume. This paper promoted the transdermal absorption percutaneous delivery system overview, commonly used penetration technology including ion import method, electroporation, ultrasonic, microneedle, laser, physical methods such as local low pressure, heat penetration, nitrogen ketone, fatty acids, propylene glycol, nanoparticles, liposome, microspheres, microemulsion, and contains menthol, volatile oil Chinese medicine permeability, through permeability mechanism and advantages and disadvantages, provided reference for transdermal delivery system related research.

**Keywords:** transdermal drug delivery system; transdermal absorption promotion; review

药物经皮给药是一种方便快捷的无创给药途径,可以避免药物吸收过程的首过效应,降低个体间及个体内差异,可以较长时间发挥并保持最大药效以及治疗作用,还可以随时中断给药和改善患者依从性。但在皮肤角质层等的限制下,大分子及肽类存在透皮传递的局限,故各种促透剂型被研发,本文综述促透剂的各种剂型及优缺点。

促透剂提高药物穿透速度和透过量的机制可概括为破坏角质层结构,增加角质细胞间脂质的流动性;溶解皮肤脂质或使皮肤蛋白质变性,增加药物在角质层的扩散性和皮肤中的溶解度;促进角质层的水合作用;与药物形成脂溶性较大、易于透皮的离子对;充当药物助溶剂,提高药物在角质层的热力学活性,从而增加皮肤中药物的溶解度<sup>[1]</sup>。

### 1 物理方法

物理方法多用于蛋白质、肽类和生物大分子药物的透皮吸收。最常用的皮下注射即为破坏皮肤屏障给药,但是皮肤穿孔会带来创伤和疼痛,导致患者顺应性降低,更多新的物理促透方法被研发,主要包括离子导入法、电穿

孔、超声波、微针、激光、局部低压、热促透等方法。

离子导入法是利用低强度的电流对带电微电极分子进行转移,药物经过电极定位被导入皮肤或黏膜,进入局部组织和血液循环,该过程中小分子和药物释放得到控制,进而实现无创经皮给药。其利用电场来改善药物通过皮肤的传输,离子电泳与应用电流成正比,主要优点是能控制药物的传输量,但有可能刺激皮肤或引起荨麻疹出现,现多被用于在人体中传递阿片类、多巴胺激动剂、止吐剂、类固醇和肽<sup>[2]</sup>。

电穿孔是使用电动脉冲在短时间内作用于皮肤单层磷脂膜,造成其暂时性结构改变,形成水合孔,便于药物透过。脉冲的时间短暂,传递主要是通过长期存在的孔隙进行被动扩散。相比之下,离子导入对短时间处理的皮肤结构的影响可以忽略不计,该过程可快速改变角质层电阻,刺激下游神经和运动神经元,引发剂量调节效应,引起局部疼痛和肌肉收缩。电穿孔具有安全性高、引起的免疫反应强烈等特点,在关节炎颈椎病的治疗中应用广泛。研究<sup>[3]</sup>显示,通过电致孔透皮技术注射青藤碱注射液,可以迅速改善老年膝骨性关节炎的关节疼痛、僵硬症状。

超声波法是超声产生频率大于20 kHz的纵向压力波,诱导皮肤表面出现空泡,超声会使溶液中气泡集中,局

\* 基金项目:天津市卫生和计划生育委员会中医中西医结合科研课题【No. 2015098】;天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金科研课题【No. 201301】

部压力梯度会使气泡爆裂,进而导致可以穿透角质层的液体喷射,皮肤表面这种短暂的空化效应会在物理层面破坏皮肤,促使渗透剂及药物的渗透。在应用过程中,超声波的频率、强度和作用时间会影响药物导入效果<sup>[4]</sup>。

微针长度短,约几百微米,能够突破角质层刺入皮肤,在皮肤中产生微米大小的孔,根据形态常见的有几种:空心型微针类似普通皮下注射针,长度短,可以将置于针管的药物避开角质层直接送达表皮或真皮层中。固体微针通过创建微通道增加皮肤渗透性,在通道上应用载药贴片,被动扩散传递药物,微通道在脱针后立即关闭,避免有毒物质的渗透或者致病微生物的感染<sup>[5]</sup>。涂层型微针的原理是利用电流体动力学制备含有药物的分散体微针涂层,可以制备成纳米和微米级的药物涂层。聚合物可溶解型微针由多糖或其他聚合物制备而成,此微针进入皮肤后可溶解,有些药物活性成分的释放还可以由红外线外部触发,进而达到按需经皮给药的目的<sup>[6]</sup>。水凝胶微针是干燥状态下坚硬微针穿透角质层屏障,刺入时迅速吸收皮肤间质液,形成超膨胀状态速率控制膜,聚合物网状结构扩张,药物扩散通道打开,药物从水凝胶中释放进入循环系统,利用亲水性聚合物从玻璃态转变为水凝态,实现透皮给药。其适用于高效、低剂量的药物和疫苗的给药。近年来,精确制造微针和贴片的高难度,严重阻碍了其商业化和临床应用。应用3D打印技术制备透皮给药材料以及利用不同的配方策略制造复杂生物微针,也为新型给药系统提供潜在的应用前景<sup>[7]</sup>。

激光辅助释放药物通过控制单位面积的激光脉冲持续时间和波长造成数以百计的微孔,通过精确控制烧灼皮肤的深度,控制透皮药物的剂量和传递,被认为是适合大分子治疗的理想方法<sup>[8]</sup>。适用于亲水大分子化合物、球蛋白抗体以及DNA和RNA分子的传递<sup>[9]</sup>。

局部低气压会加快表皮水分流失并降低角质层含水量,使皮肤变薄,引起的皮肤拉伸会导致皮肤脂质双层结构的紊乱和皮肤冠状体的破裂,增加了脂质流动性,进而增加经皮渗透,促进药物进入。持续局部低气压可显著增加局部皮肤血流,随着真皮血管的扩张和皮肤表面的位移,增加的血流会提高局部应用药物的全身吸收<sup>[10]</sup>。

热促药物渗透技术也是较为成熟的物理技术,在皮肤可耐受的温度下局部加热药物,提高药物的生物利用度,增加皮肤的电导率,提高药物经皮渗透率,如利用铁颗粒在膜面上发生氧化反应而产生热量的早期热促透技术——铁氧化放热法;还可以通过将角质层脂质空间结构转化为无结构域,协同诱导脂质角蛋白在疏水性和亲水性状态下产生一定流动性,进而促进药物渗透,如微波加热技术;或者通过局部微秒热脉冲直接加热皮肤,选择性去除角质层从而产生微通道,让药物进入皮肤深层,从而增加药物在皮肤屏障的渗透性的热消融技术,这类技术对角质层破坏位置精准,以最大程度降低

对皮肤周围及深层组织的伤害<sup>[11]</sup>。

## 2 化学方法

化学方法的主要目的是降低或削弱角质层的屏障性质,从而加强药物的渗透能力。其作用机制大抵为改变角质层表面的脂质双分子层结构,形成水溶液通道,如氮酮、脂肪酸、丙二醇等;或与角质蛋白相互作用,打开致密的蛋白结构,使皮肤具有渗透性,促进药物吸收,包括各种溶剂、脂肪酸或表面活性剂;或可以提高药物在基质或皮肤中的溶解度,改变药物的热力学性质,促进透皮吸收,如乙醇等。但同时化学方法因其本身特性也存在一些局限性,在应用过程中需要综合验证和考虑,如化学促渗剂对不同药物的促渗效果不一定相同,具有不可预测性;对于不同物种皮肤的促透效果也有较大差异,同时,同时应用中常需与共溶剂丙二醇或乙醇联用<sup>[12]</sup>。

## 3 生化方法

生化的方法是利用载体把有效药物运载到深层皮肤,包括细胞内传递肽类对RNA的基因等靶向传递。这些载体一般都具有较好的组织相容性、细胞亲和性和皮肤保湿性,对皮肤无刺激,使药物缓慢释放,使疗效延长,常见载体包括纳米颗粒、脂质体、微球、微乳等<sup>[13,14]</sup>。各种载体经过研究者的不断研究和改良,更好地促进了药物的吸收。

Ali A A等<sup>[15]</sup>设计的地夫可特的超弹性纳米囊泡凝胶用于局部给药,能够增强药物的生物利用度和抗炎功效;其利用最优配比设计法在纳米囊泡中加入了Span-60、Tween-85和胆酸钠等边缘活化剂,能够增强纳米囊泡变形能力,提高体外和离体释放度以促进渗透。

脂质体是一种由脂质双分子层形成的球形囊泡,因生物相容性良好、无毒性、缓控释效果好而被广泛用作药物载体,但也有稳定性易受外界环境影响的不足。将脂质体分散在高分子凝胶基质中制成脂质体凝胶给药系统,可增加局部药物浓度、减少不良作用、改善药效、提高稳定性<sup>[16]</sup>。

微乳是由水相、油相、表面活性剂和助表面活性剂按比例自发形成的透明或半透明低黏度热力学稳定的溶液体系。通过提高皮肤内外药物的浓度差、增强角质层分子层流动性等特性提高药物经皮的通透性,同时微乳也能以完整结构经毛囊通过皮肤。为进一步增加药物生物利用度、提高稳定性、延长作用时间,可将微乳进一步设计成微乳凝胶,即在微乳体系基础上将载药微乳液加入凝胶基质中以形成透明、均质、稳定的凝胶网络结构,微乳液分散在网络结构中,从而形成一种新型透皮给药系统<sup>[17]</sup>。

## 4 中药促透皮吸收剂

研究发现许多中药本身就具有良好的促渗作用,且多具有活血化瘀和芳香开窍等特点。

冰片:是龙脑和异龙脑的混合消旋体,有芳香开窍、消炎止痛的功效。体外实验结果<sup>[18]</sup>显示,冰片可

以通过疏松角质层脂质排列,促进水通道形成,进而促进亲水性氟尿嘧啶的经皮渗透。

**薄荷醇类:**经过蒸馏,从中药薄荷中提取的薄荷醇和薄荷油等单萜类化合物,是作用最强的中药渗透促进剂。实验<sup>[19]</sup>证明,薄荷醇对亲水性药物透皮促透效果更佳,主要通过影响角质层脂质,通过促进膜扩张,打开极性通道,对角质层分子结构造成影响,进而影响皮肤屏障作用。

**挥发油:**又称精油,是一类具有挥发性,可以随水蒸气蒸馏出来的油状液体,多数由数十种到数百种化合物组成,大部分具有香气,作为促透剂,具有时滞短、促透效果好、毒性低等优点。现代研究表明大多数中药都含有挥发油成分。阮世发等<sup>[20]</sup>研究白芥子挥发油能促进四氢帕马丁、细辛脂素、盐酸麻黄碱、黄芩苷经皮渗透吸收,可能通过细胞膜电位变化或蛋白质的可逆构型变化影响皮肤角质结构从而促进皮肤渗透。乔元等<sup>[21]</sup>研究显示当归挥发油能够增加皮肤褶皱,改变角质层结构,扩展毛囊口,增大细胞间隙,利于促进药物渗透。王秀敏等<sup>[22]</sup>研究显示丁香挥发油能显著增加参黄凝胶膏剂中大黄酸的透皮吸收,其大黄酸稳态透皮速率与渗透系数高于同浓度的氮酮和薄荷挥发油,考虑与丁香挥发油中含有大量亲脂性丁香酚,而参黄凝胶中含有大量大黄酸类亲脂成分有关。张彦等<sup>[23]</sup>研究显示密花香薷挥发油具有良好的皮肤渗透性和促透皮吸收作用。密花香薷挥发油在3%浓度的时候,黄芩苷的累积透过率最大,促透透效果明显优于氮酮。

## 5 结语

经皮给药系统可以避免肝脏首过效应、缩小用药个体差异、延长给药间隔、维持恒定的有效血药浓度,使用方便,更加适用于长期慢性病的预防和治疗<sup>[24]</sup>。随着对新型技术工艺、透皮机制研究的深入,经皮给药制剂将会越来越多地被应用于临床,逐渐发挥更大作用,也为中医外治法的研究提供新的思路。发掘适宜于中药复方以及水溶性大分子相关透皮吸收促进剂和透皮吸收促进方法、保持持续药效、增强有效成分的定时定量释放将是研制中药透皮吸收制剂亟待解决的问题。

## 参考文献

[1] REDDY Y K, MAHESWARA REDDY M D, KUMAR M A. Transdermal drug delivery system: A review[J]. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology, 2014, 2(2): 1094-1103.

[2] WANG Y, ZENG L J, SONG W T, et al. Influencing factors and drug application of iontophoresis in transdermal drug delivery: an overview of recent progress [J]. Drug Deliv Transl Res, 2022, 12(1): 15-26.

[3] 成国华, 蔡华安, 王星娜, 等. 青藤碱致孔透皮给药治疗老年膝骨性关节炎急性发作疗效及对滑膜液中炎症因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(1): 19-22.

[4] 蒋静婷, 江小好, 汤露. 超声电导经皮给药辅助治疗恶性肿瘤并发肺部感染的疗效及护理成效分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(11):

99-102.

[5] JUNG J H, JIN S G. Microneedle for transdermal drug delivery: current trends and fabrication [J]. J Pharm Investig, 2021, 51(5): 503-517.

[6] CHEN M C, LING M H, WANG K W, et al. Near-infrared light-responsive composite microneedles for on-demand transdermal drug delivery [J]. Biomacromolecules, 2015, 16(5): 1598-1607.

[7] YANG Q L, ZHONG W Z, XU L, et al. Recent progress of 3D-printed microneedles for transdermal drug delivery [J]. Int J Pharm, 2021, 593: 120106.

[8] ALEGRE-SÁNCHEZ A, JIMÉNEZ-GÓMEZ N, BOIXEDA P. Laser-assisted drug delivery [J]. Actas Dermosifiliogr, 2018, 109(10): 858-867.

[9] SZUNERITS S, BOUKHERROUB R. Heat: a highly efficient skin enhancer for transdermal drug delivery [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2018, 6: 15.

[10] INACIO R, POLAND S, CAI X J, et al. The application of local hypobaric pressure—A novel means to enhance macromolecule entry into the skin [J]. J Control Release, 2016, 226: 66-76.

[11] 吴红云, 薛瑞, 董华进, 等. 热促药物渗透技术在经皮给药系统中的应用研究进展 [J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(6): 403-408.

[12] 董王明, 江日照, 叶金翠, 等. 经皮给药制剂促透方法研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2020, 29(18): 2089-2097.

[13] UCHIDA N, YANAGI M, HAMADA H. Physical enhancement? nanocarrier? current progress in transdermal drug delivery [J]. Nanomaterials, 2021, 11(2): 335.

[14] LOPES J, FERREIRA-GONÇALVES T, FIGUEIREDO I V, et al. Proof-of-concept study of multifunctional hybrid nanoparticle system combined with NIR laser irradiation for the treatment of melanoma [J]. Biomolecules, 2021, 11(4): 511.

[15] ALI A A, HASSAN A H, EISSA E M, et al. Response surface optimization of ultra-elastic nanovesicles loaded with deflazacort tailored for transdermal delivery: accentuated bioavailability and anti-inflammatory efficacy [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 591-607.

[16] 祝造成, 栗立标. 脂质体天然高分子水凝胶给药系统的研究进展 [J]. 药学进展, 2018, 42(5): 380-387.

[17] 吴超群, 李小芳, 郑宇, 等. 微乳凝胶在中药经皮给药系统中的应用进展 [J]. 山东化工, 2019, 48(11): 38-40.

[18] 王冉, 史新元, 杨树芳, 等. 冰片对氟尿嘧啶经皮促透作用的多尺度研究 [J]. 环球中医药, 2017, 10(5): 517-522.

[19] 兰颐, 王景雁, 陶野, 等. 薄荷油与薄荷醇促进中药成分经皮吸收的对比研究 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(8): 1516-1522.

[20] 阮世发, 乡世健, 安佰超, 等. 白芥子挥发油促进冬病夏治方经皮渗透研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2018, 29(2): 155-162.

[21] 乔元, 张京, 徐媛, 等. 当归挥发油的透皮特性及其作用机制研究 [J]. 中国药师, 2017, 20(3): 421-426.

[22] 王秀敏, 封玲, 丁美红, 等. 参黄凝胶膏剂中丁香挥发油对大黄酸的经皮渗透作用 [J]. 中成药, 2019, 41(2): 245-249.

[23] 张彦, 郭增军, 张新新, 等. 密花香薷挥发油促进黄芩苷透皮吸收的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(2): 222-224.

[24] 洪佩佩, 陈秋. 微针在内分泌代谢性疾病中的应用研究进展 [J]. 中国现代医药杂志, 2020, 22(3): 97-100.

(本文责编: 贺静 本文校对: 荣毅 收稿日期: 2023-04-27)