

胰岛素超声波导入的研究进展

程超, 孙晓峰 (吉林大学第一医院超声科, 吉林 长春 130021)

[关键词] 超声促渗; 超声波导入; 胰岛素经皮给药; 综述

中图分类号: R454.3

文献标识码: B

文章编号: 1004-0412(2007)08-0963-03

超声促渗, 又称超声药物透入疗法、声透疗法, 是指利用超声波促进药物经皮或黏膜吸收。20世纪60年代, 这项技术开始广泛应用于运动医学。经过40多年的研究和应用, 超声促渗技术逐渐发展起来, 成为经皮给药的一种极具潜力的替代方式。

1 超声促渗技术的发展史

皮肤具有特殊的屏障功能, 能够有效的限制机体与外界环境的物质交换以及外源复合物的渗透。然而, 皮肤又是很多药物(如雌二醇、硝化甘油、芬太尼、胰岛素等)的主要给药途径。经皮给药方式有很多优点: 减少肝脏的降解; 血浆浓度稳定; 不会被消化道降解(如多肽类药物中的胰岛素)。

如何建立有效的经皮给药途径, 一直是经皮给药技术的研究目标。20世纪60年代, 利用超声作为物理促进剂的经皮给药技术——超声促渗技术, 开始广泛应用于运动医学。高频超声(1~3MHz)首先被研究用于经皮给药^[1](至今治疗中仍在使用高频超声), 但由于试验方法上差异, 疗效尚不能得到普遍的认同。1995年, Mitra^[2]等经动物实验证实, 利用低频超声能够促进具有生物活性的大分子渗透, 明确了频率是超声促渗的一个主要参数^[2], 并从此开始了对低频超声促渗的研究。研究发现低频超声(20~100kHz)在促进经皮治疗上更有效, Teze^[3]通过测定离体猪皮导电性来测定猪皮的渗透性, 发现低频超声(20kHz左右)比高频超声更能提高渗透性, 同时发现在特定的频率下需要高于一定的强度(即阈强度)才能显著提高渗透性。大分子物质如胰岛素和低分子肝素^[4]经皮渗透增加的更明显, 超声波并没有破坏这些药物的生物活性, 这些经皮渗透入体内的药物在体内显示了它们的生物活性, 如胰岛素的降血糖作用和低分子肝素的抗凝作用。以上研究结果表明低频超声对提高皮肤渗透性的意义, 目前, 低频超声促渗技术的研究已经开始应用于临床。

2 超声促渗的作用机制

目前认为, 超声波的热效应、机械效应、空化效应和辐射压力效应是促进皮肤渗透性增加的重要因素。

2.1 热效应: 超声在介质中传播, 能量逐渐被介质吸收而转化成热量, 频率越高, 穿透越浅, 吸收越多, 产热越高。热效应是高频超声使皮肤渗透性增加的主要影响因素^[5], 对低频超声促渗的影响不大^[6]。

2.2 空化作用: 空化就是声致气泡各种形式的活性, 在液体介质中很容易发生空化现象。一旦气泡发生内爆, 局部温度可以升高到几千摄氏度。气泡增减和气泡的寿命依赖于超声的参数(声压的幅度, 环境压力, 频率, 液体特性, 液体中溶解气体的存在)。空化现象可能在细胞和组织存在, 并对细胞和

组织造成一定影响^[7]。介质除去空气后, 超声波作用下未发现这些损害, 提示空化是主要的作用机制。理论上人体皮肤角质层存在空化现象, 因为角质层溶解了氧气和氮气, 且角质细胞间有腔隙, 空化现象在直径5 μm 的汗水和皮脂腺导管中都可能存在。空化作用对增加皮肤的渗透性具有重要的作用, 它能够引起角质层脂质双分子层的破坏, 改变角质层的结构、角质层细胞间隙增加, 形成角质细胞之间的水通路(water way), 进而使皮肤渗透性增加, 空化作用是低频超声促渗的关键机制^[8]。此外, 超声波改善皮肤渗透性的同时, 也促进药物从基质中释放, 加速药物分子的动能以促进渗透速率。

2.3 机械效应: 是超声波最基本的原发效应, 超声波的振动和产生的声压对细胞和组织有直接影响。例如, 剪切力和微声流能够破坏细胞膜。机械效应能够使细胞间隙增宽^[9], 机械效应对增加皮肤的渗透性具有一定的作用。

2.4 辐射压力: 药剂以流动的形式渗透皮肤, 超声波传播过程中产生的辐射压力, 能够促进药物穿透皮肤^[10]和血栓^[11]。

3 超声波导入的影响因素

超声波导入的影响因素主要有超声频率、脉冲开关比、超声导入时间、药物本身的理化性质、剂型因素、皮肤的屏障作用等。

3.1 频率^[12-13]: 超声波促渗, 既可以在高频范围, 其促渗效果主要是被动扩散与皮肤脂质的物理紊乱相耦合的结果; 也可以在低频范围, 其促渗主要是超声的空化作用。超声的频率越低, 穿透组织越深, 药物透入也越多, 40kHz以下低频超声可显著地增强药物经皮运输过程。因此, 近年来, 以研究低频范围内的超声促渗为主。

3.2 开关比: Asona^[14]作了不同开关比(1:2, 1:4, 1:9)的脉冲超声波导入(频率为1MHz)对吲哚美辛经皮吸收的影响, 结果开关比为1:2对药物经皮吸收的促进作用最大。

3.3 超声强度: 胰岛素的超声波经皮导入吸收量与超声强度有密切关系, 强度越高, 血糖浓度愈低; 如一组实验结果表明, 小鼠体内血糖浓度在超声强度为12.5mW/cm²时下降最大, 65mW/cm²次之, 12.5mW/cm²最小^[15]。

3.4 导入时间: 体内外研究表明, 超声导入时间亦与药物经皮吸收有一定的比例关系。Miyazaki^[16]认为导入时间增加有利于吲哚美辛的经皮吸收, 而且导入时间长短影响超声波导入的作用程度。^[16]

3.5 药物本身的理化性质: 药物分子量和极性大小直接影响其经皮吸收率。实验和理论模型均显示在1MHz的频率下超声波导入对被动扩散系数小的药物影响较大, 脂溶性较大的药物, 低频超声波导入的促渗作用较小; 同样在150kHz的超声波导入中, 对安替比林的促渗作用比硝酸异山梨酯大^[12-13]。

3.6 皮肤的屏障作用: 过去几十年的研究发现, 治疗用的超声波 (频率 $1 \sim 3\text{MHz}$; 强度 $0 \sim 2\text{W}/\text{cm}^2$) 能透过的仅是小分子药物, 对大分子药物经皮渗透几乎没有作用。这主要与皮肤的组织结构特征有关。正常皮肤的通透性非常低, 大分子量的药物很难通过皮肤。低通透性与皮肤最外层的角质层结构即角质细胞及其细胞间脂质有关。

3.7 剂型因素: 药物的剂型, 特别是一些辅加剂往往影响药物的经皮超声波导入。在扩散体系中, 大量药物粒子及其他粒子的存在, 超声波往往得不到有效传播。频率为 1MHz 的超声波对吡罗昔康水溶液的促渗作用比乳膏大^[15]。如何选择合适剂型以有利于药物经皮吸收尚需作更多的研究。

3.8 化学促渗剂与超声波导入的协同作用: 两性霉素 B 的透皮吸收研究表明, 二甲基亚砜和超声波导入联合使用对药物经皮吸收具有协同作用。^[17]

4 胰岛素经皮给药

胰岛素是治疗胰岛素依赖性糖尿病 (DDM) 及许多非胰岛素依赖性糖尿病的主要药物, 因其在胃肠道被消化酶破坏, 故临床一直采用皮下注射途径给药。这种给药方式面临着许多严重的问题: 注射部位出现炎症、硬结、过敏及耐药, 给病人带来极大的不便, 不能维持适当的胰岛素和血糖浓度导致许多的并发症^[18]。因此, 胰岛素新的给药途径的研究与开发, 一直是药剂领域的研究热点之一。

目前, 研究中的胰岛素新的给药途径包括口服给药系统、黏膜给药系统、直肠给药系统、经皮给药系统等。尽管以结肠定位技术或促渗技术与微球化技术结合为基础的口服给药系统在近几年取得了相当进展^[19-21], 但其制备工艺复杂, 质量控制困难, 使用的有机溶剂可能导致胰岛素失活, 而且不能根据血糖浓度的变化控制给药, 因而存在导致并发症的危险。黏膜给药系统, 多以鼻内或口腔喷雾剂的形式出现^[22, 23], 这类制剂多以脂质体或微囊为载体, 脂质体或微囊的聚集和粒径分布的不均一, 使得通过喷雾方式给药的精确定量非常困难。直肠内水解酶活性低, 因此直肠给药是一条可能的给药途径, 但直肠对胰岛素的吸收十分困难, 生物利用度较低^[24]。尽管通过使用化学促渗剂的方法可以略微提高药物通过直肠的渗透吸收, 但往往给病人带来痛苦。经皮给药是胰岛素一种理想的给药方式, 皮肤中的水解酶活性很低, 因而可以避免胰岛素的失活; 药物通过皮肤的渗透量可以通过多种手段进行控制。近几年来, 对于多肽激素类药物的经皮渗透进行了广泛的研究, 并针对此类药物发展了一些新的促渗方法和透皮给药的载体, 在此基础上, 胰岛素经皮给药研究取得了一定进展。

4.1 胰岛素经皮给药面临的主要问题: 胰岛素经皮给药的主要困难和问题在于: ①胰岛素相对分子质量较大, 并且容易形成聚集体, 皮肤表面的致密角质层结构, 使其难以渗入。因而要实现胰岛素的经皮渗透, 就必须改变角质层的结构, 降低角质层的阻力, 或者采用适当的透皮给药载体克服体积排阻效应。②胰岛素在经过皮肤渗透的过程中, 由于皮肤环境的诱导会发生结构的变化, 并且在皮肤中滞留。Sen 等研究胰岛素

在电致孔下经皮渗透的过程中发现, 在皮肤中积累的胰岛素超过透皮药物总量的 50%。胰岛素在皮肤中的积累将导致浓差极化, 减小胰岛素的经皮渗透量, 造成用药部位出现硬结等症状。③促渗方法的安全性和病人的耐受性需要进一步考察。尽管目前提出了很多促渗的方法, 但对这些方法的安全性还没有统一的认识和足够的证据。

4.2 突破角质层对胰岛素的屏障作用: 实现胰岛素经皮传输的方法之一是突破角质层的屏障作用。超声波导入是目前研究得比较多的一种降低角质层阻力的方法。与直流电药物离子导入相比, 其特点是: ①超声将整个药物分子透入体内, 可用药物谱较广, 不仅仅限于电离物质和水溶物质; ②药物不会被电解破坏; ③不存在极化问题, 无电刺激现象; ④促渗效果好, 可将药物的渗透量提高 $10 \sim 10^4$ 倍; ⑤在皮肤角质层形成一些传质阻力较低的区域; ⑥可以将破坏限制在角质细胞, 不对其他皮肤组织造成伤害, 减小病人用药的痛苦。Mecell 等^[25] 等的研究表明, 即使经过 24h 的低频超声, 胰岛素也不会被破坏。

5 超声促渗的局限性

5.1 超声波对皮肤有损害作用: 离体皮肤在强度为 $2 \sim 3\text{W}/\text{cm}^2$, 高频超声 ($1 \sim 3\text{MHz}$) 辐照下能发生肉眼可见的改变, 组织学研究发现角质细胞可出现多种改变如表皮剥离、水肿和真皮上层胶原纤维的降解, 而单用热处理未发现这些损害^[26]。透射电子显微镜可见胞浆内细胞器和胶原纤维的改变, 皮肤表面可见孔洞。但只要不是长期的, 这些损害是可逆的。

5.2 超声促渗只能对局部有效: Gogstetter^[27] 等采用超声波导入氢化可的松治疗顽固性皮肤结节病, 效果良好, 但结节很快又在其他部位复发, 提示超声促渗技术无全身效应, 对系统性皮肤、肌肉、骨骼疾病预后欠佳。

5.3 缺少系统的基础研究: 尽管超声促渗技术在临床虽然已广泛推广使用, 但目前对超声促渗技术的机制和在不同工作状态 (超声波频率、强度、皮肤耐受性、偶合剂的形式等) 的治疗效应还缺少系统的人体研究。

5.4 对脂溶性药物渗透性影响: 低超声波仅对亲水性药物的导入效果好, 对脂溶性药物可通过加入化学促进剂后再采用超声波导入^[28]。

6 展望

超声促渗技术可以显著的提高药物经皮吸收, 提高药物局部浓度, 是经皮给药 (如注射) 的一种极具潜力的替代方式。但超声促渗技术还有很多局限性, 需要系统的研究皮肤对超声波的耐受性和经皮渗透性, 以及超声促渗技术与化学促进剂、离子导入、电穿孔技术的协同作用^[28], 从而逐渐完善这项技术。

7 参考文献

[1] Bannmann D, Okuyama H, Stauffer P et al. Sonophoresis. The use of high-frequency ultrasound to enhance transder-

- mal drug delivery [J. Pharm Res 1992 9(4): 559
- [2] Mitragoti S B anksc hein D Langer R A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery [J. J Pharm Sci 1995 84(6): 697
- [3] Tezel A Sens A Tuchsch erer J et al Frequency dependence of sonophoresis [J. Pharm Res 2001 18(12): 1694
- [4] Mitragoti S Kost J Transdermal delivery of heparin and low molecular weight heparin using low frequency ultrasound [J. Pharm Res 2001 18(8): 1151
- [5] Merino G Kalia YN Delgado-Charro MB et al Frequency and thermal effects on the enhancement of transdermal transport by sonophoresis [J. J Control Release 2003 88(1): 85
- [6] Vesna Z Shahram V Rou W et al Ocular drug delivery using 20- kHz ultrasound [J. Ultrasound in Medicine & Biology 2002 28(6): 823
- [7] Polachik SL Chander WL Mourad et al Activation aggregation and adhesion of platelets exposed to high-intensity focused ultrasound [J. Ultrasound Med Biol 2001 27(11): 1567.
- [8] Funke AP Gunther C Muller RH et al In-vitro release and transdermal fluxes of a highly lipophilic drug and enhancers from matrix IDS [J. J Control Release 2002 82(1): 63
- [9] Franke I V Kimmel E Iger Y et al Ultrasound-induced intercellular space widening in fish epidermis [J. Ultrasound Med Biol 2000 26(3): 473
- [10] Mitragoti S Farrell J Tang H et al Determination of threshold energy dose for ultrasound-induced transdermal drug transport [J. J Control Release 2000 63(1-2): 41
- [11] Tachibana K Tachibana S The use of ultrasound for drug delivery [J. Echocardiography 2001 18(4): 323
- [12] Mitragoti S Edwards D B anksc hein D et al A mechanistic study of ultrasonically enhanced transdermal drug delivery [J. J Pharm Sci 1995 84(6): 879
- [13] Mitragoti S B anksc hein D Langer R Transdermal drug delivery by low-frequency sonophoresis [J. Pharm Res 1996 13(3): 411
- [14] Asona J Suisa F Takada M et al Effect of pulse ultrasound on the transdermal absorption of indomethacin from an ointment in rats [J. Biom Pharm Bull 1997 20(3): 288
- [15] Shozo Miyazaki Yumi Kokata Masahiko Takada Effect of ultrasound on the transdermal absorption of nonsteroidal anti-inflammatory drug from topical formulation [J. Yakuzo Gaku 1993 53(4): 277.
- [16] Shozo Miyazaki Yumi Kokata Masahiko Takada Effect of ultrasound on transdermal absorption of indomethacin— continuous mode and pulse mode [J. Yakuzo Gaku 1992 52(4): 264
- [17] Meidan V Wainstein A Irwin W Phonophoresis: a reality [J. Inter J Pharm Sci 1995 118: 129
- [18] Lee VH Changing needs in drug delivery in the era of peptides and protein drug [M]. New York Peptide and protein drug delivery Marcel Dekker 1991: 1~56
- [19] Gerardo PC Edith M Oral insulin delivery [J. Adv Drug Del Rev 1999 35: 249
- [20] Narayani R Oral delivery of insulin making needles needles [J. Trends Biomaer Artif Orans 2001 15: 12
- [21] Kazumori I Satoshi Ono Kohji Narokka et al Oral delivery of insulin by using surface coating liposomes: improvement of stability of insulin in GI tract [J. Int J Pharm 1997 157: 73
- [22] Peresweoff ML Edman P Dextran microspheres as a potential nasal drug delivery system for insulin— in vitro and in vivo properties [J. Int J Pharm 1995 124: 37.
- [23] Ilham L Fisher AN Jabbal Gill J et al Bioadhesive starch microspheres and absorption of polypeptides [J. Int J Pharm 2001 222: 109
- [24] 平其能, 主编. 现代药剂学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1998: 476~483
- [25] Mcelligott S Majone E Roy RB et al Ultrasonic transdermal insulin delivery [J. Diabetes 2001 50(Suppl 2): A429
- [26] Yamashita N Tachibana K Ogawa K et al Scanning electron microscopic evaluation of the skin surface after ultrasound exposure [J. Anat Rec 1997 247(4): 455
- [27] Gogstetter DS Goldsmith LA Treatment of cutaneous sarcoidosis using phonophoresis [J. J Am Acad Dermatol 1999 40(5 Pt 1): 767.
- [28] Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery [J. Eur J Pharm Sci 2001 14(2): 101

[收稿日期: 2007-03-22 编校: 李凯 杨宇]

本刊启事

为了解 2004 年 ~ 2006 年在我刊论文发表后的社会效益和医疗、科研工作中的重要作用, 凡在我刊刊登的论文获得省、市、部级以上的科技进步奖、科技成果奖的论文作者, 请将获奖证书复印件、论文文题、发表年(卷)及页码寄给本刊编辑部。谢谢广大作者的协助。