

• 综述 •

中西医透皮治疗冠心病的现状与展望

上海中医学院附属岳阳医院 (上海 200032) 钟 伟* 何玉辉**

透皮给药治疗系统 (Transdermal Therapeutic System, TTS) 为治疗疾病提供了科学的新型给药途径。近十几年来, 西医对TTS的研究日趋深入, 除硝酸甘油透皮给药治疗系统 (TTS-NTG) 外, 还有东莨菪碱、可乐定、雌二醇和硝酸异山梨醇等TTS。虽然古今中医医籍中没有TTS这个名词, 但中医外治法却与之十分相似。利用外用药物治疗疾病, 早在《内经》中就有记载。清代吴师机以应用膏药治疗内、外、妇、儿科疾病而著称。近年来, 中医外治法还被运用于治疗冠心病 (CHD)、心绞痛 (AG), 并已取得一定疗效。笔者通过查阅整理有关文献, 拟对中西医透皮治疗CHD做一回顾与展望。

一、透皮给药治疗系统的概况

所谓透皮给药治疗系统是指能透过皮肤屏障, 在预定时间内, 以恒定速度释放出一种或数种活性成分到血液循环中, 从而达到治疗目的的制剂⁽¹⁾。也叫透皮控释系统 (Transdermal Delivery System, TDS)。主要有四种类型: 膜控释型 (Membrane Permeation-controlled TDS)、骨架控释型 (Matrix Diffusion-controlled TDS)、微小贮库溶解控释型 (Microreservoir Dissolution-controlled TDS) 和粘合剂中分散型 (Adhesive Dispersion-types TDS)⁽²⁾。

TTS最大的优势在于可随时间释出一定量的药物从而保持稳定的血药物浓度, 使药物作用及安全度在用药间歇期不会发生巨大波动, 发挥并保持药物的最大治疗作用; 可避免胃肠道的酸碱度、蠕动力和内容物对药物吸收的影响; 可防止药物通过肝脏的首过效应, 避免药物在进入体循环前大量降解。此外还可以减少给药次数, 如每24h只需给药一次, 药物即可持续地进入体循环; 不仅可以减轻患者的痛苦和麻烦, 还可以减轻副作用, 并在出现副作用时, 可简单迅速地停止给药^(3~5)。

药物通过接触皮肤的渗透是一个复杂的溶解和分子扩散过程。药物先在介质中溶解、扩散和分配进入角质层, 然后扩散通过角质层进入表皮和真皮, 继而被皮下组织的毛细血管所吸收⁽⁶⁾。

研究药物在皮肤内的渗透动力学方法主要有体外

法、体内法及数学法。体外法是取离体皮肤在扩散池中进行药物的扩散实验, 测定一些参数: (1) 达稳态时药物通过皮肤的渗透系数; (2) 达稳态所需的时间; (3) 各种条件如介质、PH、温度对药物在皮肤内渗透系数的影响。体内法最常用的方法是用放射性同位素标记的药物, 测定体液中药物的浓度。对于某些药物可以直接观察或测定药理反应如血管收缩、血压变化来分析药物的透皮吸收情况, 但这只能用来检查制剂之间处方成份的不同对药物透皮吸收的影响, 不能求得透皮吸收的有关参数。根据皮肤的多原结构和药物的物理化学性质建立数学模型, 研究药物透皮吸收的动力学过程需借助电子计算机⁽⁶⁾。

影响药物透皮吸收的因素, 除药物的理化性质和药理性质外, 还与皮肤固有的可渗透性密切相关。角质层是药物透皮吸收的主要屏障。为了促进药物的透皮吸收, 可以采用促渗剂降低皮肤屏障功能。对促渗剂的要求是: (1) 对人体, 尤其是皮肤无药理作用; (2) 无毒无刺激性, 无致过敏作用, 同时应无令人不适的气味; (3) 作用迅速, 且可预料其作用; (4) 促进药物透皮时, 不改变药物的药理性质; (5) 在接触药物或药用辅料时无物理变化, 不影响正常剂型。常用的促渗剂有三类, 即亲脂性溶剂、表面活性剂及二室系统增强剂⁽⁷⁾。第三类是近年来令人瞩目的类型, 其中以阿佐恩 (Azone) 最为引人注目, 其透皮增强作用是二甲基亚砷的13倍⁽⁸⁾。经实验研究发现Azone能特异性地溶解和破坏生物膜类脂质, 且可使毛鳞片拓宽, 有利于药物通过毛干与毛鳞片之间的微孔隙和皮脂腺达到真皮和皮下组织⁽⁹⁾。除用以上化学方法增强透皮作用外, 还可利用物理方法, 如电泳技术及电势差等技术, 上述手段为TTS的进一步发展和应用提供了有利条件。

二、西医透皮治疗冠心病的概况

以往人们主要研究皮肤本身的渗透性, 皮肤给药主要用于治疗局部疾病, 主要的剂型是软膏剂或乳膏剂。尽管它们的最大缺点是不能预测药物的全身吸收量, 但却证明了皮肤给药的可行性和有效性。经过近10多年的研究, TTS以其可控性而广受重视并得到临床各科应用。目前国外已有各种类型的TTS-NTG, 如Transdermal-Nitro system、Nitro-Dur system

*现在第一军医大学中医系 (广州 510515)

**指导者

和Nitrodisc system等⁽²⁾。

Transdermal-Nitro systems 有5、10、20和30 cm²四种, 分别在24h内释放硝酸甘油(NTG)2.5、5.0、10.0和15.0mg。10cm²的Transdermal-Nitro System, 24h平均血浆浓度是110~160pg/ml, 而舌下含服NTG片剂, 血浆高峰浓度在2000~3000pg/ml, 而低峰浓度却低至不可测得⁽¹⁰⁾。TTS-NTG能够保持稳定的血浆药物浓度的优势, 使维持疗效和防止药物作用出现波动成为可能, 并能避免在血浆药物高峰浓度时可能出现的副作用。

关于TTS-NTG缓解AG的有效剂量尚有不同意见。Martines发现敷贴5~10mg NTG, 运动时间、做功总量及最大运动负荷均显著增加, 且剂量反应关系明确⁽¹¹⁾。但Scardi等观察含有NTG分别为10mg和20mg面积为20cm²和40cm²的TTS-NTG, 对稳定型劳累性AG患者的运动能力的影响后, 发现两者均在给药4h和24h后提高运动能力, 与安慰剂比较有统计学差异, 但两者之间无显著差别⁽¹²⁾。

目前, 国外对TTS-NTG的研究不仅限于缓解AG症状、提高运动时间、做功总量和最大运动负荷方面, 还深入到与其他药物的协同作用方面, 以及持续应用TTS-NTG产生耐药性的问题。提出间歇贴敷的方法可以避免产生耐药性^(13~15)。

国内用NTG贴片(Nitroglycerin adhesive patch, 商品名TTS护心贴片)和NTG缓释薄膜治疗CHD-AG均取得良好疗效^(16, 17)。尤乃桢等观察在不同部位敷贴TTS护心贴片与疗效的关系后, 认为贴在皮肤不同部位疗效无显著差异。

TTS-NTG最主要的副作用是典型的硝酸盐性头痛, 减量或撤除贴片后, 症状消失^(12, 16, 17)。

三、中医透皮治疗冠心病的概况

中医外治法历史悠久, 广泛用于疮疡科、骨伤科、内科、妇科及儿科, 直至今日各型膏药仍广受医生及患者的欢迎, 具有方便、有效、副作用小的优点。与西医透皮疗法极为相似。

中医外治法的理论依据主要是经络学说。因为经络是沟通人体表里上下、联系脏腑组织和通行气血的独立系统。药物作用于皮肤可以通过经络直接影响内脏疾患, 从而达到迅速治疗疾病、提高药物疗效的作用。穴位贴敷疗法是中医外治法的特色, 脐疗及耳穴贴压疗法均为其重要组成部分。与西医的促渗剂相类似, 中医也有许多促进药物皮肤吸收的方法, 如药熨法、药摩法、熏洗法等。

中医虽早有外治法治疗内科疾病的记载, 但却未

曾用这种方法治疗过真正意义上的心痹——AG⁽¹⁸⁾。然而, 目前, 中医工作者根据中医外治理论和实践并结合现代医学方法, 在中药透皮治疗CHD方面做了很多工作, 并出现了可喜的苗头。

常用的透皮治疗CHD-AG的中药主要是活血化瘀和芳香开窍类药物, 如当归、乳香、没药、红花、丹参、川芎、王不留行、血竭、莪术、毕拔、细辛、石菖蒲、冰片及麝香等^(18~20)。从现代药理学观点看, 这些中药大部分具有改善血流动力学、增加冠脉血流量、改善心肌供血供氧、改善血液粘度和抗血栓形成、改善微循环及抗AG等功能。从经络学说是中医外治法的理论基础这个角度考虑, 临床使用外用膏药治疗CHD常配选以下穴位: 心俞、膻中、内关、神门、通里及三阴交等^(18~20)。

如刘英年用活血化瘀、芳香开窍的中药丹参、红花等加入载体药物制成心绞痛宁膏, 观察对100例AG患者的疗效。结果临床显效61例, 有效36例, 无效3例。用药前心电图异常者89例, 用药后24例改善, 65例无改变⁽¹⁹⁾。宁选将麝香心绞痛膏外敷CHD-AG患者心前区痛处及心俞穴, 与空白胶布膏相对照, 对287例患者的治疗结果为: 治疗组总有效率81.9%, 对照组总有效率33.3%, 两者差异显著。心电图异常者286例, 其中治疗组223例, 有效率39.9%; 对照组63例, 有效率15.9%。两组比较差异非常显著⁽²⁰⁾。

以上两篇报道提示, 外敷膏药能明显缓解AG症状, 但心电图的改善不甚理想。临床症状的改善与心电图的改善未能取得一致的原因尚待研究。

倪寄兰等用心痹I号和II号贴剂, 根据中医辨证论治原则, 治疗112例心痹(经西医诊断为CHD、心肌炎)患者, 结果症状缓解总有效率为95.53%, 心电图总有效率为79.46%。在此症状和心电图的改善趋于一致, 说明辨证施治能取得更好疗效。他们以红花、三七、地龙和冰片等为主药制成心痹I号和II号贴剂, 以膻中、心俞(双)和阿是穴为主穴。对气滞血瘀、脾肾虚寒型, 用心痹I号贴剂, 取其理气逐瘀、温经止痛之效; 对心阳不足、肾经虚寒型, 用心痹II号贴剂, 以奏调补心肾、散寒止痛之功。另外对兼有心悸不寐、胃脘痛、血虚头晕、腰痛、气虚乏力、阴虚肝旺之眩晕及胁痛等, 均在主穴的基础上配以其他适当的穴位⁽¹⁸⁾, 作者将中医外治法、辨证施治理论和经络学说有机地相结合, 取得了显著效果。

综上所述, 中医外治法对CHD-AG具有肯定疗效, 而且具有口服中药所无法比拟的优点。因此有必要深入研究, 为在临床上推广应用提供更有力的依据。

西医对TTS的基础理论和临床研究均已达到了一定深度,在研究透皮吸收机制、药物在皮肤内的渗透动力学、透皮给药体系的设计要求以及该体系制做材料等方面均很活跃;在探讨TTS-NTG治疗CHD-AG的有效剂量、耐药性方面不断取得新成果。相比之下,中医外治法治疗CHD还处于探索阶段或者说初级阶段,尚存在以下问题有待解决:(1)关于剂型问题:目前以膏剂为主。尽管中药膜剂已有口腔用药膜、眼用药膜、鼻用药膜、烧伤用药膜、口含用药膜与皮肤用药膜,但用于治疗CHD-AG的可控释中药膜剂,尚未见报道。前已述及,不可控制释药量为膏剂的最大缺点,TTS的优势均源于其可控释性。因此,研究可控释的中药膜剂为中西医结合透皮治疗CHD的首要问题。(2)中药的理化性质和药理性质:据报道TTS要求药物分子量在1000以下,有效剂量在2~5mg/日以下⁽⁶⁾;而中药成分复杂,且存在配伍问题,故要达到上述要求尚有一定难度。(3)中药的可渗透性:中药的有效成分能否透过皮肤及透过的速度和剂量尚缺乏实验依据。(4)关于临床研究:从上述报道看,临床研究只限于观察症状及心电图改善,如能从生物化学、血流动力学及血液流变学等方面进行研究,则更全面和深入。此外,如能研制出速效缓解AG的可控中药膜剂,则更有实际意义。

总之,在中西医结合学术空气十分活跃的今天,在TTS研究的基础上,如何发展中西医结合透皮控释系统,尚有许多工作有待同道们共同完成。

四、展望

TTS所取得的研究成果表明人们正在努力寻找一种新的给药途径,它与传统给药途径相比,具有简便、安全、有效的优点,中医在这方面的优势尚待开发与研究。尤其当西医已把TTS作为第三代制剂研究的时候,更为如何研究与应用中医外治法提出了新的挑战。我认为,只有将中医与西医有机地相结合,才能更充分地发掘中医中药的潜力。如利用促渗剂增强中药的透皮作用,运用现代药理学实验方法筛选更易透过皮肤的中药,探讨其治疗疾病的机理,以求找到疗效确切使用方便的新型中药外用制剂,这不仅可以克服中药煎煮费时的缺点,也可以避免长期服用中药损害胃肠道消化吸收功能的副作用。中西医结合透皮治疗CHD的前景是光明的,我们应该为之努力,使中医外治法焕发出新的生命活力。

参 考 文 献

1. Hirtz J. 新释药系统的生物利用度问题。国外医学。

- 药学分册 1986; 13(5):266.
2. 陈国神,等.透皮控释系统研究进展。国外药学。合成药、生化药、制剂分册 1988; 9(2):99.
3. Breimer DD, et al. Rationale for rate-controlled drug delivery of cardiovascular drugs by the transdermal route. Am Heart J 1984; 108(1):196.
4. Colombo G, et al. Nitroderm TTS in exercise-induced angina pectoris—a randomized double-blind study. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985; 23(4):211.
5. Guy RH,等.透皮给药的基本原则。国外药学 合成药、生化药、制剂分册 1986; 7(3):162.
6. 梁文权.透皮给药体系的研究与现况。浙江药学 1985; 2(6):30.
7. 金 燕.透皮吸收增强剂。药学进展 1990; 4(1):22.
8. 张中一.新型皮肤渗透促进剂——阿佐恩(Azone)。中国医药学杂志 1989; 9(3):137.
9. 周金煦,等.月桂氮革酮对小鼠皮肤和肉瘤180细胞膜超微结构的影响。中国药理学报 1989; 10(5):447.
10. Shaw JE, et al. Pharmacokinetics of nitroglycerin and clonidine delivered by the transdermal route. Am Heart J 1984; 108(1):217.
11. Taylor SH. The role of transdermal nitroglycerin in the treatment of coronary heart disease. Am Heart J 1986; 112(1):197.
12. Scardi S, et al. Effect of a new transdermal therapeutic system containing nitroglycerin on exercise capacity in patients with angina pectoris. Am Heart J 1985; 110(3):546.
13. Shell WE, et al. Mechanisms and therapy of silent myocardial ischemia: The effect of transdermal nitroglycerin. Am Heart J 1986; 112(1):222.
14. Schear DH, et al. Sustained antianginal efficacy of transdermal nitroglycerin patches using an overnight 10-hour nitrate-free interval. Am J Cardiol 1988; 61(1):46.
15. Parker JO, et al. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. Am J Cardiol 1984; 54(6):471.
16. 尤乃桢,等. TTS护心贴片治疗冠心病(心绞痛型)210例疗效分析。山东医药 1985; 10:103.
17. 樊万福,等.硝酸甘油缓释薄膜治疗冠心病心绞痛163例。新药与临床 1986; 5(3):132.
18. 倪寄兰,等.穴位外敷治疗心痹(冠心病、心肌炎)。北京中医杂志 1989; (4):47.
19. 刘英年.中药心绞痛宁膏治疗冠心病心绞痛100例疗效观察。辽宁中医杂志 1984; 8(12):23.
20. 宁 选,等.麝香心绞痛膏外敷治疗冠心病心绞痛287例观察。中西医结合杂志 1988; 8(7):409.