

吸入给药及其临床应用评价

【作者】 朱锦萍 赵荣生

北京大学第三医院 (北京 100083)

【中图分类号】 R944.7

【文献标识码】 B

吸入给药是目前哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)及过敏性鼻炎等疾病治疗的重要给药途径,在临床有较为广泛的应用。临床上主要通过口腔、鼻腔给药后产生局部或全身的效应;药物作用直接迅速,给药剂量小,安全性高,使用方便。吸入给药的基本原理是给药后使药物通过不同的给药装置输出后在局部发挥作用或随呼吸进入体内血液循环而发挥全身的治疗作用。吸入药物由于输送装置特点的不同,药物颗粒的大小、形态、分子量、电荷、吸潮性等差异,可产生不同的临床治疗作用。就颗粒大小而言,直径在 $1\sim 5\mu\text{m}$ 的药物颗粒最为适宜,大于 $6\mu\text{m}$ 的颗粒绝大多数会被截留在上呼吸道,而小于 $0.5\mu\text{m}$ 的颗粒虽能达到下呼吸道,但在潮气呼吸时有90%的气雾微粒会被呼出体外。本文通过对吸入给药系统及其在临床的应用进行综述和评价,为吸入给药在临床更合理的应用提供参考。

1 吸入给药的特点

吸入给药与口服给药和注射途径给药相比具有以下特点:①避免了药物在胃肠道的破坏和降解。②避免肝脏首过效应。③药物吸收迅速,起效时间短,生物利用度高。④对于局部疾病的治疗,由于局部给药可使给药剂量减少而毒副作用明显降低。⑤可提高胃肠道难以吸收的药物的生物利用度。⑥对于需要长期皮下注射给药的患者,通过吸入给药可以减少或避免长期皮下注射引起的局部组织过敏反应、变性或坏死。⑦小分子药物较适用于直接吸入或喷入给药,大分子药物可通过加入吸收促进剂或其他方法来提高生物利用度。⑧吸入给药较为方

便,患者用药依从性好。由于吸入给药对局部疾病的治疗较为简单,本文将对通过鼻腔和肺部途径吸入给药后治疗全身疾病的临床应用进行综述和评价。

2 鼻腔吸入给药系统

在鼻腔内使用,经鼻黏膜吸收而发挥全身治疗作用的制剂,称为鼻腔吸入给药系统。鼻腔给药是一种重要的给药途径,在预防和治疗疾病方面发挥着独特作用,近年来国内外的研究越来越多。

2.1 经鼻腔给药的特点

鼻腔黏膜及覆盖的微纤毛提供了较多的吸收位点,薄而多孔的黏膜富含血管且血流丰富,药物吸收迅速,直接进入全身血循环。嗅区黏膜静脉血回流入上矢状窦,吸收的药物直接进入颈内静脉,不经肝脏循环从而避免了口服给药的首过效应^[1]。由于鼻腔黏膜水解酶较少且活性比胃肠道低,对于易被胃肠道消化酶降解、破坏的药物而言,鼻腔给药是一个较好的选择。此外,一些极性大而难于被胃肠道吸收的药物、分子量较大且易被消化酶降解的蛋白多肽等药物可通过剂型中的吸收促进剂而在鼻黏膜有较好的吸收。患者可自行给药,使用方便,不良反应小。鼻腔给药的不足之处是:①鼻腔容积和表面积较小,限制了给药剂量。②由于鼻腔分泌物的影响,以及鼻腔生理结构的个体差异,可能会影响药物的吸收,并使吸收不规律。③有些药物对鼻黏膜有刺激性及对鼻纤毛的毒性作用,不宜长期使用。④某些药物可被鼻黏膜中的酶类水解。

2.2 经鼻腔吸入给药的制剂及临床应用

目前,有许多药物采用经鼻腔吸入的方式给

药,其临床适应证也有很多,如治疗骨质疏松症的鲑鱼降钙素喷鼻剂、治疗各种癌性疼痛或手术后疼痛的布托啡诺鼻喷剂、治疗心血管疾病的亚硝酸异戊酯吸入剂和一些中药制剂等(见表1)。

表1 临床常用经鼻腔吸入给药的制剂

药品通用名	商品名	临床适应证
鲑鱼降钙素喷鼻剂	金尔力/密盖息/ 固通宁/考克/ 邦瑞得	骨质疏松症
吸入用色甘酸钠胶囊		预防哮喘及过敏性鼻炎
亚硝酸异戊酯吸入剂		心绞痛急性发作
去氨加压素鼻喷雾剂	依他停	中枢性尿崩症
利巴韦林气雾剂	信韦林	病毒性上呼吸道感染
萘林那敏溴铵喷雾剂	彼迪通	缓解感冒症状
葡萄糖酸锌喷鼻剂	屏安	减轻感冒症状
二甲基硅油气雾剂		急性肺水肿
布托啡诺鼻喷剂	诺扬	各种癌性疼痛
薄荷通吸入剂		散风开窍
清凉鼻舒吸入剂		散风开窍
伤风净喷雾剂		疏风解表, 清热通窍
松根油吸入剂		镇静安神

通常药物在鼻腔内的吸收和药物的理化性质有很大关系,药物的脂溶性越大越易被吸收;药物的分子量越大越不易被吸收(一般分子量小于1000的吸收迅速);带正电荷的药物更易与带负电荷的鼻黏膜结合而被吸收;药物分子在非解离pH条件下更易被吸收。不同的剂型和辅料对药物吸收也有影响^[2]。

由于慢性鼻炎可导致鼻腔生理结构发生变化,可能增加鼻内使用药物的生物利用度,故慢性鼻炎患者应慎用某些药物。此外,有鼻腔表面的黏膜破损或有其他生理改变时,应审慎地用药。为了使鼻腔给药后药物充分吸收,应注意在用药后15min内不要擤鼻涕。在使用鼻腔血管收缩剂的同时或者使用后一段时间内,不要使用经鼻腔吸入给药制剂,以免使药物的吸收减慢或减少。

3 肺部吸入给药系统

3.1 经肺部吸收给药的特点

肺部吸收给药是一种重要的非注射给药途径,与其他给药途径相比,肺部吸入给药具有其独特的优越性:①肺部具有很大的可供吸收药物的表面积和十分丰富的毛细血管,从肺泡表面到毛细血管的

转运距离极短。吸入给药后,药物可通过肺部的毛细血管迅速吸收入体循环而发挥全身治疗作用。

②由于肺部的生理环境特点,肺部吸收给药尤其适合于易被胃肠道消化酶降解、对酸不稳定、胃肠道吸收差、有肝脏首过效应的药物,并可以有效地提高这些药物的生物利用度。③肺部吸入给药后,能使一定时间内肺局部的药物浓度高于体内其他部位,使肺部疾病的治疗更有针对性。但肺部吸入给药也存在一些问题:①肺部是一个比较脆弱的器官,长期给药是否可行,有待验证。②药物在上呼吸道的沉积减少了药物吸收的机会,对于治疗剂量较大的药物,如何将更多的药物输送到肺部并吸收的问题有待解决。③由给药装置固定的给药剂量难以满足根据体重调整剂量的临床用药要求。

3.2 肺部吸入给药装置

理想的吸入装置应具备的特点有:①适当的肺部沉积量(肺部沉积率是比较不同吸入制剂的常用指标)。②多剂量装置,使用方便。③不含有不利于患者和环境的添加剂。目前临床应用的吸入装置大体分3类:干粉吸入器(dry powder inhaler, DPI)、定量吸入气雾剂(pressurized metered-dose inhaler, pMDI)、雾化器(Nebuizer)。其中DPI又分为旋转式(Spinhale)、准纳器(Accuhaler/Diskus)、碟式(Diskhaler)、都保(Turbuhaler),如表2所示。

3.3 肺部吸入给药的临床应用及评价

由于肺部吸入给药的临床优势,已经有许多药物被研制成经肺部吸入的给药方式,如治疗支气管哮喘、冠心病、心绞痛、感染及进行麻醉等。表3和表4中分别列出了吸入给药治疗支气管哮喘和其他疾病的临床常用制剂。

3.3.1 肺部吸入给药治疗支气管哮喘

支气管哮喘和喘息性支气管炎是支气管平滑肌痉挛和支气管黏膜炎症引起的分泌物增加和黏膜水肿所致的小气道阻塞结果^[3]。临床上 β_2 受体激动剂是常用的一类药物,其中福莫特罗、沙美特罗为选择性长效药物,特别适用于夜间的哮喘发作;特布他林、沙丁胺醇

表 2 常见肺部吸入给药装置的特点

类型	肺部沉积量 (%)	是否多剂量装置	使用方便	是否含氟里昂 (CFC)
pMDI	7~15	是	较方便	含
DPI				
Diskhaler	9~12	不是	不方便	不含
Spinhaler	9~12	是	方便	不含
Accuhaler/Diskus	11~17	是	方便	不含
Turbuhaler	21~32	是	方便	不含
Nebuizer	10 左右	不是	方便	不含

表 3 常用治疗支气管哮喘的吸入给药剂

药理分类	通用名	商品名	剂型		
			DPI	pMDI	吸入液
抗胆碱能药	异丙托溴铵	爱全乐	✓	✓	✓
	复方异丙托溴铵	可必特		✓	✓
	噻托溴铵	思力华	✓		
β ₂ 受体激动剂	福莫特罗	奥克斯都保	✓		
	沙美特罗替卡松	舒利迭	✓		
	克仑特罗			✓	
	沙丁胺醇	万托林、喘乐宁	✓	✓	✓
	特布他林	喘康素、博利康尼	✓	✓	✓
	异丙肾上腺素			✓	
	糖皮质激素	倍氯米松	必可酮	✓	✓
	布地奈德	普米克令舒、普米克都保、普米克、吉舒	✓	✓	✓
	布地奈德福莫特罗	信必可都保	✓		
	氟替卡松	辅舒酮	✓	✓	✓
色甘酸盐类	色甘酸钠			✓	

表 4 治疗除哮喘以外疾病的常用吸入给药剂

药品通用名	商品名	适应证
异氟烷液	宁芬、活宁	诱导麻醉和维持麻醉
吸入用七氟烷	凯特力	诱导麻醉和维持麻醉
地氟烷液体剂		诱导麻醉和维持麻醉
甲氧氟烷液体剂		诱导麻醉和维持麻醉
恩氟烷液	易使宁	诱导麻醉和维持麻醉
氧化亚氮液体剂		诱导及维持麻醉的辅助药物
硝酸异山梨酯气雾剂	易顺迈、欣舒	冠心病、心绞痛
硝酸甘油气雾剂	帖保吟、保欣宁	心绞痛
吗多明气雾剂		适用于缓解心绞痛发作
吸入用伊洛前列素溶液	万他维	治疗中度原发性肺动脉高压
双黄连气雾剂		清热解毒
心痛宁喷雾剂		温经活血，理气止痛

为选择性速效药物，两者作用强度类似。克仑特罗为选择性强效药物，作用强而持久，作用约是沙丁胺醇的 100 倍，故用量很小。异丙肾上腺素为非选择性速效药物，作用快但持续时间短。异丙托溴铵是对支气管平滑肌有较高选择性的强效抗胆碱药，临床用于治疗哮喘、慢性支气管炎和肺气肿，特别

适用于因使用 β₂ 受体激动剂产生肌肉震颤、心动过速而不能耐受此类药物的患者。而噻托溴铵则是一个长效抗胆碱药。以色甘酸钠为代表的过敏介质阻滞剂可用于预防各型哮喘发作，对外源性哮喘疗效显著，特别是对已知抗原的年轻患者疗效更好。严重哮喘或哮喘持续状态经其他药物治疗无效时可

选用糖皮质激素来控制症状，临床常用倍氯米松、布地奈德、氟替卡松等，布地奈德是不含卤素的糖皮质激素类药物，因与糖皮质激素受体亲和力强，故局部抗炎作用更强。氟替卡松是一强效糖皮质激素类药物，起效较布地奈德快将近 1h。此外，必要时可采用联合用药治疗支气管哮喘，有研究表明^[4]，采用布地奈德（普米克）、特布他林（博利康尼）、异丙托溴铵（爱全乐）三联雾化吸入治疗支气管哮喘，在症状、体征改善及病程缩短等方面都优于静脉滴注给药，同时三联雾化吸入可大大降低费用，起效快速，具有较好的临床应用前景。

3.3.2 肺部吸入给药治疗其他疾病的应用

吸入性麻醉药多为挥发性液体，少数为气体（如氧化亚氮），经呼吸道迅速进入体内而发挥麻醉作用。其中异氟烷较为安全，临床应用较多，氟烷起效最快，恩氟烷少用。新型吸入麻醉药七氟烷、地氟烷由于不抑制肝细胞氧消耗，对肝细胞内呼吸及代谢影响不大，适用于肝功能减退的患者。扁桃体术后的患者常因伤口疼痛而延迟进食导致发生低血糖反应，曲马多超声雾化吸入用于扁桃体术后镇痛可有效地减轻吞咽疼痛^[5]。凝血酶雾化吸入治疗咯血，可直接促进纤维蛋白的形成，增强了出血局部的凝血，而不影响整个机体的凝血机制，临床治疗咯血总有效率 94.4%^[6]。双黄连粉针超声雾化吸入治疗上呼吸道感染^[7]，可使病灶局部药物浓度高，吸收快，尤其深而慢的呼吸有利于雾粒沉积，加强抗炎、止咳、祛痰、退热的作用。一项关于垂体后叶素吸入给药治疗咯血的研究结果表明^[8]，垂体后叶素作用于血管平滑肌，收缩小动脉，减少肺血流量，降低肺静脉压，有利于肺血管破裂处血栓形成而止血。

由于蛋白多肽及疫苗类药物口服给药时易被胃肠道消化酶降解破坏，注射给药较为不便，因而这类药物吸入给药方面的研究目前亦倍受关注^[9-12]。目前已经开展的多肽和蛋白质类药物肺部干粉吸入给药的制剂中，既有全身作用的药物（如胰岛素、鲑降钙素、人生长激素、人甲状旁腺激素等），也

有局部作用的药物（如环孢素 A、脱氧核糖核酸等）。其中胰岛素吸入给药是研究的热点，由于胰岛素临床常用的治疗剂型为皮下注射剂，这给长期用药的患者带来痛苦和不便，同时注射给药可能会产生许多不良反应，如低血糖休克等，非注射途径的给药将会给患者带来极大的受益。有许多制药公司都在从事胰岛素肺部给药的研究^[9-11]，其中美国 Inhale 公司和辉瑞公司合作开发的胰岛素吸入粉雾剂，其降低血糖的作用明确、肯定，但动物实验的结果表明，长期给药后肺癌的发病率显著增加，目前还不能确定是由药物引起，还是肺部给药的剂型本身引起的，因而该品种的开发在进入 III 期临床后停止了。常用的疫苗免疫途径有划痕法、注射法、口服法等，吸入给药途径作为一个方便、不被降解、无痛的给药方式已开展相关研究。结果表明^[12]，成人吸入减毒水痘疫苗能产生特异性免疫反应，且比皮下注射更简易。疫苗的吸入给药在保持疫苗活性和稳定性的同时可以减少与注射相关的污染产生的风险。

4 结语

通过对不同吸入给药途径的分析和对各种吸入装置的比较及吸入给药在临床上的应用进行的评价，可以表明吸入给药是一种非常重要的非口服、非注射给药的方法。由于其独特的给药途径及优点，目前在临床有较为广泛的应用。随着人们对呼吸道及有关生理结构认识的不断深入，药物作用机制的不断明确以及剂型的不断发展，相信会有更多的吸入给药制剂应用于临床，并发挥其重要的治疗作用。

【参考文献】

- [1] 王洪田，苟静玲，黄德亮，等. 鼻腔局部给药治疗全身疾病的研究进展. 中国药物应用与检测, 2005, (6): 44-45
- [2] 张彤，徐莲英. 经鼻给药制剂研究进展. 中西医结合学报, 2004, 3 (2): 223-225
- [3] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药理学. 北京：人民卫生出版社，434
- [4] 梁建华，彭志勇，许文东，等. 普米克、博利康尼和爱全乐

(下转第 34 页)

剂量呈现量效关系;结果显示黄药子大、小剂量组与对照组的肝脏指数出现明显差异,此差异与用药剂量成正比,显示黄药子抑制了小鼠的生长发育并且引起肝脏的肿大,可能因黄药子引起小鼠食欲下降、进食量降低等消化系统反应,导致机体营养失衡,这一点与MTD实验的结果相一致。

现代药理研究证实,肝脏细胞膜的氧化损伤和药物代谢过程中生物转化功能异常,是造成肝损伤的重要原因之一^[2],黄药子可抑制肝微粒中GST、GSH—PX及SOD的活性,表明其毒性作用的产生与抑制肝抗氧化酶和药物代谢酶活性密切相关^[3]。黄药子除对肝细胞的直接损害外,还可以引起肝脏胆汁生成、排泄的障碍,致使胆汁淤积,对肝脏造成间接损害。五味子对多种原因造成的急慢性肝损伤具有保护作用,能减轻肝细胞坏死,防止脂肪变性,抗纤维化,并使血清中ALT活性显著降低;五味子可提高肝细胞浆内SOD和CAT活性,对体内两种不同自由基产生系统所引起的肝细胞膜脂质过氧化损伤均有保护作用,使肝细胞丙二醛的生成及LDH和GPT酶的释放均减少,肝细胞存活率提高,细胞膜形态保护完整,增强机体抗氧化作用^[4],其所含的多种成分能明显诱导小鼠和大鼠肝微粒体细胞色素P450的活性,增强肝脏的解毒功能。

本实验用五味子与黄药子配伍应用,分别从生化检验、病理观察等方面进行研究分析,以期探讨

可以缓解黄药子肝肾毒性的有效途径。结果表明,拮抗大、小剂量组对黄药子相应剂量引起的ALT升高具有较明显的改善作用;病理结果显示拮抗各剂量组的肝脏病理均优于黄药子相应剂量组,表明五味子对黄药子造成的肝脏损害有较好的缓解作用;肾脏病理结果显示拮抗各剂量组与黄药子组比较存在明显差异,但与对照组间亦存在差异,表明其拮抗黄药子肾毒性的作用尚待进一步研究。

近年来因服用中草药引起的不良反应有逐年增加之势,其中以中草药引发的肝、肾损害在临床实践中较为多见,黄药子就是其中之一。通过现代临床药理研究技术的运用,研究黄药子肝肾毒性的致病特点,考察其中毒剂量与有效剂量之间的关系,并运用传统中医理论探索减毒增效的有效方法和途径,在降低或抑制其肝肾毒性的同时最大限度地发挥其特有的临床疗效,为黄药子的临床合理使用提供实验参考,将是我们下一步的主要研究方向。

【参考文献】

- [1] 杨辉,苑景春.黄药子临床应用及不良反应综述.北京中医, 2004, 23 (2): 102-104
- [2] 蔡皓东.药源性肝损害(一).药物不良反应杂志, 2003, (2): 101-106
- [3] 宋崇顺.黄药子对肝肾毒性的初步实验.中药通报, 1983, 8 (4): 34-36
- [4] 侯家玉.中药药理学.北京:中国中医药出版社, 2002: 244-247
- [5] 三联雾化吸入治疗支气管哮喘临床研究.中国全科医学, 2006, 3 (9): 209-210
- [6] 李燕,黎万荣,余成清,等.曲马多超声雾化吸入用于扁挑术后镇痛的研究.五官科护理, 2006, 12 (1): 64-65
- [7] 冉瑞明.凝血酶吸入雾化治疗咯血90例观察.临床荟萃, 2002, 17 (8): 456-457
- [8] 王俊峰,郭静.超声雾化吸入双黄连粉针治疗急性咽喉炎和扁挑体炎76例.中西医结合实用临床急救, 1999, 3 (6): 130
- [9] 戴殿祿,尹燕坤,白希永,等.垂体后叶素吸入给药治疗咯血治疗中应用.中国现代医学杂志, 1999, 11 (9): 49
- [10] Staha K, Claesson M, Lilliehorn P, et al. The effect of process variables on the degradation and physical properties of spray dried insulin intended for inhalation. Int J Pharm, 2002, 233 (1/2): 227-237
- [11] Todo H, Okamoto H, Iida K, et al. Effect of additives on insulin absorption from intratracheally administered dry powders in rats. Int J Pharm, 2001, 220 (1/2): 101-110
- [12] Todo H, Okamoto H, Iida K, et al. Improvement of stability and absorbability of dry insulin powder for inhalation by powder combination technique. Int J Pharm, 2004, 271 (1/2): 41-54
- [13] Terada K, Niizuma T, Ogita S, et al. Responses of varicella zoster virus (VZV) specific immunity in seropositive adults after inhalation of inactivated or live attenuated varicella vaccine. Vaccine, 2002, 20 (31/32): 3638-3643