

· 皮肤美容 ·

纳米微针对皮肤表面麻醉药膏的透皮吸收的影响

李彩霞, 李伟, 李聪颖, 章伟
(上海市皮肤病医院医学美容科, 上海, 200042)

【摘要】目的 评价纳米微针对皮肤表面麻醉药膏透皮吸收的影响。方法 选取10名健康志愿者的前臂皮肤, 双侧前臂随机分成对照侧和试验侧。对照侧仅进行外敷麻醉药封包, 而试验侧则在外涂复方利多卡因乳膏后进行纳米微针促渗, 分别在10min、20min、30min、40min后擦除麻醉药后进行1540nm非剥脱点阵激光治疗的疼痛测试, 使用数字分级法来判定各个时间段的疼痛程度。结果 纳米微针导入的一侧受试者疼痛评分均值在20min后疼痛明显减轻, 疼痛评分均值由7.2降至2.5, 而对照侧则在40min后才达到满意的麻醉效果。结论 纳米微针导入可以促进复方利多卡因乳膏吸收, 减少治疗等待时间, 减轻长时间封包引起刺激反应。

【关键词】纳米微针; 透皮吸收; 复方利多卡因乳膏

DOI: 10.19593/j.issn.2095-0721.2020.11.019

The effect of nano microneedle targeting on the transdermal absorption of skin surface anesthetic cream

LI Cai-xia, LI Wei, LI Cong-ying, ZHANG Wei

(Department of medical cosmetics, Shanghai Skin Disease Hospital, Shanghai City, 200442, China)

【ABSTRACT】 Objective To evaluate the effect of nano-microneedle targeting on the transdermal absorption of skin surface anesthetic cream. **Methods** The forearm skin of 10 healthy volunteers was tested, and both forearms were randomly divided into control group and test group. On the control side, only externally applied anesthetic packets were applied, while on the test side, the compound lidocaine cream was applied externally combined treatment with nano-microneedle. The anesthetic cream was removed respectively after 10min, 20min, 30min, and 40min, and then 1540nm non-exfoliating fractional laser treatment was performed. The pain test uses a digital grading method to determine the degree of pain in each time period. The average pain score of the subjects on the side where the nano-microneedle was introduced was significantly reduced after 20 minutes, and the average pain score decreased from 7.2 to 2.5, while the control side reached a satisfactory anesthesia effect after 40 minutes. The use of nanomicroneedles can promote the absorption rate of compound lidocaine cream, reduce the waiting time for treatment, and thereby reduce the irritation caused by long-term packaging.

【KEY WORDS】 nano-microneedle, transdermal absorption, compound lidocaine cream

皮肤表面麻醉药物的使用是为了减轻疼痛, 目前随着各种医疗美容的不断发展, 外用局部麻醉药物的应用越来越广泛。目前广泛使用的皮肤外用麻药是2%利多卡因乳膏, 在使用中我们发现存在以下的问题: 一是外用麻药的透皮吸收较差, 往往需要40-60分钟左右才能达到满意的麻醉效果, 二是对一些皮肤异常敏感的个体, 长时间的封包外敷往往会引起一些刺激反应, 如局部红斑、刺痛等等。这两个问题影响了患者的就医体验, 因此, 寻求更加快速透皮吸收技术对外用麻醉药膏的应用来说显得尤为重要。

常用的透皮吸收技术包括物理促渗、化学促渗。但是化学促渗可能存在刺激性, 因此应用受限。物理促渗包括微针、超声促渗等多种方法, 外用药物由于其应用广, 因此在选择促渗技术的时候需要考虑到安全性和方便性两个方面, 因此, 微针促渗一直是皮肤科应用比较多的促渗技术^[1]。传统微针有疼痛, 易出血, 不适合作为外用麻醉药膏的促渗, 而新兴的纳米微针具有无痛、操作简便等特点, 适合外用麻醉药膏的促渗。

1. 资料与方法

1.1 一般资料

选取健康志愿者10名, 男女各半, 年龄在20-50岁之间, 最小年龄21岁, 最大48岁, 平均年龄30.5

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题青年项目 (No. 20164Y0206)

作者简介: 李彩霞, 医学博士, 住院医师。研究方向: 痤疮、色素性疾病, E-mail: sunnyli09@126.com

岁。取志愿者双侧前臂屈侧皮肤作为试验区域，局部皮肤无破溃、感染、湿疹、单纯疱疹等皮疹。

1.2 研究方法

志愿者双前臂屈侧皮肤分别选取5个1.5*1.5cm大小区域为试验区，其中，第一块区域作为空白对照，不涂麻药，其余4块区域作为试验区域，均外涂复方利多卡因乳膏（同方药业集团有限公司，生产批号202306），涂抹厚度为1个1元硬币厚度，每个试验区间隔为1cm左右。左右前臂随机选择一侧为试验区。对照组外涂2%利多卡因乳膏后用保鲜膜封包，分别于10min、20min、30min、40min后擦除麻药，局部75%酒精擦拭一遍后进行激光测试。测试激光为1540nm非剥脱点阵激光（1540 lux，美国Palomar公司）。激光能量为50Mj/m²，脉宽为15ms，治疗头贴紧测试皮肤，每个测试区域激光重复打两遍，记录激光时的疼痛度。

试验组采用纳米微针为3DL-Z型纳米微针，它由一个微针芯片粘贴于塑料水晶头上组成，由苏州纳通生物纳米技术有限公司提供（生产批号251022-3）。芯片长（5.0±2.5）mm，宽（5.0±2.5）mm，厚0.3mm，点阵数量（100±25）个，阵列高度1500mm，锥度（40±3）°，纳晶促渗仪（SEP-10，苏州纳通生物纳米技术有限公司）。试验组在封包前使用纳晶一遍再进行封包，其余方法与对照组一致。纳晶促渗方法如下：使用电动促渗仪垂直接触皮肤表现并逐点点刺，每个点作用1s，然后移动至下一个芯片宽度进行下一个点点刺，与水平方向和垂直方向各作用一遍。

1.3 观察指标

1.3.1 安全性指标 观察不同时间擦除麻药时局部皮肤有无红肿，询问志愿者有无瘙痒、疼痛等不良反应。

1.3.2 疼痛评估 疼痛的评估采用数字分级法，也就是用0-10代表不同程度的疼痛，0为无痛，10剧痛。记录外敷麻药不同时长后激光测试时的疼痛分数。

1.4 疗效判定标准

通过外用2%利多卡因乳膏前后的疼痛评分的下降作为外用麻药的有效标准，其中疼痛评分降至0-3分即可认为麻药有效，达到了满意的麻醉效果。

1.5 统计学分析

所有数据均采用SPSS19.0软件包进行分析。不同时间段的评分采用重复测量数据方差分析，对照组和

试验组的比较采用成组样本T检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

所有志愿者均完成了测试。对照侧有一例志愿者在外敷麻药30min、40min的时候出现了红斑，无瘙痒症状，而同一志愿者的试验侧也出现了红斑，也是在30min和40min出现，双侧的红斑程度类似。

各试验时间段的疼痛评分均值见表1。

基线时，试验侧和对照侧的评分均值均为7.2，经成组样本t检验，两者无统计学差别（ $P > 0.05$ ）。在外敷麻药10min时，双侧的疼痛评分无统计学差异，而在20min和30min的时候，双侧的评分有差异，试验侧的评分显著低于对照侧，两者有统计学差异。而到40min时，两侧的疼痛评分值均下降到了3以下，达到了临床需要的麻醉效果。

从麻醉药物的起效速度来看，对照组在10min-20min左右吸收的效率最高，疼痛的分值下降最快，从6.7分下降为2.5分，而对照组的疼痛下降曲线则比较平稳（见图1）。

3 讨论

药物的透皮吸收是外用药物发挥药效的重要影响因素。外用膏剂透皮吸收的途径有完整表皮、毛囊、皮脂腺和汗管。其中，完整表皮是透皮吸收的主要途径。影响药物吸收的因素很多，包括部位、皮肤的完整性、皮肤的温度和湿度等。我们常用的封包就是利用增加皮肤的湿度来提高药物的吸收效率。药物在破

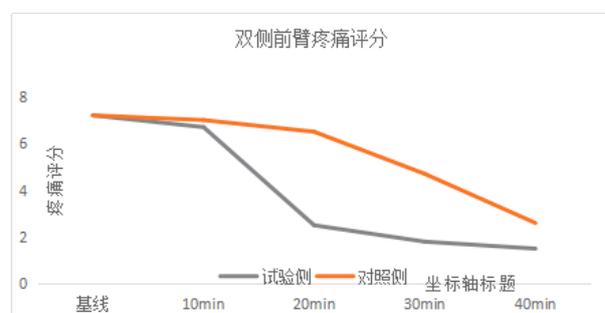


图1 双侧前臂疼痛评分曲线

表1 各试验时间疼痛评分

	基线	10min	20min	30min	40min
试验侧疼痛评分均值	7.2±0.63	6.7±0.47	2.5±0.53	1.8±0.48	1.5±0.52
对照侧疼痛评分均值	7.2±0.63	7±0.48	6.5±0.52	4.7±0.42	2.6±0.53

· 皮肤美容 ·

损的皮肤中的吸收效率显著提高,因此,可以通过人为的破坏皮肤完整性来促进药物的吸收。目前为了促进药物的经皮吸收,离子导入、超声导入及化学促渗等。但是存在着效果不佳、刺激性大等特点。纳米晶片是一种新兴的皮肤促渗技术,它由纯度达到99%以上的单晶硅制成,短时间内可以在皮肤角质层打开微小的孔道,促进药物的吸收。与传统的微针相比,纳米微针无疼痛,操作简便,易于推广^[2]。上个世纪九十年代,Herry等第一次报道了实心硅微针芯片用于药物经皮吸收的研究^[3]。有研究表明,纳米微针还可以作为抗原递呈系统^[4-6]。国内张瑞雪等^[7]用SD大鼠提示纳米晶片可在皮肤表面形成给药通道,该通道在20min即可闭合。从我们的试验结果来看,试验侧在20分钟后就可以达到激光可以操作的疼痛度,而对照侧需要30-40分钟才能达到比较满意的麻醉效果,与张瑞雪等人的研究一致。目前国内已经有学者利用纳米微针治疗黄褐斑、白癜风等疾病^[8]。传统微针往往会导致皮肤屏障功能损伤,而骆丹等人^[9]的研究表明纳米微针导入后皮肤屏障功能损伤较小,恢复快,而我们的研究则发现纳米微针治疗时无疼痛,操作时间短。

外用麻醉药膏引起的皮肤反应包括刺激性接触性皮炎和变应性接触性皮炎两类,在我们临床实践中刺激性接触性皮炎的发生比例更高。刺激性接触性皮炎的严重程度与刺激物的浓度和接触时间呈正相关。在试验中我们观察到一例志愿者出现了外用麻药的刺激反应。在对照侧和试验侧,20min、30min和40min均出现了红斑反应,并且该红斑随着麻药时间的延长而加重,说明刺激反应的严重程度和时间存在着相关性,时间越长,刺激反应越严重。因此,我们使用纳米晶片导入可减少外用麻药的时间,减轻刺激反应,增加患者治疗的舒适度和满意度。

本研究选取了1540nm非剥脱点阵激光作为疼痛的刺激物,有以下两个优点。选择该激光进行疼痛刺激物,激光能量较高,且输出恒定,易造成疼痛,所以试验的可操作性比较高。同时该激光对皮肤的损伤轻微,对志愿者的日常影响比较轻微。

4 结论

纳米微针导入可以促进外用麻醉药膏的经皮吸收,减少麻药等待时间,减少刺激反应。

参考文献

- [1] 巫传玲,邓晶晶.微针技术联合微乳型凝胶对黄芪多糖经皮渗透率影响的考察[J].中国医药工业杂志.2020,51(6):741-745.doi: 10.16522/j.cnki.cjph.2020.06.011
- [2] 季琛,文妍,魏跃钢.纳米微针的基本原理及在皮肤美容领域的临床应用[J].现代中西医结合杂志.2019,28(34):3873-3876.doi: doi: 10.3969/j.issn.1008-8849.2019.34.027
- [3] Allen MG, Prausnitz MR, Henry S, et al. Microfabricated microneedles: a novel approach to transdermal drug delivery.[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1998, 87(8):922-925. doi: 10.1021/js990783q
- [4] Qiu, Yuqin, Li, etc. Systemic delivery of artemether by dissolving microneedles[J]. International Journal of Pharmaceutics. 2016, 508(1): 1-9. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.006
- [5] N Sanoj Rejinold, Ju-Hyung Shin, Hae Yong Seok, et al. Biomedical applications of microneedles in therapeutics: recent advancements and implications in drug delivery.[J]. Expert opinion on drug delivery. 2016, 13(1):109-31. doi: 10.1517/17425247.2016.1115835
- [6] Donnelly Ryan F., Caffarel-Salvador Ester. Transdermal Drug Delivery Mediated by Microneedle Arrays: Innovations and Barriers to Success[J]. Current pharmaceutical design, 2016, 22(9):1105-1117. doi: 10.2174/1381612822666151216145645
- [7] 张瑞雪,张庆瑞,戴逸楠等.纳米晶片促进药物经皮渗透作用的研究[J].临床皮肤科杂志.2017,46(4):247-250.doi: 10.16761/j.cnki.1000-4963.2017.04.008
- [8] 林明慧.糠酸莫米松乳膏联合纳晶纳米微针导入对白癜风患者复色情况的影响[J].实用医技杂志.2020,27(8):1064-1065.doi: 10.19522/j.cnki.1671-5098.2020.08.043
- [9] 陶艳玲,苗颖颖,吴婷妍等.纳米微针对人皮肤屏障功能及红斑的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学期刊.2017,16(1):11-15.doi: 10.3969/j.issn.1672-0709.2017.01.003