

雷公藤甲素对糖尿病模型大鼠的经皮渗透特性研究[△]

张紫萍^{1*}, 郭秀彩¹, 赵博欣², 肖婷¹, 邓英光¹(1.广州市第十二人民医院药剂科, 广州 510620; 2.南方医科大学南方医院药学部, 广州 510515)

中图分类号 R285.5; R979.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2181-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.07

摘要 目的:研究雷公藤甲素经糖尿病模型大鼠皮肤的渗透特性。方法:一次性ip给予链脲佐菌素(55 mg/kg)以复制大鼠糖尿病模型,剥离鼠皮备用,同时设正常对照(正常大鼠皮)组与模型组。采用改良型Franz扩散池评价雷公藤甲素经皮渗透效果并测定大鼠皮肤各层中雷公藤甲素滞留量,采用高效液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)法检测雷公藤甲素含量。色谱柱为Agilent ZORBAX-C₁₈,流动相为甲醇-水(60:40),流速为0.3 ml/min,进样量为2 μl,柱温为30 ℃;电喷雾电离(ESI)⁺,电离电压为+4.0 kV,检测离子对为m/z 361.1→91.1,离子源温度为110 ℃,干燥气温度为350 ℃,流量为7 L/min,监测模式为多重反应检测(MRM)模式,裂解电压为135 V,碰撞能量为55 eV。结果:模型组大鼠皮的稳态渗透速率为12.66 μg/(h·cm²),单位面积累积透过量为(165.42±8.90) μg/cm²;与正常对照组(19.22±4.32) μg/cm²比较,上述两个指标均明显增加(P<0.05)。模型组大鼠真皮层中药物含量为(34.32±0.47) μg/cm²,明显高于正常对照组大鼠真皮层的(12.48±0.35) μg/cm²。结论:糖尿病模型大鼠皮肤对雷公藤甲素的渗透性(渗透速率、单位面积累积透过量、皮肤滞留量)明显增加。

关键词 雷公藤甲素;糖尿病;透皮特性;Franz扩散池;滞留量

Study on the Permeability of Triptolide in the Skin of Model Rats with Diabetes

ZHANG Zi-ping¹, GUO Xiu-cai¹, ZHAO Bo-xin², XIAO Ting¹, DENG Ying-guang¹(1.Dept. of Pharmacy, Guangzhou 12th People's Hospital, Guangzhou 510620, China; 2.Dept. of Pharmacy, Nanfang Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the permeability of triptolide in the skin of model rats with diabetes. METHODS: Streptozotocin (55 mg/kg) was given at a time to establish rat models of diabetes, ip. The skins of the rats were peeled off. There was a normal control group (normal rat skins) and model group. The modified Franz diffusion cell was employed to evaluate the permeability of permeability of triptolide in the skin, and the retention amounts of permeability of triptolide in the layers of rats' skins were determined. Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS/MS) was adopted to determine the content of permeability of triptolide. The determination was performed on Agilent ZORBAX-C₁₈ with the mobile phase of methanol-water (60:40), at the flow rate of 0.3 ml/min, with the sample volume of 2 μl, the column temperature of 30 ℃. Electrospray ionization (ESI)⁺ was performed at the ionization voltage of +4.0 kV, with the ion pair of m/z 361.1→91.1 being tested, ion source temperature of 110 ℃, dry gas temperature of 350 ℃, flow of 7 L/min, multiple reaction monitoring (MRM) as the monitoring mode, fragmentor voltage of 135 V and collision energy of 55 eV. RESULTS: The steady state permeation rate in model group was 12.66 μg/(h·cm²) and the cumulative permeation amount was (165.42±8.90) μg/cm²; compared with normal control group, the above-mentioned indexes were obviously increased (P<0.05). The content of the drug in the corium layer of the rats in model group was (34.32±0.47) μg/cm², which was significantly higher than (12.48±0.35) μg/cm² of normal rats. CONCLUSIONS: The skin permeability (permeation rate, cumulative permeation amount and the retention amount in the skin) to the triptolide for the rats with diabetes is obviously increased.

KEYWORDS Triptolide; Diabetes; Skin permeability; Franz diffusion cell; Retention amount

糖尿病(Diabetes mellitus, DM)是由于胰岛素不足或胰岛素的细胞代谢缺陷所引起的葡萄糖、蛋白质及脂质代谢紊乱的内分泌系统疾病。糖尿病会引发各类并发症,皮肤病变就是其中之一。研究表明,在糖尿病的各个时期,可出现多种皮肤病变,糖尿病患者罹患皮肤病的比例约为25%~30%^[1]。如果仅考虑微循环代谢障碍及其对皮肤胶原蛋白的影响,几乎所有糖尿病患者均有皮肤受累。

糖尿病患者在治疗糖尿病以外的疾病如关节炎、红斑狼

疮等,经常需要外用雷公藤甲素(Triptolide)经皮给药制剂来治疗^[2]。然而,对于糖尿病患者而言,雷公藤甲素的不恰当使用可能增加其毒副作用,或降低其治疗效果。关于糖尿病患者如果同时患有类风湿关节炎,其皮肤与健康人皮肤在使用雷公藤甲素经皮给药制剂时是否存在差异,目前未见文献报道。因此,笔者采用离体Franz扩散技术对雷公藤甲素乳膏经正常大鼠和糖尿病大鼠皮肤透过的差异进行研究,以期对糖尿病患者临床合理应用雷公藤甲素提供参考。

1 材料

1.1 仪器

One Touch Ultra 2型血糖仪及试纸(美国强生公司);

△基金项目:广东省中医药局科技项目(No.20151054)

*副主任药师。研究方向:医院药学。电话:020-38665695。E-mail:zpz08@126.com

TK-20A 型药物透皮扩散试验仪(上海锴凯科技贸易有限公司);Seven Multi 型酸度计(瑞士Mettler Toledo公司);BG 型超纯水仪(美国托普仪器有限公司);1200 型高效液相色谱(HPLC)仪,包括6460型三重四极杆液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)仪、Agilent Mass Hunter 色谱管理系统(美国Agilent公司)。

1.2 药品与试剂

链脲佐菌素(STZ,美国Sigma公司,纯度:≥98%);雷公藤甲素对照品(中国科学院成都生物研究所,批号: MUST-14092510,纯度:≥98%);雷公藤甲素原料药(福建汉堂生制药股份有限公司,批号:20141023,纯度:98%);雷公藤甲素乳膏(广州市第十二人民医院药剂科自制,批号: 20141101,含量:1%);水为双蒸去离子水,甲醇、乙腈、甲酸铵均为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

SPF 级 Wistar 大鼠 20 只, ♂, 体质量(230 ± 10) g, 由南方医科大学实验动物中心提供[实验动物使用许可证号: SCXK (粤)2006-0015]。

2 方法与结果

2.1 雷公藤甲素含量测定方法的建立^[3-4]

2.1.1 色谱条件 色谱柱: Agilent ZORBAX-C₁₈ (50 mm × 4.6 mm, 1.8 μm); 流动相: 甲醇-水(60:40), 流速: 0.3 ml/min; 柱温: 30 °C; 进样量: 2 μl。

2.1.2 质谱条件^[3] 离子源: 电喷雾电离(ESI)+; 电离电压: +4.0 kV; 离子源温度: 110 °C; 干燥气温度: 350 °C, 流量: 7 L/min; 监测模式: 多重反应检测(MRM)模式, 检测离子对: *m/z* 361.1 → 91.1; 裂解电压: 135 V; 碰撞能量: 55 eV。

2.1.3 方法专属性考察 分别取空白乳膏基质、空白接收液、雷公藤甲素对照品、雷公藤甲素乳膏、扩散试验接收液(3 min)按上述条件进样测定。雷公藤甲素出峰时间约为 2.8 min, 雷公藤甲素空白乳膏基质溶液和空白接收液中均未检测到雷公藤甲素, 说明无干扰。HPLC-MS/MS 色谱图见图 1。

2.1.4 标准曲线的制备 将对照品贮备液(10 mg/ml)用甲醇逐级稀释, 得质量浓度分别为 1 100、550、225、125、25、5、1 ng/ml 的系列对照品溶液, 按上述条件进样测定。以雷公藤甲素峰面积(*y*)为纵坐标、雷公藤甲素质量浓度(*x*)为横坐标进行线性回归, 得回归方程为 $y = 900.52x + 1.43$ ($r = 0.9996$)。结果表明, 雷公藤甲素检测质量浓度的线性范围为 1~1 100 ng/ml。当信噪比为 5 时, 确定最低定量限为 1 ng/ml。

2.1.5 精密度、稳定性、重现性、回收率考察 依法进行精密度、稳定性、重现性试验, 结果各试验的 RSD 均小于 2.31%, 24 h 内稳定性试验结果表明供试品溶液稳定。回收率试验中, 平均透皮吸收回收率为 97.15%, RSD = 1.43% ($n = 6$)。

2.2 雷公藤甲素乳膏的制备(1%含药量)与测定

2.2.1 雷公藤甲素乳膏的制备^[5] 处方: 雷公藤甲素原料药 10 g, 液体石蜡 140 ml, 硬脂酸 100 g, 单硬脂酸甘油酯 50 g, 甘油 50 g, 白凡士林 50 g, 三乙醇胺 3.5 g, 十二烷基硫酸钠 1 g, 蒸馏水加至 1 000 g。取雷公藤甲素原料药加入甘油于研钵中研磨, 制成混悬液。先将油相和水相分别混合制备并加热至 80 °C, 再将水相缓慢加入油相中, 随加随搅拌, 搅拌至 60 °C 时, 将雷公藤甲素甘油混悬液加入, 并搅拌至冷凝, 即得。所制雷公藤甲素乳膏呈乳白色, 细腻均匀, 涂擦无刺激性。

2.2.2 雷公藤甲素乳膏的含量测定 精密称取相当于雷公藤甲素 20 mg 的乳膏置于烧杯中, 加入甲醇 30 ml, 水浴加热溶解, 冷却至室温, 进行过滤, 并将滤液置于 100 ml 量瓶中, 反复操作 3 次, 合并滤液, 用甲醇定容, 摇匀, 即得。以 HPLC-MS/

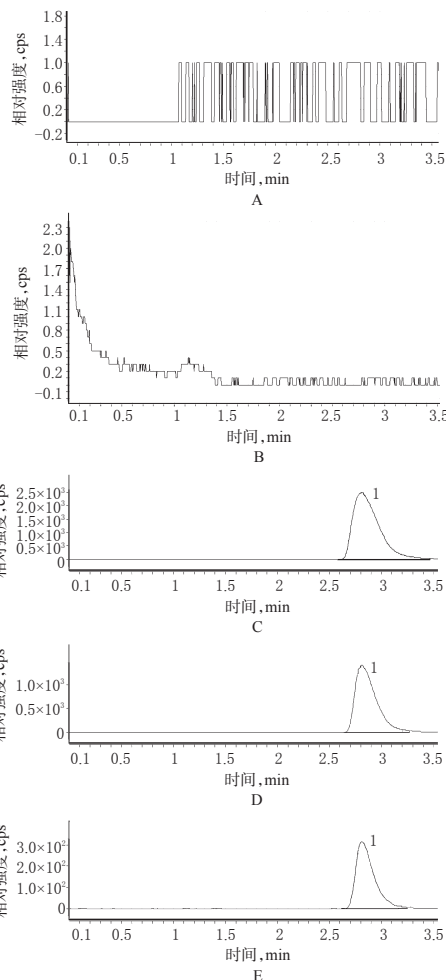


图 1 HPLC-MS/MS 色谱图

A. 空白乳膏基质; B. 空白接收液; C. 雷公藤甲素对照品; D. 雷公藤甲素乳膏; E. 扩散试验接收液; 1. 雷公藤甲素

Fig 1 HPLC-MS/MS chromatograms

A. blank cream base; B. blank receptor fluid; C. triptolide reference; D. Triptolide cream; E. receptor fluid for diffusion test; 1. triptolide

MS 法测得乳膏中雷公藤甲素含量为 20.31 mg, 占标示量的 101.55%, 符合规定(2010 年版《中国药典》规定占标示量百分比的 90%~110%)。

2.3 模型的复制

参考文献[6]方法, 一次性 ip 给予 1% STZ(55 mg/kg)以复制大鼠糖尿病模型。ip 给予 7、14、21、28、30 d 后分别测定大鼠尾尖血糖, 以血糖 > 16.7 mmol/L 作为糖尿病成模型标准^[7]。试验设正常对照。

2.4 体外透皮扩散试验

2.4.1 离体皮肤的制备 在复制模型 30 d 后分别取两组大鼠(模型组与正常对照组)ip 给予 10% 水合氯醛麻醉(3.5 ml/kg), 固定后取下已去毛的鼠皮, 并用蘸有生理盐水的脱脂棉除去皮下脂肪, 并立即进行 Franz 扩散试验。每张鼠皮取 4 份样品。

2.4.2 体外透皮试验 在接收池加入搅拌子, 并将“2.4.1”项下鼠皮固定在扩散池和接收池之间。先预热改良的 Franz 扩散池, 并在其中加入接收液[20% 乙醇生理盐水溶液(*V/V*)^[8]]。本试验恒温(37 ± 1) °C, 使用的扩散仪参数: 透皮扩散有效内径 1.8 cm, 接收池体积 6.5 ml, 搅拌子转速(300 ± 10) r/min。精密称取雷公藤甲素乳膏 1.0 g 加入扩散池中, 用保鲜膜封口, 预

防水分蒸发。分别于0.5、1、2、4、6、8、12 h从接收液中取出样品1 ml,同时补充1 ml温度为(37±1)℃的新鲜接收液。将接收液以离心半径13.5 cm、15 000 r/min离心10 min,取上清液以HPLC-MS/MS法测定雷公藤甲素含量。

测得的药物质量浓度按下列公式计算单位面积累积透过量(Q)。

$$Q = [c_n \times V_0 + \sum c_i \times V] / A$$

式中, V_0 :接收池体积; V :每次取样体积; c_n :第 n 个取样点测得的药物质量浓度; A :有效扩散面积(本试验中为2.543 4 cm²); c_i :第 i ($i \leq n-1$) 个取样点测得的药物质量浓度。

经计算,雷公藤甲素乳膏经正常对照大鼠和糖尿病模型大鼠皮肤 Q 对时间(t)作图,得雷公藤甲素渗透方程及相关经皮参数。 $Q-t$ 渗透动力学曲线见图2;雷公藤体外渗透相关参数见表1。

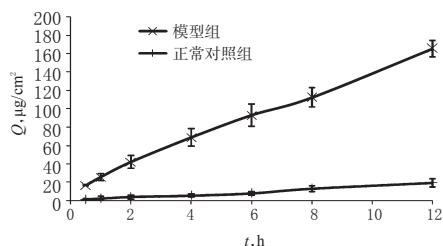


图2 $Q-t$ 渗透动力学曲线 ($n=4$)

Fig 2 $Q-t$ permeation kinetics curve ($n=4$)

表1 雷公藤甲素体外渗透相关参数 ($n=4$)

Tab 1 Relative parameters of triptolide permeation *in vitro* ($n=4$)

组别	回归方程	r	Q , $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	稳态渗透速率, $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$	滞后时间, h
正常对照组	$Q=1.555t-0.211$	0.991 5	19.22 ± 4.32	1.555	0.14
模型组	$Q=12.66t+14.06$	0.998 0	$165.42 \pm 8.90^*$	12.66^*	-1.43

注:与正常对照组比较, * $P < 0.05$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.05$

从表1可看出,模型组大鼠 Q 与正常对照组比较有明显增加。以透皮时间与 Q 进行回归分析,得回归方程,回归方程中斜率即为稳态渗透速率 [$\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$], 直线在 x 轴上的截距即为滞后时间 (T_{lag})。正常对照组与模型组的药物稳态渗透速率分别为1.555、12.66 $\mu\text{g}/(\text{h}\cdot\text{cm}^2)$, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 模型组和正常对照组的滞后时间分别为-1.43、0.14 h。体外透皮试验12 h模型组的 Q 是正常对照组的8.61倍。

2.4.3 大鼠皮肤各层中雷公藤甲素滞留量的测定 体外透皮扩散试验结束后,将扩散池中的鼠皮用蒸馏水清洗,除去鼠皮上残留的乳膏,棉花擦干。然后进行以下操作:(1)用Scotch胶布剥离角质层(20次),用20 ml 甲醇超声萃取胶布内的药物,每次10 min,重复2次,合并提取液,并蒸干溶剂;残渣用甲醇溶解后,定容至10 ml,以离心半径13.5 cm、10 000 r/min离心30 min,上清液经微孔滤膜过滤后,用HPLC-MS/MS法测定含量。(2)将剥离角质层的皮肤剪碎,加入10 ml生理盐水,匀浆5 min后,用40 ml 甲醇超声萃取,处理步骤同上角质层,用HPLC-MS/MS法测定皮肤中雷公藤甲素的含量。采用SPSS13.0软件处理试验数据。各组数据均为计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果显示,体外透皮12 h后,雷公藤甲素在模型组皮肤角质层和真皮层中的含量分别为(6.28 ± 0.31)、(34.32 ± 0.47) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$; 正常对照组皮肤角质层和真皮层中的含量分别为(5.05 ± 0.39)、(12.48 ± 0.35) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 。两组角质层中的药物含量并无统计学差异,但是真皮层中的含量差异有统计学意义

($P < 0.05$)。

由上述结果可知,以大鼠复制糖尿病模型后,不仅雷公藤甲素的稳态渗透速率和 Q 增加,同时药物在皮肤真皮层中的滞留量也明显增加 ($P < 0.05$)。

3 讨论

雷公藤甲素由于在治疗人自身免疫性疾病方面的良好疗效,被广泛用于治疗风湿和类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病,但雷公藤甲素治疗量和中毒量接近,可致多系统的不良反应^[9]。糖尿病患者皮肤组织在无外源性创伤的情况下已处于病理状态,因此,糖尿病患者外用雷公藤甲素应注意用量,谨防透过量过大导致的毒副作用。

透皮试验结果显示,与正常对照组比较,模型组雷公藤甲素透过量明显增加,其渗透速率大,透皮的滞后时间明显缩短,说明在复制模型后大鼠皮肤可能发生较明显改变,致使药物经皮透过特性发生改变。有研究表明,糖尿病模型大鼠表皮组织变薄^[10],这可能是导致雷公藤甲素透过糖尿病模型大鼠皮肤速率增加的直接原因之一。同时研究发现,糖尿病模型大鼠表皮除药物渗透皮肤的能力增强外,皮肤中的滞留量也有了明显增加。透皮试验12 h后,模型大鼠皮肤角质层的含量与正常对照大鼠并无差异,但是真皮层中的含量却明显增加,其原因可能是糖尿病皮肤结构的改变,使得药物在经皮吸收过程中在真皮层内产生积累、形成储库。

基于以上考虑,人的皮肤可能也存在相同情况。故建议糖尿病患者在使用雷公藤甲素外用治疗时,酌情考虑药物的使用剂量。有关糖尿病模型大鼠使用雷公藤甲素后的血药浓度及在皮下组织中药物的分布有待进一步的实验研究。研发适合糖尿病患者的雷公藤甲素外用制剂,以减少雷公藤甲素毒副作用的发生,也将是未来的研究重点。

参考文献

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2013[J]. *Diabetes Res Clin Practice*, 2010, 87(1): 4.
- [2] Xiao JL, Jiang ZZ, Zhang LY. Triptolide: progress on research in pharmacodynamics and toxicology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 155(1): 67.
- [3] 李颖,汪永忠,李翔,等. UPLC法测定人血清中雷公藤甲素浓度[J]. *中国药房*, 2013, 24(12): 1 083.
- [4] Zhuang XM, Liu PX, Zhang YJ, et al. Simultaneous determination of triptolide and its prodrug MC002 in dog blood by LC-MS/MS and its application in pharmacokinetic studies[J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(1): 131.
- [5] 金伟华,范开华,于波涛,等. 地奥司明乳膏的制备及其含量测定[J]. *中国药房*, 2012, 23(29): 2 735.
- [6] Kang SI, Jin YJ, Ko HC, et al. Petalonia improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2008, 373(2): 265.
- [7] 王琳,李国锋,胡文军,等. 糖尿病大鼠皮肤的组织学改变及其对糖皮质激素药物经皮吸收的影响[J]. *药学学报*, 2010, 45(1): 114.
- [8] Cazares-Delgado J, Balaguer-Fernandez C, Calatayud-Paseual A, et al. Transdermal iontophoresis of dexamethasone sodium phosphate *in vitro* and *in vivo*: effect of experimental parameters and skin type on drug stability and transport kinetics[J]. *Eur J Pharm Biopharm*,

大鼠CB1基因真核表达载体的构建及初步鉴定[△]

刘佳^{1*}, 李晶², 严磊³, 赵婷婷³, 王慧娟³, 赖国旗³, 龙明^{2#} (1.重庆三峡中心医院药学部, 重庆 404000; 2.重庆三峡医药高等专科学校第一附属医院神经外科, 重庆 404120; 3.重庆医科大学实验动物中心, 重庆 400016)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)16-2184-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.16.08

摘要 目的:构建大鼠I型大麻素受体(CB1)真核基因表达载体,并检测其在细胞中的表达情况。方法:从大鼠海马组织中提取总RNA,逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)扩增出CB1基因片段,产物连接到pMD18-T载体上。阳性实验筛选出阳性克隆,经EcoR I、BamH I双酶切及测序鉴定后,将其连接到载体pcDNA 3.1(+)中,构建质粒载体pcDNA3.1(+)-CB1,脂质体转染原代人胚肾293细胞(HEK293细胞)。用Western blot实验鉴定细胞中CB1蛋白的表达,用免疫荧光细胞染色联合激光扫描共聚焦法检测其在细胞中表达的部位。结果:采用RT-PCR成功获得大鼠CB1基因,PCR扩增得到1 500 bp左右的CB1基因片段,双酶切鉴定及DNA测序证实质粒载体pcDNA3.1(+)-CB1构建成功。Western blot实验、免疫荧光细胞染色联合激光扫描共聚焦法证实载体pcDNA3.1(+)-CB1能在HEK293细胞中表达,且表达产物主要分布在细胞膜表面和细胞质中。结论:构建的pcDNA3.1(+)-CB1表达载体能成功转入真核HEK293细胞,并在细胞膜表面和细胞质中表达CB1蛋白。

关键词 I型大麻素受体;逆转录-聚合酶链反应;质粒载体

Construction and Preliminary Identification of the Eukaryotic Expression Vector of CB1 Gene in Rats

LIU Jia¹, LI Jing², YAN Lei³, ZHAO Ting-ting³, WANG Hui-juan³, LAI Guo-qi³, LONG Ming² (1.Dept. of Pharmacy, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China; 2.Dept. of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Three Gorges Medical College, Chongqing 404120, China; 3.Laboratory Animal Center, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To construct the eukaryotic expression vector of cannabinoid receptor 1 (CB1) in rats and test its expression in cells. METHODS: The total RNA was extracted from the hippocampus tissues in rats, and subjected to reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) to produce CB1 gene segments by amplification. The product was connected to pMD18-T, and after identified by double enzyme digestion with EcoR I and BamH I and sequencing following the screening by the positive test, it was cloned in the carrier pcDNA 3.1(+) to construct plasmid carrier pcDNA3.1(+)-CB1 which was transfected into HEK293 cells (primary human embryo kidney 293 cells) by liposome. Western blot was adopted to determine the protein expression of CB1 in the cells. Immunofluorescent cytochemical staining combined with confocal laser scanning was employed to determine the position of CB1 protein in the transfected cells. RESULTS: CB1 was successfully obtained in the RT-PCR. About 1 500 bp CB1 segments were produced by amplification in the PCR. The plasmid vector pcDNA3.1(+)-CB1, after the determination by double enzyme digestion and DNA sequencing, was confirmed to be successfully constructed. According to the identification by western blot and immunofluorescent cytochemical staining combined with confocal laser scanning, the carrier pcDNA 3.1(+)-CB1 can be expressed in HEK293 cells, and the expression products were mainly distributed in the cell membrane surface and matrix. CONCLUSIONS: CB1 protein can be expressed on the surface of the membrane and in the cytosol of HEK293 cells into which recombinant plasmid pcDNA3.1(+)-CB1 is transfected.

KEYWORDS Cannabinoid receptor 1; Reverse transcription polymerase chain reaction; Plasmid carrier

大麻素是从印度大麻(*Cannabis sativa*)里发现的一组萜酚类化合物,通过与大麻素受体(Cannabinoid receptor, CB)作用而发挥生物作用。大麻素受体主要存在于哺乳动物神经和免疫系统中^[1],现今已发现两个亚型: I型CB(CB1)和II型CB

(CB2)。CB1主要分布于脑、脊髓与外周神经系统,故又称为中枢型CB,而脑内的CB1主要分布于基底神经节(包括黑质、苍白球和外侧纹状体)、海马癌症(CA)锥体细胞层、小脑和大脑皮质^[2]。通过激活CB1可以调节多种神经递质的释放,如多

2010, 75(2): 173.

△ 基金项目:重庆市基础与前沿研究计划项目(No.cstc2014jcyjA10049);重庆市卫生局医学科研项目(No.2012-1-096);重庆市高等学校青年骨干教师资助计划

* 学士。研究方向:药房管理、药学研究。E-mail:6772868@qq.com

通信作者:主任医师。研究方向:神经外科。E-mail:mybestdorothy@hotmail.com

[9] 张鑫.雷公藤制剂毒副作用及减毒方法研究进展[J].中国药学杂志,2013,48(22):1 897.

[10] 熊璐琪.糖尿病大鼠皮肤的组织学改变对不同脂溶性的地塞米松经皮渗透与吸收的影响[D].广州:南方医科大学,2011.

(收稿日期:2015-02-05 修回日期:2015-03-05)

(编辑:张静)