

骨通贴膏对甲醛疼痛模型大鼠的镇痛作用及机制研究[△]

李好菲^{1*}, 杜婕莹², 曾森³, 王璐³, 宋健平¹, 王琪^{1,4}, 叶俏波⁴, 张志坚¹, 袁捷^{1,2#} (1. 广州中医药大学科技园, 广州 510445; 2. 广州中医药大学中药学院, 广州 510064; 3. 桂林华润天和药业有限公司, 广西桂林 541001; 4. 广东新南方青蒿药业有限公司, 广东梅州 514021)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1766-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.11

摘要 目的: 研究骨通贴膏对甲醛疼痛模型大鼠的镇痛作用及机制。方法: 60只SD大鼠随机均分为空白组, 模型组, 骨通贴膏低、中、高剂量组(0.594、1.188、2.376 g/贴, 含生药0.48、0.96、1.92 g)与醋酸泼尼松组(ig给药, 0.005 4 g/kg, 外贴基质), 采用甲醛法复制大鼠疼痛模型, 造模后立即给药。采用电子压痛仪测定给药1、2、3、4、6 h后各组大鼠痛阈值; 给药6 h后, 于腹主动脉取血0.3 mL并处死大鼠, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定大鼠血浆中 β -内啡肽(β -EP)、前列腺素E₂(PGE₂)含量, 分光光度法测定大鼠血清、炎症组织中一氧化氮(NO)含量, 放射免疫法检测大鼠血清、炎症组织及脑组织中P物质含量。结果: 与造模前比较, 模型组大鼠各个时段痛阈值均降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与空白组比较, 模型组大鼠PGE₂、NO、炎症组织和脑组织中P物质含量显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型组比较, 骨通贴膏各剂量组大鼠给药后对应时间点的痛阈值升高, PGE₂、炎症组织与脑组织中P物质含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 骨通贴膏中、高剂量组 β -EP含量升高、炎症组织中NO含量降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 骨通贴膏高剂量组血清中NO含量降低($P < 0.05$)。结论: 骨通贴膏具有一定的镇痛抗炎作用, 其作用机制可能与降低PGE₂、NO、P物质含量, 升高 β -EP含量有关。

关键词 骨通贴膏; 大鼠; 镇痛作用; 机制; β -内啡肽; 前列腺素E₂; 一氧化氮; P物质

Study on the Analgesic Effect and Mechanism of Gutongtie Paste on Model Rats with Formaldehyde-induced Pain

LI Yufei¹, DU Jieying², ZENG Sen³, WANG Lu³, SONG Jianping¹, WANG Qi^{1,4}, YE Qiaobo⁴, ZHANG Zhijian¹, YUAN Jie^{1,2} (1. Sci-tech Industrial Park, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510445, China; 2. School of TCM, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510064, China; 3. Guilin Huarun Tianhe Pharmaceutical Co., Ltd., Guangxi Guilin 541001, China; 4. Guangdong Artepharm Pharmaceutical Co., Ltd., Guangdong Meizhou 514021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the analgesic effect and mechanism of Gutongtie paste on model rats with formaldehyde-induced pain. **METHODS:** 60 SD rats were randomly divided into blank group, model group, Gutongtie paste low-dose, medium-dose, high-dose groups (0.594, 1.188, 2.376 g/paste, containing crude drug 0.48, 0.96, 1.92 g) and prednisone acetate group (ig, 0.005 4 g/kg, external bonding matrix). Model rats with pain was induced by formaldehyde method and immediately administered after modeling. Electronic tenderness instrument was adopted to determine the pain threshold of rats' ankle joint after administration of 1, 2, 3, 4, 6 h. After 6 h, blood sample 0.3 mL was taken from abdominal aorta then rats were sacrificed. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was conducted to determine the β -endorphin (β -EP), prostaglandin E₂ (PGE₂) contents; spectrophotometry was used to determine nitric oxide (NO) content in rats' serum and inflammatory tissue; and radioimmunoassay was adopted to detect the substance P content in rats' serum, inflammatory tissue and brain tissue. **RESULTS:** Compared with before modeling, pain thresholds in model group at each period were significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with blank group, PGE₂, NO of rats, substance P content in inflammatory tissue and brain tissue in model group were significantly increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with model group, pain thresholds in Gutongtie paste groups at corresponding time points were increased, PGE₂ and substance P contents in inflammatory tissue and brain tissue were decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); β -EP and NO contents in serum in Gutongtie paste medium-dose, high-dose groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), NO contents in serum in Gutongtie paste high-dose group were decreased ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** Gutongtie paste has a certain analgesic and

[△] 基金项目: 广东省省级科技计划项目(No.2013B090800024, 2014B040404066)

* 硕士研究生。研究方向: 重大疾病的中医药防治。电话: 020-87479792。E-mail: 416627382@qq.com

通信作者: 研究员, 博士。研究方向: 中药新药开发。电话: 020-87479792。E-mail: 466754442@qq.com

anti-inflammatory effect, and the mechanism may be related to reducing PGE₂, NO, substance P contents, increasing β -EP content.

KEYWORDS Gutongtie paste; Rats; Analgesic effect; Mechanism; β -endorphin; Prostaglandin E₂; Nitric oxide; Substance P

疼痛的产生机制尚不十分明确,现代医学对此主要有疼痛特异性与闸门控制学说^[1]。中医理论则认为,疼痛主要是由气血运行不畅,气滞血瘀、痹阻经络所致。骨通贴膏含有丁公藤、麻黄、当归、干姜、乳香、三七等活血化瘀、行气止痛类药物,主要用于寒湿阻络兼血瘀证之局部关节痛症、麻木肿胀、屈伸不利等,在临床上治疗各类痛症均有较好效果^[2-3],但其具体作用机制尚未十分明确。因此,在本研究中,笔者拟建立大鼠甲醛疼痛模型,评价骨通贴膏的镇痛作用,并探讨其作用机制,以期为临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

YLS-3E 电子压痛仪(北京中慧天诚科技有限公司);Sunrise 酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司);TP-2101 电子天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司)。

1.2 药品与试剂

骨痛贴膏(广西桂林华润天和药业有限公司,批号:201505,规格:7 cm×10 cm);醋酸泼尼松片(浙江仙琚制药股份有限公司,批号:130615,规格:5 mg/片);甲醛(天津市大茂化学试剂厂,批号:20131015);一氧化氮(NO)检测试剂盒(上海闵巨实业有限公司,批号:201511); β -内啡肽(β -EP)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:C6518790162/16)、前列腺素 E₂(PGE₂)ELISA 试剂盒(批号:C2805790160/20)、P 物质检测试剂盒(批号:T29016286/29)均购自武汉华美生物工程有限公司。

1.3 动物

SPF 级 SD 大鼠 60 只,♂ ♀ 各半,体质量 130~170 g,购自广州中医药大学实验动物中心[实验动物生产许可证号:SCXK(粤)2013-0034;实验动物质量合格证号:44005800002938]。

2 方法

2.1 分组、造模与给药

称定 60 只大鼠的体质量并采用电子压痛仪测定大鼠右后肢踝关节处给药前的痛阈值(以大鼠初始嘶叫或挣扎为标准),根据给药前痛阈值、体质量、性别将 60 只大鼠分层随机分为空白组,模型组(外贴基质),骨通贴膏低、中、高剂量组(外贴给药,0.594、1.188、2.376 g/贴,含生药 0.48、0.96、1.92 g,中剂量贴膏为临床等效使用剂量),醋酸泼尼松组(阳性对照,ig,0.005 4 g/kg,同时外贴基质,给药剂量根据文献[4]确定),每组 10 只。除空白组外,各组大鼠均于右后足足跖 iv 5% 甲醛溶液 0.1 mL,诱发局部急性炎症,引发持续性疼痛,复制甲醛炎症疼痛模型。造模后,各组大鼠立即给药 1 次,模型组、醋酸泼尼松组大鼠外贴基质于致炎部位^[4-6]。

2.2 疼痛相关指标检测

采用电子压痛仪测定给药 1、2、3、4、6 h 后各组大鼠右后肢踝关节处痛阈值。给药 6 h 后,以 5% 水合氯醛麻醉大鼠并于腹主动脉分别以普通管和乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采血 3 mL,4 ℃ 静置 24 h 后,离心(离心半径为 8 cm,3 000 r/min)10 min,取上清液;处死大鼠并解剖取右后肢踝关节处局部炎症组织及中脑备用。ELISA 法测定大鼠血浆中 β -EP、PGE₂ 含量;分光光度法检测血清、炎症组织中一氧化氮(NO)含量;放射免疫法检测血清、炎症组织及脑组织中 P 物质含量。操作步骤均严格按照各试剂盒说明书进行。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件对所得数据进行分析。所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。定量资料组间比较采用单因素方差分析;当组间差异性显著时,则采用 LSD 检验进行各组间两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠痛阈值测定结果

与造模前比较,模型组大鼠痛阈值在各个时间点均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,骨通贴膏各剂量组与醋酸泼尼松组大鼠在给药后相应时间点痛阈值均显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表 1。

表 1 各组大鼠痛阈值测定结果($\bar{x} \pm s, n = 10, g$)

Tab 1 Determination results of thresholds in rats of each group($\bar{x} \pm s, n = 10, g$)

组别	造模前	给药 1 h 后	给药 2 h 后	给药 3 h 后	给药 4 h 后	给药 6 h 后
模型组	133.54 ± 30.66	97.32 ± 15.11 ^{△△}	114.34 ± 21.74 [△]	97.4 ± 12.65 ^{△△}	113.41 ± 17.92 [△]	111.71 ± 15.03 [△]
骨通贴膏低剂量组	133.79 ± 37.34	149.63 ± 30.66 ^{###}	142.08 ± 25.65 ^{###}	149.07 ± 18.93 ^{###}	143.97 ± 29.53 [#]	152.30 ± 26.19 ^{###}
骨通贴膏中剂量组	133.27 ± 26.90	160.17 ± 33.09 ^{###}	139.64 ± 16.28 [#]	143.63 ± 30.64 ^{###}	154.62 ± 34.19 ^{###}	158.28 ± 25.65 ^{###}
骨通贴膏高剂量组	133.02 ± 10.00	176.37 ± 29.81 ^{###}	159.93 ± 24.76 ^{###}	161.87 ± 46.38 ^{###}	162.18 ± 25.19 ^{###}	158.56 ± 14.40 ^{###}
醋酸泼尼松组	133.26 ± 19.48	159.47 ± 21.80 ^{###}	143.51 ± 15.13 ^{###}	152.14 ± 37.80 ^{###}	146.90 ± 25.94 ^{###}	155.99 ± 17.45 ^{###}

注:与造模前比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{###} $P < 0.01$

Note: vs. before modeling,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$; vs. model group,[#] $P < 0.05$,^{###} $P < 0.01$

3.2 各组大鼠血浆中 PGE₂、 β -EP 含量测定结果

与空白组比较,模型组大鼠 PGE₂ 含量显著升高($P < 0.05$), β -EP 含量有所降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,骨通贴膏各剂量组与醋酸泼

尼松组大鼠 PGE₂ 含量均显著降低($P < 0.05$),骨通贴膏中、高剂量组与醋酸泼尼松组大鼠 β -EP 含量显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),详见表 2。

3.3 各组大鼠血清与炎症组织中 NO 含量测定结果

表2 各组大鼠血浆中PGE₂、β-EP含量测定结果($\bar{x} \pm s$, n=10, pg/mL)

Tab 2 Determination results of content of PGE₂, β-EP in the blood plasma in rats of each group ($\bar{x} \pm s$, n=10, pg/mL)

组别	PGE ₂	β-EP
空白组	4.92 ± 2.59	149.82 ± 121.13
模型组	10.20 ± 9.01*	82.74 ± 41.34
骨通贴膏低剂量组	4.97 ± 4.70*	156.35 ± 101.94
骨通贴膏中剂量组	5.12 ± 2.78 [#]	193.80 ± 74.66 [#]
骨通贴膏高剂量组	4.95 ± 5.52 [#]	234.29 ± 220.50 ^{##}
醋酸泼尼松组	4.82 ± 1.86 [#]	194.96 ± 100.14 [#]

注:与空白组比较,*P<0.05;与模型组比较,*P<0.05,##P<0.01

Note: vs. blank group, *P<0.05; vs. model group, #P<0.05, ##P<0.01

与空白组比较,模型组大鼠血清和炎症组织中NO含量均显著升高(P<0.05或P<0.01);与模型组比较,骨通贴膏高剂量组、醋酸泼尼松组大鼠血清与炎症组织,骨通贴膏中剂量组大鼠炎症组织中NO含量显著降低(P<0.05或P<0.01),详见表3。

表3 各组大鼠血清与炎症组织中NO含量测定结果($\bar{x} \pm s$, n=10, μmol/L)

Tab 3 Determination results of content of NO in serum and inflammatory tissue in rats of each group ($\bar{x} \pm s$, n=10, μmol/L)

组别	血清	炎症组织
空白组	88.89 ± 14.34	1 221.24 ± 108.85
模型组	107.56 ± 12.52*	1 357.86 ± 87.03**
骨通贴膏低剂量组	91.72 ± 29.80	1 269.70 ± 107.97
骨通贴膏中剂量组	91.55 ± 12.87	1 209.17 ± 103.16 ^{##}
骨通贴膏高剂量组	88.40 ± 23.11 [#]	1 244.49 ± 117.51 [#]
醋酸泼尼松组	83.46 ± 21.70 [#]	1 229.90 ± 123.20 [#]

注:与空白组比较,*P<0.05,**P<0.01;与模型组比较,*P<0.05,##P<0.01

Note: vs. blank group, *P<0.05, **P<0.01; vs. model group, #P<0.05, ##P<0.01

3.4 各组大鼠血清、炎症组织与脑组织中P物质含量测定结果

与空白组比较,模型组大鼠炎症组织和脑组织中P物质含量显著升高(P<0.05或P<0.01);与模型组比较,骨通贴膏各剂量组和醋酸泼尼松组大鼠炎症组织与脑组织中P物质含量均显著降低(P<0.05或P<0.01);各组大鼠血清中P物质含量比较差异无统计学意义(P>0.05),详见表4。

4 讨论

中医理论认为疼痛的产生主要是由于风、寒、湿、热等外邪侵袭或跌打损伤导致人体内气血瘀滞、痹阻经络,如《黄帝内经·举痛论》中提出“寒气入经而稽迟”“客于脉中则气不通,故卒然而痛”,治疗以行气活血、通络止痛为主^[7]。中药经皮给药制剂具有毒副作用小、疗效稳定、使用方便等优点^[8]。骨通贴膏由诸多活血化瘀、行

表4 各组大鼠血清、炎症组织与脑组织中P物质含量测定结果($\bar{x} \pm s$, n=10, pg/mL)

Tab 4 Determination results of substance P in the serum, inflammatory tissue and brain tissue in rats of each group ($\bar{x} \pm s$, n=10, pg/mL)

组别	血清	炎症组织	脑组织
空白组	138.15 ± 39.01	77.95 ± 72.45	305.95 ± 148.14
模型组	166.65 ± 16.63	205.88 ± 86.40**	438.44 ± 197.33*
骨通贴膏低剂量组	157.48 ± 70.71	143.42 ± 66.76 [#]	296.31 ± 148.32 [#]
骨通贴膏中剂量组	155.27 ± 59.80	135.36 ± 62.20 [#]	284.59 ± 147.39 [#]
骨通贴膏高剂量组	151.44 ± 56.08	110.31 ± 67.08 ^{##}	256.12 ± 130.57 ^{##}
醋酸泼尼松组	151.62 ± 34.99	139.47 ± 55.15 [#]	145.84 ± 59.57 ^{##}

注:与空白组比较,*P<0.05,**P<0.01;与模型组比较,*P<0.05,##P<0.01

Note: vs. blank group, *P<0.05, **P<0.01; vs. model group, #P<0.05, ##P<0.01

气止痛类中药组成,并采用新型聚异丁烯材料作为贴膏基质,在前期实验中,已证实其对皮肤未见毒性和致敏性、使用安全、性质稳定、药物释放性好^[9],适于临床使用。

甲醛诱导的疼痛模型因其操作简单、病变直观,且造模周期短、效果显著,注射后可立即导致实验动物产生持续性疼痛,从而适用于镇痛药物的筛选与疼痛机制的研究^[10]。本实验采用经典的以5%甲醛溶液注射于大鼠足跖皮下的方法复制模型,大鼠在注射后迅速出现舔足、缩腿、抬脚等反应,与文献[11-12]记载相符合。醋酸泼尼松属于糖皮质激素,有较强的抗炎作用,可有效减少组织炎症反应与炎症介质的合成与释放,故本研究选其为阳性对照药物。本实验结果表明,骨通贴膏各剂量均可有效提高甲醛致大鼠足跖肿胀痛阈值,表现出良好的镇痛作用。

现阶段,中医药的镇痛机制研究多以中医理论结合现代医学方法的模式展开,采用现代化分析技术,对与疼痛产生机制相关的指标进行检测^[13-14]。PGE₂是在机体受到刺激时释放的一种炎症介质,在大量释放时可直接引起疼痛或使神经根痛阈下降而引起疼痛;β-EP是一种具有啡样活性的神经多肽,也具有一定的镇痛活性。研究证实,调节PGE₂与β-EP水平可有效缓解疼痛,如复方南星止痛膏通过增加外周血中β-EP水平、减少PGE₂的含量而表现出提高大鼠足跖肿胀痛阈值的作用^[6];NO作为神经递质和信息传递分子,在中枢和外周神经中均起着重要的痛觉调节作用;P物质则是在伤害性传入神经末梢时释放,能传递痛觉信息致疼痛产生的兴奋性递质。本实验结果表明,骨通贴膏能够有效调节上述各指标水平,增加β-EP,抑制PGE₂、NO与P物质的合成与释放,这可能是其发挥镇痛作用的机制之一。本研究为骨通贴膏在临床的应用提供了一定的理论依据,但其更具体确切的机制则还需要进一步研究探讨。

参考文献

[1] 王群,吕岩.疼痛特异性学说与闸门控制学说:争论还在

12种市售亚微乳制剂稳定性评价及稳定性考察方法研究[△]

陈伟^{1*},周君卓²,董武军²,王宇¹,乔涌起¹,李国辉^{1#}(1.国家癌症中心/中国医学科学院肿瘤医院,北京100021;2.中国医学科学院药物研究所,北京100050)

中图分类号 R944.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)13-1769-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.13.12

摘要 目的:评价12种市售亚微乳制剂的稳定性,并筛选稳定性考察方法。方法:选取市售的12种亚微乳制剂,分别采用高压灭菌(121℃,30min)、高速离心(4000r/min,15min)、加速试验[温度(40±2)℃、相对湿度(75±5)%的条件下放置6个月]3种考察方法对亚微乳的pH、粒径等指标进行测定,通过SPSS 22.0软件进行粒径分布方差、卡方检验并评价3种考察方法的相关性。结果:在稳定性考察方面,12种亚微乳pH值在加速试验后有不同程度下降,平均粒径大于300nm的亚微乳有6种;9种亚微乳的粒径方差分布在0.05~0.15之间,8种亚微乳卡方检验结果分布在1以下;加速试验后4种亚微乳平均粒径变化大于10nm。在稳定性考察方法方面,高压灭菌与加速试验皮尔森(Pearson)卡方渐进显著性为0.665>0.05,表明两者无相关性(没有显著性),高压灭菌稳定性结果并不能说明加速试验的结果;高速离心与加速试验Pearson卡方渐进显著性为0.004<0.05,表明高速离心稳定性与加速试验结果有显著相关性。结论:市售亚微乳稳定性评价结果均符合要求;高速离心可在一定程度上代替加速试验。

关键词 亚微乳;稳定性;高压灭菌;高速离心;加速试验;粒径

Study on the Stability Evaluation of 12 Kinds of Submicro Emulsion in Market and the Test Method for the Stability

CHEN Wei¹, ZHOU Junzhuo², DONG Wujun², WANG Yu¹, QIAO Yongqi¹, LI Guohui¹ (1.National Cancer Center / Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; 2.Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100050, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the stability of 12 kinds of submicro emulsion in market, and screen the test method for the stability. METHODS: 12 kinds of submicro emulsion in market were selected, high pressure sterilization (121℃, 30 min), high speed centrifugation (4 000 r/min, 15 min), accelerated test [placing 6 months under temperature of (40±2)℃, relative humidity of (75±5)%] were conducted to investigate the pH, particle size and other indexes, and SPSS 22.0 was used to analyze the distribution variance and chi-square test, and investigate the correlation of 3 evaluation methods. RESULTS: In terms of stability investigation, the pH value of 12 kinds of submicro emulsion decreased to some extent after accelerated test, average particle

- 持续[J].中国疼痛医学杂志,2014,20(9):609-613.
- [2] 王冠.骨通贴膏对急性软组织损伤患者疼痛的影响[J].中国医药导刊,2015,17(12):1239-1241.
- [3] 王涛然,刘群.天和骨通贴膏配合手法治疗骶髂关节痛100例[J].中国医药导刊,2015,17(8):826-827,834.
- [4] 陈荣明,姜淼,殷书梅,等.复方南星止痛膏对甲醛等致炎症疼痛模型大鼠止痛作用及c-fos表达的影响[J].世界中西医结合杂志,2008,3(8):454-456.
- [5] 胡晨,陈荣明,殷书梅,等.复方南星止痛膏的镇痛作用观察及机理探讨[J].南京中医药大学学报,2009,25(2):140-142.
- [6] 李仪奎.中药药理实验方法学[M].2版.上海:上海科学技术出版社,2006:246.
- [7] 孙悦,丁成华,丁明,等.《素问·举痛论》病因病机与诊治发微[J].世界中医药,2014(3):302-304.
- [8] 杜冠峰,何宇愿,湛江城,等.中药镇痛活性成分经皮给药研究进展[J].安徽医药,2015,19(1):1-5.
- [9] 杜婕莹,曾森,王璐,等.聚异丁烯骨通贴膏经皮肤给药的安全性研究[J].中国药房,2016,27(25):3512-3514.
- [10] 张梦,骆艳丽.疼痛相关疾病动物模型研究概况[J].西部医学,2014,26(6):814-816.
- [11] Fischer M, Carli G, Raboisson P, et al. The interphase of the formalin test[J]. *Pain*, 2014, 155(3):511-521.
- [12] 沈立姿,房立丛,于津鹏,等.大鼠疼痛模型研究进展[J].重庆医学,2013,42(10):1166-1169.
- [13] 王晓玲,乐健,洪战英,等.中药镇痛实验的研究进展[J].药学服务与研究,2011,11(3):213-217.
- [14] 陆怡,朱元章,朱国福,等.中药镇痛机理研究概述[J].世界中医药,2015(4):629-632.

△基金项目:中国癌症基金会“北京希望马拉松”专项基金资助项目(No.LC2014B05)

* 硕士。研究方向:药物制剂、药动学、临床药理学。电话:010-87788577。E-mail:sorros900@126.com

通信作者:主任药师。研究方向:医院药理学。电话:010-87788574。E-mail:lgh0603@126.com

(收稿日期:2016-10-24 修回日期:2017-03-13)
(编辑:刘明伟)