

载三联抗结核药物硫酸钙/聚氨基酸 人工材料体外缓释性能的观察

刘海涛¹, 施建党², 王 骞³, 王自立², 耿广起², 德向研², 王 洁⁴, 杨宗强²

(1 宁夏医科大学总医院创伤骨科 750004 银川市; 2 宁夏医科大学总医院脊柱骨科 750004 银川市;

3 美国南佛罗里达大学药学院 33612 坦帕; 4 宁夏医科大学科学技术实验中心 750004 银川市)

【摘要】目的:探讨载三联抗结核药物硫酸钙/聚氨基酸人工材料在模拟体液中的药物缓释性能。**方法:**避光环境下以 100:3:3:12 的比例称取硫酸钙/氨基酸复合材料 500mg、异烟肼(isoniazid, INH)15mg、利福平(rifampicin, RFP) 15mg、吡嗪酰胺(pyrazinamide, PZA) 60mg 制备载药人工缓释材料, 将其置于模拟体液中, 分别于浸泡 3h、12h、24h、36h、48h、60h、72h、1~14 周时取材料浸提液, 应用高效液相色谱法(HPLC)检测其中 INH、RFP、PZA 三种药物的浓度, 并据其计算单位时间段内药物释出质量。**结果:**载三联抗结核药的硫酸钙/聚氨基酸人工材料在模拟体液中浸泡 3h 时浸提液中释出 INH、RFP、PZA 的浓度分别达到 $152.96 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$ 、 $92.90 \pm 2.17 \mu\text{g/ml}$ 和 $334.90 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$, 在 8 周前各时间点的浸提液中, 3 种药物浓度均较高; 至 8 周时 PZA 的释出浓度、10 周时 RFP 释出浓度、11 周时 INH 的释出浓度仍高于其 10 倍的最小抑菌浓度, 之后逐渐降低; 未载药硫酸钙/聚氨基酸人工材料在有效检测时间内药物出峰时间处未见有意义杂质峰出现。**结论:**载三联抗结核药硫酸钙/聚氨基酸人工材料具有较为平稳、持续时间较长的有效缓释性能, 三种药物在模拟体液中释出药物的浓度均可达到体内杀死结核分枝杆菌的浓度。

【关键词】抗结核药; 硫酸钙/聚氨基酸; 缓释; 体外

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2015.03.09

中图分类号: R978.3, R944 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2015)-03-0239-06

The experimental study of sustained drug release of calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB drugs: an in vitro study/LIU Haitao, SHI Jiandang, WANG Qian, et al//Chinese Journal of Spine and Spinal Cord, 2015, 25(3): 239-244

【Abstract】Objectives: To explore the properties of sustained drug release of the calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB in vitro. **Methods:** The calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB drugs was produced in dark environment[proportion: 100:3:3:12 calcium sulfate/amino acid composite 500mg, isoniazid(INH) 15mg, rifampicin(RFP) 15mg, pyrazinamide(PZA) 60mg]. The concentration of each drug(INH, RFP, PZA) was detected by high performance liquid chromatography(HPLC) and the unit period of drug release quality at 3h, 12h, 24h, 36h, 48h, 60h, 72h, 1-14w was measured, respectively in simulated body fluid in vitro. **Results:** The concentration of INH, RFP and PZA release in simulated body fluid of triple anti-tuberculosis drugs calcium sulfate/poly(amino acids) bone at 3h reached $152.96 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$, $92.90 \pm 2.17 \mu\text{g/ml}$ and $334.90 \pm 12.3 \mu\text{g/ml}$, respectively, and the three kinds of drug concentrations were higher at each time point before eight weeks. The concentration of PZA at the eighth week, the concentration of RFP at the 10th week and INH at the 11th week were still 10 times higher than the minimum inhibitory concentration (MIC), then decreased gradually. There was no contamination peak in drug release of effective measurement time in control group. **Conclusions:** Triple anti-tuberculosis drugs calcium sulfate/poly(amino acids) bone can reach reliable and longer duration of effective drug release. Concentrations of three drugs are

基金项目:国家自然科学基金项目(代码:81060149);宁夏自然科学基金项目(代码:NZ10117)

第一作者简介:男(1981-),住院医师,研究方向:创伤外科

电话:(0951)6743243 E-mail:49902705@qq.com

并列第一作者:施建党 E-mail:shi_jiandang@163.com;王骞 E-mail:49902705@qq.com

通讯作者:王自立 E-mail:wangzlnx@126.com

high enough to kill mycobacterium tuberculosis otheoretically.

[Key words] Anti-TB drugs; Calcium sulfate/amino acid polymer artificial; Sustained-release; In vitro

[Author's address] Department of Orthopaedic, Ningxia Medical University, Yinchuan, 750004, China

抗结核药物治疗是脊柱结核治愈的根本,但常规口服与静脉应用抗结核药物难以保证脊柱结核病灶局部足够的药物浓度,是脊柱结核目前治疗面临的难点之一^[1-3]。持续较低的药物浓度可导致病程延长以及耐药结核杆菌的出现^[4]。药物缓释系统是一种新型给药的制剂或装置,通过扩散、化学控释、材料控释的方法使药物在一定时间内,根据临床治疗的浓度需求,按一定的速度释放,作用于靶器官或特定靶组织;并能够在较长时间内维持在有效杀菌浓度之上。近年来对于兼具药物缓释与成骨性能的局部药物缓释系统(local drug delivery system, LDDS)的研究受到了高度重视^[5]。针对脊柱结核治疗中存在的病灶局部药物浓度过低、缺损修复困难的现状,制备载药人工缓释材料以解决上述两大难题具有重要的临床价值^[6]。目前用于脊柱结核的载药人工缓释材料或多或少地存在着强度低、前期释放过快而后期释放不足、成骨性能差等问题^[7-9]。硫酸钙/聚氨基酸人工材料具有较好的抗压缩强度、组织相容性、缓释性能、成骨特性等优点,已成为近年研究的热点^[10-12]。但该材料复合抗结核药之后的缓释性能如何尚未见文献报告。本研究采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)测定模拟体液(simulated body fluid, SBF)浸泡载三联抗结核药[异烟肼(INH)、利福平(RFP)、吡嗪酰胺(PZA)]的硫酸钙/聚氨基酸人工材料在不同时间点浸提液中的药物浓度,评价其在体外的缓释性能。

1 材料与方法

1.1 主要材料、试剂与仪器

高效液相色谱仪(HPLC)D-2000(日本日立公司);色谱柱:CN(5 μ m)、250mm $\times$ 4.6mm(美国 Waters 公司);恒温水浴振荡器 HZS-H(中国东联电子技术开发公司);1-庚烷磺酸钠(国药集团化学试剂有限公司);乙腈(德国 Merck 公司);INH、RFP、PZA 标准品(中国药品技术监督检验所);硫酸钙/聚氨基酸复合材料(四川国纳公司);氯化钾(分析纯)、磷酸氢二钠(分析纯)、磷酸二氢钾(分

析纯)均购于化学试剂厂。

1.2 载三联抗结核药硫酸钙/聚氨基酸人工缓释材料的制备

根据前期预实验结果及国内外相关载药缓释系统的文献报道优化配方^[13,14],在避光环境下以 100:3:3:12 的比例分别称取硫酸钙/聚氨基酸复合材料 500mg、INH 15mg、RFP 15mg、PZA 60mg,将 3 种药物研磨至粉末状,与硫酸钙/聚氨基酸复合材料混合均匀后移入试管。取 0.25ml 高纯水缓慢加入试管,用玻璃棒搅拌均匀,涡旋混合器振荡 10~15s 后注入直径 9mm、高度 6mm 柱形模具中,3kg 压力压实保持 2~3min,将模压成型的载药人工材料取出,避光自然干燥 12h 以上,即得已固化载药人工材料。用同样方法制备不混合任何药物的硫酸钙/聚氨基酸固化人工材料。将上述两种材料经环氧乙烷消毒灭菌后避光保存备用。

1.3 浸提液的采集

取 8 块载三联抗结核药 HRZ 硫酸钙/聚氨基酸人工缓释材料和 2 块未载药硫酸钙/聚氨基酸人工缓释材料,每块材料分别置入 10ml 经 0.22 μ m 滤器处理过的磷酸缓冲液(PBS, pH 值 7.35~7.40)模拟体液中,用锡箔纸包裹,避光放入 37 $^{\circ}$ C 恒温振荡器中,转速设定为 100r/min 持续震荡于整个实验周期。于浸泡 3h、12h、24h、36h、48h、60h、72h、1~14 周每周各时间点取浸提液 5ml,并回补 PBS 模拟体液 5ml。浸提液用 0.22 μ m 滤器过滤后加入 1ml 的进样瓶中避光保存,备高效液相色谱仪检测用。

1.4 浸提液药物浓度检测

采用高效液相色谱仪对不同时间点浸提液样本中 INH、RFP、PZA 的药物浓度进行检测,计算单位时间段内药物的释放度。色谱条件:CN(5 μ m)、250mm $\times$ 4.6mm 色谱柱;流动相采用 0.01mol/L 庚烷磺酸钠(pH 值 2.2):乙腈=45:55;流速 1.0ml/min;检测波长 270nm;柱温 30 $^{\circ}$ C;进样体积 10 μ l。

利用 HPLC 在上述色谱条件下检测已知浓度的 INH、RFP、PZA 溶液,进样 6 次,进样体积分别为 1.0 μ l、2.0 μ l、5.0 μ l、10.0 μ l、20.0 μ l、50.0 μ l;通过

测试设备软件分析进行数据处理, 分别得出这三种药物浓度的标准曲线方程: INH $C_{\text{浸提液浓度}} = (S + 475.9)/9469$ 、RFP $C_{\text{浸提液浓度}} = (S + 1705)/6145$ 、PZA $C_{\text{浸提液浓度}} = (S + 437.6)/17330$ 。S 为药物出峰的峰面积。

利用 HPLC 在上述色谱条件下检测不同时间点浸提液中 INH、RFP、PZA 对应曲线峰面积(S), 再通过标准曲线回归方程换算得到各时间点浸提液中各药物的浓度, 通过公式 $M_n = 10C_n - 5C_{n-1}$ 计算每个取样时间段内药物释放的质量, 通过 $X = [(M_1 + M_2 + \dots + M_n)/M_{\text{总载药量}}] \times 100\%$ 公式计算出每次取样时间点的释放度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2 结果

2.1 载药人工材料与非载药人工材料 HPLC 色谱图

载药人工材料浸提液的色谱图见图 1。从图 1 中可以看出, 2.96min 为 PZA 的药物峰、3.76min 为 INH 的药物峰、9.48min 为 RFP 的药物峰, 说明载药人工材料能够释药且能用 HPLC 法检测到药物浓度。未载药人工材料浸提液的色谱图见图 2, 各个时间点色谱图的高度一致, 无药物峰及其他杂质峰出现。载药人工材料浸提液各药物出峰时间点上没有影响因子特别大的干扰峰出现, 说明硫酸钙/聚氨基酸复合材料降解产物对药物检测值影响可以忽略。

2.2 载药人工材料体外缓释药物浓度

不同时间点浸提液中药物浓度见表 1。在前 8 周各个时间点的浸提液中 3 种药物浓度均较高; 至 8 周时 PZA 的释出浓度、10 周时 RFP 释出浓度、11 周时 INH 释出浓度均高于其 10 倍的最小抑菌浓度(MIC), 之后逐渐降低。

2.3 载药人工材料体外缓释药物释放度

不同时间点浸提液药物释放度见表 2。3h 时 INH、RFP、PZA 释放度分别为 10.20%、6.19%、5.58%; 1d 时 INH、RFP、PZA 释放度分别为 32.26%、18.13%、20.76%; 2d 时 INH、RFP、PZA 释放度分别为 48.62%、24.65%、32.91%; 3d 时 INH、RFP、PZA 释放度分别为 58.62%、30.83%、47.34%; 7 周时 INH、RFP、PZA 释放度分别为 91.75%、48.66%、88.10%; 8 周时 INH 未检测到药物释出, 9 周时 RFP 与 PZA 未检测到药物释出。前 36h 三种药物出现了不同程度的“突释”现象。

3 讨论

药物缓释系统是近年来发展较快的给药方式。本研究制备载了三联抗结核药(HRZ)硫酸钙/聚氨基酸人工材料, 目的在于获得一种新型材料植入病灶清除之后的缺损部位, 兼具抗结核和修复骨缺损的双重作用, 以解决目前脊柱结核治疗中传统方法给药后病灶局部药物浓度过低与脊柱不稳的难题。硫酸钙/聚氨基酸是一种理想的骨替代材料, 植骨效果与自体骨相当^[13,14]。选用其作为载体, 可以修复病灶清除后的骨缺损。INH、RFP、PZA 均为抗结核的一线主药, 且三种药物合用有很好的协同效果。选用其作为载入药物, 在病灶局部可起到协同作用, 提高了抗结核药物功效, 从而

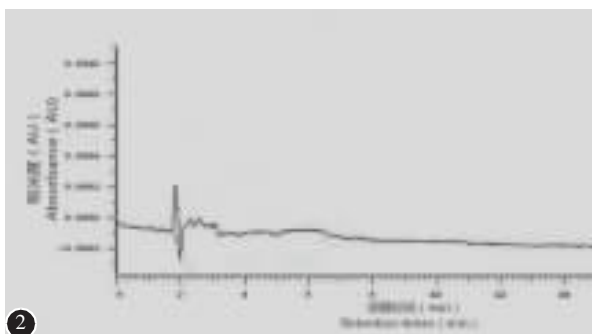
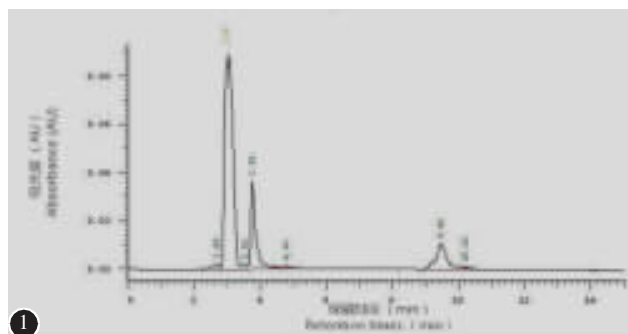


图 1 载三联抗结核药 HRZ 硫酸钙/聚氨基酸人工缓释材料 8 周时浸提液色谱图 图 2 未载药硫酸钙/聚氨基酸人工缓释材料 8 周时浸提液色谱图

Figure 1 Chromatograms of leaching liquor with the calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB drugs(8W) **Figure 2** Chromatograms of leaching liquor with no drug-loaded calcium sulfate/polylactic acid artificial carrier material(8W)

表 1 载三联抗结核药(HRZ)硫酸钙/聚氨基酸人工材料不同时间点浸提液药物浓度 ($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/ml}$, $n=8$)

Table 1 The drug concentration of leaching liquor with the calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB drugs at different time points

	INH	RFP	PZA
3h	152.96±1.32	92.90±2.17	334.90±12.3
12h	208.46±1.63	106.69±0.89	527.87±9.56
24h	216.97±2.40	118.93±3.01	568.68±12.57
36h	235.22±0.68	104.20±2.96	667.95±12.03
48h	236.14±1.51	105.18±2.65	679.10±14.29
60h	204.18±0.97	104.85±3.42	728.06±10.68
72h	166.09±1.45	92.84±2.89	841.28±17.61
1w	166.51±1.58	90.58±3.02	831.21±13.05
2w	152.21±0.43	93.10±5.42	882.63±15.78
3w	158.60±1.76	89.37±4.64	822.09±10.78
4w	152.54±1.91	79.90±6.85	855.34±6.88
5w	161.36±0.87	73.80±4.56	758.31±9.36
6w	172.90±2.57	69.85±3.19	682.39±4.87
7w	97.84±0.59	65.59±2.98	450.23±10.32
8w	45.20±2.38	43.23±4.77	240.03±9.35
9w	12.41±1.13	14.02±3.56	74.91±4.48
10w	6.40±0.44	1.57±0.23	37.73±1.35
11w	1.04±0.21	0±0	13.64±1.69
12w	0.56±0.13	0±0	4.46±0.41
13w	0±0	0±0	0.61±0.06
14w	0±0	0±0	0±0

缩短临床治疗时间。

抗结核药物浓度的测定和检测结果的精确度直接影响治疗方案的制定;能否对各个时间点药物浓度进行及时有效的精确检测,直接影响到载药人工材料释放性能的综合评价。药物检测方法常用的有薄层法、紫外分光光度法、HPLC 法等^[15]。紫外分光光度法虽然操作简便、迅速、成本较低,但灵敏度差、受杂质干扰较为明显。近年来采用最多的是 HPLC 法,其特异性强、灵敏度高、变异小。本研究采用 HPLC 法测定浸提液中 INH、RFP、PZA 浓度,采用庚烷磺酸钠缓冲液调节 pH 值,方法简便、快捷;吸收波长 270nm 时,2.96s 出 PZA 药物峰、3.76s 出 INH 药物峰、9.48s 出 RFP 药物峰;三个药物峰之间能够较好地分开,无重叠。作者在预实验中多次测量,出峰时间有较好的重现性,测定结果稳定可靠。同时发现未载药人工材料的浸提液中降解产生的物质在吸收波长 270nm 条件下,在上述载药材料的各药物出峰时间点上,

表 2 载三联抗结核药(HRZ)硫酸钙/聚氨基酸人工材料在不同时间点的药物释放度 (%)

Table 2 The release rate of the calcium sulfate/amino acid polymer artificial bone carrying 3 anti-TB drugs

	INH	RFP	PZA
3h	10.20	6.19	5.58
12h	24.75	13.76	15.68
24h	32.26	18.13	20.76
36h	40.71	21.11	27.15
48h	48.62	24.65	32.91
60h	54.36	28.13	39.38
72h	58.62	30.83	47.34
1w	64.19	33.77	54.18
2w	68.78	36.96	61.96
3w	74.28	74.28	68.31
4w	79.17	42.16	75.71
5w	84.84	44.42	81.22
6w	90.99	46.61	86.28
7w	91.75	48.66	88.10
8w	—	49.35	88.34
9w	—	—	—
10w	—	—	—
11w	—	—	—
12w	—	—	—
13w	—	—	—
14w	—	—	—

色谱图高度一致,无大的影响因子的波峰出现。

本研究采用经 0.22 μm 滤器处理过的 PBS (pH 7.35~7.40) 模拟体液,但不能和体内完全一致,手术部位是一个动态的内环境,出血以及漏出的淋巴液通过毛细血管和静脉吸收,部分浸提液被用来进行液体交换,载药人工材料始终存在于一定药物浓度的体液中,但是在体外释放的药物不会被代谢掉,同样药物浓度也不可能被高频率监测,所以我们将取样视为代谢,始终保留样本瓶内一定药物浓度模拟体液存在,尽可能模拟体内代谢环境,这与 McLaren 等^[16]的研究方法一致。同时取样多少也将测量的高效液相色谱仪精密密度考虑进去,即使后期测试中药物释放很少量,微小的浓度变化也能被检测到。结果显示能检测到药物浓度的时间与能检测到释放度的时间是不一致的,主要原因是由最初设计方案决定的,每次取样 5ml(一半)回补 5ml(一半),后期尽管药物已经不再释放(释放度不存在),但试管内药物在每一次

取样后都客观存在一定质量(样品检测浓度 $\times$ 5ml)。随着实验周期的延长药物不稳定降解以及每一次取样后浓度被稀释,直至浓度低至高效液相色谱仪测试的精密度以下,不再测出浓度,所以能检测到药物浓度的时间长于能检测到释放度的时间。经过对载药人工材料边降解边释药全过程各时间点的药物浓度的监测,发现 INH 释药时间为 7 周,RFP、PZA 释药时间为 8 周。然而药物浓度能够检测到的时间均在 10 周以上,长于其他学者利用同种异体骨、PLGA 缓释微球、壳聚糖等作为缓释载体的释药时间^[17]。有研究发现,RFP 的最小抑制浓度(MIC)为 0.005~0.5 μ g/ml,INH 的 MIC 为 0.025~0.05 μ g/ml,在 pH 值为 5.0 的情况下,PZA 的 MIC 为 1.5 μ g/ml,药物浓度大于 10 倍 MIC 即达到杀死结核杆菌的浓度^[18]。INH 第 11 周监测浓度高于其 10 倍的 MIC;RFP 第 10 周监测浓度与其 10 倍的 MIC 相当;PZA 第 8 周监测浓度高于其 10 倍的 MIC^[19]。这可能是由于各药物水溶性及稳定性的差别,药物测量各时间点上存在一定差别。RFP 的水溶性差,有效药物浓度的维持时间较短,也可能是由于 RFP 的化学性质不稳定、见光容易分解之故。虽然在实验过程中采取了严格的避光措施,但在色谱图上还是出现了附近的波峰,最可能的原因是 RFP 见光后发生了化学变化,产生化学结构、极性相近的醌式 RFP 等衍生物所致^[14]。

缓释药物系统突释现象一直是困扰研究者的一个难题。突释效应^[20,21]一般出现在药物释放的最初阶段,在短时间内释放出大量的药物,产生全身不良反应。对于靶向缓释载体而言,这将导致靶部位有效药物质量的减少,最终削弱缓释载体的靶向作用。2005 版《中国药典》规定体外药物释放开始 0.5h 内的释放量应小于 40%,对于安全性差的药物更应进行严格控制。出于载药人工材料对人体绝对安全性的考虑,本研究中人工材料总载药量小于每日临床口服与静脉滴注的用药量^[22],且药物是在长时间内以相对稳定的速率释放的,保证单位时间内药物释放量处于安全范围内。

释放度测定系指测定药物从缓释制剂、控释制剂、肠溶制剂及透皮贴剂等在规定条件下释放的速度和程度。本研究利用高效液相色谱法检测出每种药物峰面积,由测算的曲线方程计算每次取样的药物浓度,进而计算所载药物的累计释放

百分率^[23],即为药物的释放度,由药物浓度计算分别得出 INH、RFP、PZA 释放度,3d 时,INH、RFP、PZA 释放度分别为 58.62%、30.83%、47.34%。可以看出,人工材料在模拟体液中 3d 释药量较大,但随着时间的延长药物释放度趋于平稳。材料在模拟体液中早期存在释放相对较快的现象,这可能与制备过程中给予一定压力塑形时,载药人工材料表面药物分布相对较多有一定关系^[24]。浸泡初期,药物释放主要是由位于材料表面的药物扩散和分散于硫酸钙晶体之间没有与聚氨基酸大分子螯合的药物的扩散来实现。到中后期,载药人工材料的药物释放主要由于材料骨架逐渐被破坏即降解,药物逐渐暴露于周围环境中来完成的,聚合物的降解速度决定了药物释放的速度。在本研究中,13 周时 INH 未测得药物释出,11 周时 RFP 未测得药物释出,14 周时 PZA 未测得药物释出,但硫酸钙/聚氨基酸人工材料尚有近 20%的残存,这可能是由于各药物水溶性及化学性质不稳定造成的。总体药物释放情况表明,硫酸钙/聚氨基酸作为 INH、RFP、PZA 的载体制作成的载药人工材料,在药物控释的效果上符合在病灶周围治疗的药物浓度和疗程的实验设计。但是,从实验数据可以看出,最初的释放速度相对较快,从而降低了人工材料的有效载药量,影响了药物的后期释放;另外,缓释系统有效药物生物利用度即 INH、RFP、PZA 释药量分别占总载药量的 91.75%、49.35%、88.34%,未被完全利用。

本研究结果表明,硫酸钙/聚氨基酸材料载抗结核药具有一定的缓释性能,对脊柱结核局部用药提供了良好的实验依据。但本研究在药物缓释初期存在集中释放的现象、材料抗压缩强度在经过浸泡后会减小以及药物缓释时间相对短等不足,只是对载抗结核药物人工材料研究的创新与开端,有待继续完善,为后续载三联抗结核药物人工材料的研究提供理论基础。

4 参考文献

1. 戈朝晖,王自立,魏敏吉. 脊柱结核病灶中抗痨药物浓度的测定[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(2): 36-40.
2. Wang Z, Ge Z, Jin W, et al. Treatment of spinal tuberculosis with ultrashort-course chemotherapy in conjunction with partial excision of pathologic vertebrae[J]. Spine J, 2007, 7(6): 671-681.
3. Oga M, Arizono T, Takasita M, et al. Evaluation of the risk

- of instrumentation as a foreign body in spinal tuberculosis: clinical and biologic study[J]. Spine, 1993, 18(13): 1890-1894.
4. 德向研, 施建党, 王自立, 等. 载三联抗结核药硫酸钙/氨基酸聚合物人工骨体内缓释实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(6): 531-536.
5. Hirota K, Hasegawa T, Nakajima T, et al. Delivery of rifampicin-PLGA microspheres into alveolar macrophages is promising for treatment of tuberculosis [J]. J Control Release, 2010, 142(3): 339-346.
6. Ge Z, Wang Z, Wei M. Measurement of the concentration of three antituberculosis drugs in the focus of spinal tuberculosis [J]. Eur Spine J, 2008, 17(11): 1482-1487.
7. Raman C, Berkland C, Kim K, et al. Modeling small-molecule release from PLG microspheres: effects of polymer degradation and nonuniform drug distribution [J]. J Control Release, 2005, 103(1): 149-158.
8. Chono S, Tanino T, Seki T, et al. Efficient drug delivery to alveolar macrophages and lung epithelial lining fluid following pulmonary administration of liposomal ciprofloxacin in rats with pneumonia and estimation of its antibacterial effects[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2008, 34(10): 1090-1096.
9. 张阳德, 赵志坚, 张浩伟, 等. 纳米药物的药代动力学研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(7): 1028-1031.
10. 赵增辉, 蒋电明, 苏保, 等. 复合骨修复材料——聚氨基酸/硫酸钙的生物相容性研究[J]. 功能材料, 2011, 42(5): 807-811.
11. 苏保, 蒋电明, 严永刚, 等. 氨基酸聚合物/硫酸钙生物工程骨的生物相容性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(1): 40-44.
12. 朱建伟, 杨晓波, 沈彬, 等. 氨基酸聚合物复合硫酸钙材料的体内生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(51): 9572-9576.
13. Chen WJ, Tsai TT, Chen LH, et al. The fusion rate of calcium sulfate with local autograft bone compared with autologous iliac bone graft for instrumented short-segment spinal fusion[J]. Spine, 2005, 30(20): 2293-2297.
14. Lei D, Wardlaw D, Hukins DW. Mechanical properties of calcium sulphate/hydroxyapatite cement [J]. Biomed Mater Eng, 2006, 16(6): 423-428.
15. 梁陈方, 王亚洲, 肖萍. 利福平血药浓度测定方法的比较研究[J]. 广西医学, 2009, 31(10): 1530-1531.
16. McLaren AC, McLaren SG, Nelson CL, et al. The effect of sampling method on the elution of tobramycin from calcium sulfate[J]. Clin Orthop Relat Res, 2002, 403: 54-57.
17. Joosten U, Joist A, Frebel T, et al. Evaluation of an in situ setting injectable calcium phosphate as a new carrier material for gentamicin in the treatment of chronic osteomyelitis: studies in vitro and in vivo [J]. Biomaterials, 2004, 25(18): 4287-4295.
18. Liu P, Zhu Q, Jiang J. Distribution of three antituberculous drugs and their metabolites in different parts of pathological vertebrae with spinal tuberculosis[J]. Spine, 2011, 36(20): E1290-1295.
19. 陆宇, 王彬, 郑梅琴, 等. 应用 Alamar Blue 和 MTT 测定抗结核药物最低抑菌浓度的研究[J]. 中国防痨杂志, 2007, 29(6): 499-501.
20. 龙娜, 吕竹芬. 微球缓释系统的突释现象及其影响因素[J]. 中国药师, 2010, 13(3): 421-423.
21. 黄小玲. 不同生产厂家利福平胶囊的稳定性研究[J]. 航空航天医药, 2009, 26(8): 90.
22. 王峰, 涂家生, 张钧寿, 等. PLGA 微球控释系统的突释及其控制[J]. 药学进展, 2003, 27(3): 142-146.
23. 狄忠, 李志平, 刘燕, 等. 高效液相色谱法测定复方非洛地平控释片中 2 个组分释放度[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(12): 1015-1018.
24. 肖清华, 邓泽珍, 刘建湘, 等. 抗结核药致肝损害危险因素分析[J]. 中国抗生素杂志, 2004, 29(12): 760-761.
- (收稿日期: 2014-09-22 末次修回日期: 2015-02-25)
(英文编审 蒋欣/贾丹彤)
(本文编辑 卢庆霞)

消息

中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会第八届学术年会征文通知

中国中西医结合医学会脊柱医学专业委员会自 2007 年在北京成立以来,在全国同仁的大力支持下,积极地推动了我国脊柱医学领域的基础研究和诊疗新技术的迅速发展,学会的学术工作越来越受到全国中医骨科同仁的欢迎和支持。为了进一步加强我国中西医结合脊柱学科的发展与完善,推动脊柱外科的创新与发展,展示近年来我国脊柱外科领域所取得的成果与进展,拟定于 2015 年 5 月 22 日~24 日在洛阳召开由中国中西医结合医学会脊柱医学专业委员会主办、河南省洛阳正骨医院、河南省骨科医院脊柱外科承办的“中国中西医结合学会脊柱医学专业委员会第八届学术年会”,会议将特邀国内外著名脊柱外科专家作专题讲演,并邀请国内同道参会交流。投稿要求:(1)征文范围:脊柱相关疾病的中医、西医及中西医结合基础和临床研究;上颈椎伤病诊疗新技术;脊柱微创、融合与非融合治疗;椎间盘源性疾病的非手术诊疗手段;脊柱脊髓损伤的康复和功能重建。(2)征文要求:请提供 400 字的结构式论文摘要(包括题目、目的、方法、结果及结论),并尽快将发言题目发至会议邮箱,以便安排日程。来稿请注明作者姓名、工作单位、通信地址、邮编及联系电话。请用 E-mail 投稿,投稿邮箱:xyjyh2015@126.com。截稿日期:2015 年 3 月 31 日。联系人:杨磊 13592077531。