

介孔二氧化硅纳米材料的皮肤安全性研究

陈日来^{1*}, 李玉珍², 李衡梅¹, 刘新宇², 李成², 李红侠¹(1.深圳市福田区第二人民医院, 广东深圳 518049; 2. 广东医学院附属福田医院, 广东深圳 518033)

中图分类号 R965.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)41-3878-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.41.13

摘要 目的:评价介孔二氧化硅纳米材料(MSNs)的皮肤渗透性、刺激性及过敏性。方法:在体透皮实验中,将分别载不同量(0.75%和3%, W/W)MSNs和氨基修饰的MSNs(NH₂-MSNs)的凝胶涂布于大鼠背部皮肤,考察24 h后皮肤中硅含量及在皮肤组织中的分布($n=4$);皮肤刺激性实验中,将分别载3% MSNs和NH₂-MSNs的凝胶多次(1次/d,共7 d)涂布于家兔完整皮肤及破损皮肤,采用自体左右侧自身对照,给药期间每日观察局部皮肤红斑及水肿情况($n=4$);皮肤过敏性实验中,于实验第1、7、14天将载3% MSNs和NH₂-MSNs的凝胶、凝胶基质和1% 2,4-二硝基氯代苯溶液(阳性对照)分别涂布于豚鼠背部皮肤左侧致敏,于末次致敏后14 d(第28天)同法涂药于右侧激发接触,以是否出现红斑或水肿为指标,观察局部皮肤的过敏反应($n=6$)。结果:载0.75%、3% MSNs的凝胶致皮肤中硅含量分别为(10.812 ± 3.963)、(22.050 ± 5.721) μg/g,载0.75%、3% NH₂-MSNs的凝胶致皮肤中硅含量分别为(7.799 ± 2.068)、(16.416 ± 3.221) μg/g,透射电镜显示MSNs能跨过皮肤屏障,进入真皮层;完整皮肤和破损皮肤均未出现红斑或水肿现象;与阳性对照比较,载MSNs及NH₂-MSNs的凝胶均未导致豚鼠皮肤出现红斑或水肿。结论:MSNs作为局部施药载体具有良好的皮肤安全性。

关键词 介孔二氧化硅纳米材料;凝胶;渗透性;刺激性;致敏性;皮肤

Study on the Safety of Mesoporous Silica Nanomaterials to Skin

CHEN Ri-lai¹, LI Yu-zhen², LI Heng-mei¹, LIU Xin-yu², LI Cheng², LI Hong-xia¹(1. Shenzhen Futian District Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518049, China; 2. The Affiliated Futian Hospital of Guangdong Medical College, Guangdong Shenzhen 518033, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the skin permeation *in vivo*, irritation and hypersensitivity of mesoporous silica materials (MSNs). METHODS: *In vivo* transdermal experiments: 0.75% and 3% MSNs-loaded gel and NH₂-MSNs-loaded gel were coated on skin of rats' back respectively; the content of silicon and its distribution in skin were investigated within 24 h ($n=4$). The skin irritation test: the intact and damaged skin of rabbits was coated by 3% MSNs-loaded and 3% NH₂-MSNs-loaded gel repeatedly (once a day, for 7 days); by comparison rabbits' skin left side with right side, the edema and erythema of topical skin were observed every day during medication ($n=4$). The skin allergy test: the left side skin of guinea pigs' back was coated by 3% MSNs-loaded and 3% NH₂-MSNs-loaded gel, gel matrix and 2,4-dinitrochlorobenzene (positive control) on the 1st, 7th and 14th day; 14 days after last sensitization (28th day), the right side skin of guinea pigs' back was coated with same drug by same method; the allergic reaction was observed according to edema and erythema ($n=6$). RESULTS: The contents of silicon in skin treated with 0.75% or 3% MSNs-loaded gel were (10.812 ± 3.963) μg/g and (22.050 ± 5.721) μg/g; those of skin treated with 0.75% or 3% NH₂-MSNs-loaded gel were (7.799 ± 2.068) μg/g and (16.416 ± 3.221) μg/g. TEM showed that MSNs could enter the dermis through passing skin barrier. No edema and erythema was found in intact and damaged skin. Compared with positive control, MSNs-loaded and NH₂-MSNs-loaded gel didn't result in erythema or edema of guinea pigs' skin. CONCLUSIONS: MSNs shows good safety to skin as vehicle for topical drug delivery.

KEYWORDS Mesoporous silica nanomaterials; Gel; Permeation; Irritation; Hypersensitivity; Skin

介孔二氧化硅纳米材料(Mesoporous silica nanomaterials, MSNs)是一种新型无机纳米材料,因其具有有序网状含孔结构、孔径分布窄且可调节、比表面积巨大、可表面化学修饰等特性^[1-3],被广泛应用于催化、吸附、材料及药物载体等领域的研究^[4-7]。随着MSNs的规模化生产及其产品的普及,导致其与人体直接接触的机会日益增加。皮肤作为外源性物质的主要靶组织^[8],MSNs有可能透过皮肤进入机体,在生物体内产生一定的生物学效应,因此有必要对其皮肤安全性进行研究。本文选择了目前研究最为广泛的MSNs和氨基修饰的MSNs

(NH₂-MSNs),基于其凝胶的施药形式,通过在体皮肤渗透实验、刺激性实验和过敏性实验,对MSNs的外用安全性进行考察,为其进一步研究和开发提供理论依据。

1 材料

1.1 仪器

ICPE-9000型电感耦合等离子发射光谱仪(日本岛津公司);Hitachi-7500透射电子显微镜(日本日立公司);BS 323S分析天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

MSNs和NH₂-MSNs(中南大学材料学院,白色固体状粉末,粒径:200~300 nm,孔径:3~10 nm);1,2-丙二醇(长沙分

* 主任药师。研究方向:临床药学。电话:0755-83116181。E-mail:rilai2001@qq.com

路口塑料化工厂,分析纯);2,4-二硝基氯代苯(DNCB,美国Sigma公司,纯度:98.8%);脱水山梨醇单油酸酯(司盘80,湖南尔康制药有限公司);聚氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 52)、卡波姆934(德国BASF公司);其余试剂均为分析纯。

1.3 动物

家兔8只,♀♂各半,体质量(2.5±0.5)kg;豚鼠44只,♀♂各半,体质量(330±30)g,均由湖南省长沙市开福区东创实验动物科技服务部提供,合格证号:SCXK(湘)2009-0012。

2 方法与结果

2.1 凝胶的制备

称取卡波姆934约0.5g,研磨后先加入少量纯化水润湿,再补足至22.65ml,搅拌均匀后,静置过夜,使充分溶胀,用三乙醇胺调节pH至7.4,得凝胶基质。称取MSNs、NH₂-MSNs各0.75g,分别加入1,2-丙二醇22.5g,高速剪切5min(1000×g),探头超声3min,得MSNs/丙二醇分散液、NH₂-MSNs/丙二醇分散液。称取司盘80、聚氧乙烯硬脂酸酯各1.5g、液体石蜡7.25g,依次加入到MSNs/丙二醇分散液、NH₂-MSNs/丙二醇分散液中,60℃水浴热溶搅匀,即油相。在磁力搅拌下(900r/min),往油相中缓慢加入纯化水32.50ml,60℃水浴搅拌30min后,停止加热,得初乳。当温度降为50℃时,将乳液以细流状加入到凝胶基质中,恒速搅匀、放冷,即分别制得载0.75%MSNs或NH₂-MSNs的凝胶。同法操作,分别制备载3%(最大载材料量)MSNs或NH₂-MSNs的凝胶、空白凝胶(不含MSNs或NH₂-MSNs),待用。

2.2 皮肤中硅含量的测定方法

2.2.1 检测条件。电感耦合等离子体发射光谱仪优化参数:射频(RF)功率1300W,雾化器流量0.8L/min,辅助气流量1.0L/min,等离子气流量15L/min,雾化气压力220kPa,一次读数时间10s,进样延时20s,泵速15r/min,分析谱线251.611nm。

2.2.2 样品前处理。取涂布区皮肤(0.25cm×0.25cm),用滤纸吸干皮肤表面的凝胶,丙二醇冲洗皮肤表面5次,每次3ml,清洗后再用滤纸吸干。精密称取皮肤样品0.4g,置于耐高温微波消解罐中,加入5ml硝酸和2ml氢氟酸,室温下静置预消解30~40min,再将红外扫描异常监控系统的温度设为200℃,分3个阶段(20~180、180~200、200~220℃)进行消毒,每个阶段6min。消解完毕后,趁热打开罐盖加入4%硼酸2ml,迅速盖紧,待冷至室温后,放置于通风橱内静置抽风,至清澈后转移至10ml量瓶中,加少许去离子水洗涤消解罐与罐盖3~4次,再定容至10ml,涡旋混匀,按“2.2.1”项下条件测定皮肤中硅含量(μg/g)。

2.2.3 方法学考察。将参照国家标准配制的5%稀硝酸硅标准溶液稀释至0.25、0.5、1.0、2.0、4.0、8.0μg/ml的系列标准溶液,按“2.2.1”项下条件测定其中硅含量,得硝酸硅标准溶液中硅峰面积(y)对质量浓度(x)的标准曲线方程为: $y=789.635x-21.328(r^2=0.9999)$ 。在该检测条件下,定量限、精密度及回收率结果均符合生物样本分析的一般要求^[9]。

2.3 在体透皮实验

取豚鼠20只,随机分为5组,即空白凝胶组、0.75%MSNs凝胶组、0.75%NH₂-MSNs凝胶组、3%MSNs凝胶组、3%NH₂-MSNs凝胶组,每组4只,实验过程中豚鼠自由饮食饮水。给药前24h将豚鼠背部皮肤去毛(3cm×3cm),取受试物0.5g涂布于去毛区,然后以两层2.5cm×2.5cm的纱布和一层

玻璃纸覆盖,再用无刺激性胶布和绷带加以固定。24h后,观察各组豚鼠的外观体征和行为活动情况,然后经麻醉后处死,取涂布区皮肤(约0.5cm×0.5cm),修剪成若干0.1cm×0.1cm的小块,称质量,测定皮肤中硅含量,结果见表1。

表1 在体透皮实验结果($\bar{x} \pm s, n=4$)

Tab 1 Results of *in vivo* permeation tests($\bar{x} \pm s, n=4$)

组别	硅含量, μg/g
空白凝胶组	1.632 ± 0.807
0.75%MSNs凝胶组	10.812 ± 3.963*
0.75%NH ₂ -MSNs凝胶组	7.799 ± 2.068*
3%MSNs凝胶组	22.050 ± 5.721**
3%NH ₂ -MSNs凝胶组	16.416 ± 3.221**

与空白凝胶组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

vs. blank gel group: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

给药24h后,各组豚鼠的外观体征、行为活动均正常,未见任何中毒症状。由表1可知,与空白凝胶组比较,其余各组豚鼠皮肤中硅含量均增加,差异具有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$),提示MSNs可透过皮肤表层,进入皮肤深层。

2.4 皮肤组织超显微结构考察

取“2.3”项下0.75%MSNs凝胶组、0.75%NH₂-MSNs凝胶组、3%MSNs凝胶组、3%NH₂-MSNs凝胶组豚鼠的皮肤组织,作超薄切片处理[苏木精-伊红(HE)染色],透射电镜观察MSNs在皮肤中的分布情况。镜检结果显示,皮肤角质层细胞中含有MSNs,主要分布在细胞内涵体和细胞质中,此外真皮层皮肤也有少量分布,并转移至血管腔中,提示MSNs能够透过皮肤屏障,穿透血管壁,进入体循环。透射电镜图详见图1。

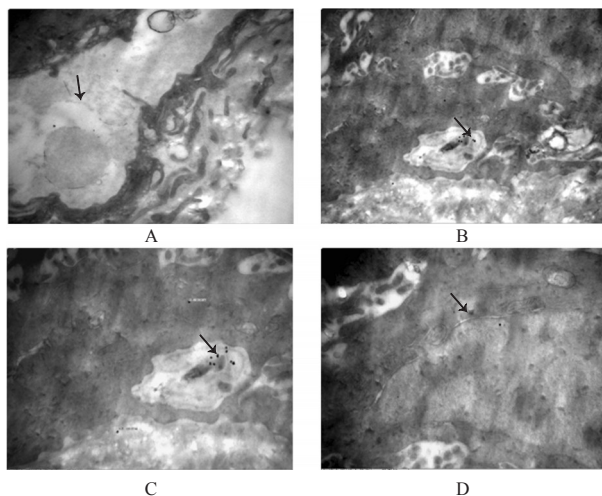


图1 各组皮肤的透射电镜图(HE, ×40 000)

A. 0.75%MSNs凝胶组; B. 0.75%NH₂-MSNs凝胶组; C. 0.3%MSNs凝胶组; D. 0.3%NH₂-MSNs凝胶组

Fig 1 Transmission electron micrograph of skin (HE, ×40 000)

A. 0.75%MSNs gel group; B. 0.75%NH₂-MSNs gel group; C. 0.3%MSNs gel group; D. 0.3%NH₂-MSNs gel group

2.5 皮肤刺激性实验

取家兔8只,随机分为完整皮肤组和破损皮肤组,每组4只,采用自体左右侧自身对照设计实验。给药前24h于家兔脊柱两侧备4块去毛区,完整皮肤组受试部位皮肤需完好、无损伤;破损皮肤组受试部位用75%酒精消毒后,用无菌针头划“井”字,以刺伤表皮不伤真皮、轻度渗血为度,且左右两侧皮

皮肤的破损程度应基本一致。为了考察接触MSNs后皮肤的反应严重程度,后续实验中选择3%MSNs凝胶和3%NH₂-MSNs凝胶进行研究。给药方案:两组家兔背部左侧皮肤上、下区分别均匀涂布3%MSNs凝胶和3%NH₂-MSNs凝胶各0.5g,右侧皮肤上、下区分别涂布空白凝胶0.5g和生理氯化钠溶液0.5ml,涂抹后均用两层3cm×3cm的纱布和一层玻璃纸覆盖,再用无刺激性胶布和绷带加以固定,敷贴4h。然后除去包裹物,用温水清洗涂布部位。每日在同一部位给药,每次敷贴时间相同,连续7d。从第2天开始,每次涂布前剃毛,用温水洗去残留凝胶,1h后以及再次涂抹前分别观察及记录每只家兔有无红斑、水肿;涂抹区有无色素沉着等现象,并对红斑及水肿情况按《皮肤刺激性反应评分标准》^[10]进行评分。末次涂布去除凝胶后1、24、48、72h肉眼观察,记录涂布区有无红斑和水肿等现象。结果显示,给予3%MSNs凝胶、3%NH₂-MSNs凝胶处理过的完整皮肤组、破损皮肤组在每次去除药物后1h及再次涂布前,末次涂布去除凝胶后1、24、48、72h,皮肤表面均未见有红斑、水肿、糜烂、坏死等现象,刺激性评分均为0。与空白凝胶和生理氯化钠溶液比较,3%MSNs和3%NH₂-MSNs凝胶对家兔皮肤刺激性差异均无统计学意义。经对家兔完整皮肤和破损皮肤的组织形态进行病理学检查,亦均未见有明显的毒性损伤作用,皮肤表皮完整,未见炎症细胞浸润、水疱、溃疡等病变,真皮未见充血。结果表明,MSNs对皮肤无刺激性反应。

2.6 皮肤过敏性实验

取豚鼠24只,♀♂各半,给药前24h将豚鼠背部两侧去毛,范围为每侧约3cm×3cm,受试部位皮肤需完好、无损失。随机分为4组,每组6只,即空白凝胶组、阳性对照组(1%DNCB溶液)、3%MSNs凝胶组和3%NH₂-MSNs凝胶组。致敏接触:给药前温水洗净去毛区,分别取MSNs凝胶、NH₂-MSNs凝胶、凝胶基质各0.2g或1%DNCB溶液0.2ml,按组直接涂布于豚鼠左侧去毛区,然后用两层2.5cm×2.5cm纱布和一层玻璃纸覆盖,再用无刺激性胶布和绷带加以固定,敷贴6h,第7、14天以同样方法各重复1次,共计3次。激发接触:末次致敏接触后14d(第28天)分别取MSNs凝胶、NH₂-MSNs凝胶、空白凝胶各0.2g或1%DNCB溶液0.2ml按组直接涂布于豚鼠右侧去毛区,固定方法同上,敷贴6h。温水洗净后立刻(0h)观察,并于洗净后6、24、48、72h再次观察皮肤过敏情况。按《皮肤过敏反应程度的评分标准》^[11]对各组豚鼠的皮肤过敏情况进行评分。实验期间观察豚鼠体重变化发现,各组豚鼠在致敏和激发过程中均未出现任何异常行为表现,精神状态未见异常。初次致敏(D1)、最后一次致敏(D7)和激发当天(D28)各组豚鼠的体重质量间差异无统计学意义($P>0.05$),表明MSNs对皮肤无急性毒性反应,体重质量变化结果见表2。

表2 皮肤致敏性实验中各组豚鼠的体重质量变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 2 The change of body weight of guinea pig in skin irritation tests($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	D1,g	D7,g	D28,g
空白凝胶组	343.7±15.8	381.5±28.6	458.5±32.4
阳性对照组	324.8±16.6	406.9±16.5	470.5±33.8
3%MSNs凝胶组	327.9±29.9	391.2±47.4	477.0±42.8
3%NH ₂ -MSNs凝胶组	329.4±22.9	410.8±37.2	472.5±32.2

激发结果显示,空白凝胶组豚鼠激发接触后6~72h涂布区均未出现红斑、水肿等过敏反应,致敏率为0,即无致敏性。

阳性对照组豚鼠激发接触后6h开始,均出现不同程度的红斑和水肿,6、24、48、72h的致敏率分别为100%、100%、50%、16.7%,皮肤致敏性评价分别为极度致敏性、极度致敏性、中度致敏性、轻度致敏性。3%MSNs凝胶组、3%NH₂-MSNs凝胶组豚鼠激发接触后6~72h均未出现红斑及水肿,致敏率为0,即无致敏性。结果表明,MSNs对皮肤无致敏反应。

3 讨论

3.1 样品测定方法的选择

随着世界上硅学研究不断兴起,硅含量测定的方法也在不断更新,常规方法有重量法、钼蓝比色法等^[12-13],但此类方法操作比较烦琐、费时,且大样本量的分析操作难度大,在一定程度上限制了硅学研究的进一步扩展。本研究采用电感耦合等离子体发射光谱法测定皮肤中硅元素的含量,以硅元素的含量来定量反映MSNs的透皮特征,方法准确、简便、快速,大大缩短了分析时间,提高了效率。

3.2 MSNs的透皮行为

在体透皮实验结果发现,载MSNs凝胶在皮肤中的硅含量显著高于空白凝胶组($P<0.05$),提示MSNs可跨越皮肤屏障,进入皮肤深层。镜检显示,大鼠局部皮肤染毒后,MSNs在角质层细胞、真皮层细胞的细胞质和内涵体中都有分布,而且能进入血管,这与文献报道的MSNs能够透过皮肤并进入体循环相^[14]一致。

3.3 MSNs的皮肤刺激性及过敏性

本研究采用家兔和豚鼠为受试动物,进行多次给药皮肤刺激性实验和皮肤过敏实验,结果均未显示任何阳性反应。提示MSNs对皮肤的安全性良好,结合其特殊的理化性质(载药量大、可控释药),MSNs可用于局部施药载体的研究。

3.4 致敏试剂的选择

皮肤作为外源性化学物质侵入机体的第一道天然屏障,化学物质附着于皮肤表面后通常会导致接触性皮炎的产生,因此,在评价皮肤致敏试验中,化学物是重要的致敏原。DNCB作为目前最常用的一种化学致敏物,已得到广泛应用,其致敏机制是激活与致敏炎症的发生密切相关的皮肤内源性蛋白CD86分子的高表达,从而引起特异T细胞介导的免疫反应,产生红斑、水肿等过敏反应。

综上所述,MSNs对家兔完整皮肤和破损皮肤均未见有明显的毒性刺激性损伤作用,对豚鼠致敏接触后无致敏作用,提示MSNs及NH₂-MSNs是一种安全性良好的无机纳米材料。本研究结果将为MSNs作为施药载体用于外用制剂研究提供科学依据。

参考文献

- [1] Wu H, Liu G, Zhang S, *et al.* Biocompatibility, MR imaging and targeted drug delivery of a rattle-type magnetic mesoporous silica nanosphere system conjugated with PEG and cancer-cell-specific ligands[J]. *J Mater Chem*, 2011,21(9):3 037.
- [2] Shaobin W. Ordered mesoporous materials for drug delivery[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2009, 117(1/2):1.
- [3] Popat A, Hartono SB, Stahr F, *et al.* Mesoporous silica nanoparticles for bioadsorption, enzyme immobilisation, and delivery carriers[J]. *Nanoscale*, 2011, 3(7):2 801.
- [4] Zhang Y, Wang J, Bai X, *et al.* Mesoporous silica nano-

结合JCI标准加强病区药品规范化管理的效果研究

张明雄^{1*}, 丁蕾², 邹顺^{1#}(1.昆明医科大学第二附属医院药剂科, 昆明 650101; 2.昆明医科大学药学院, 昆明 650101)

中图分类号 R95 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)41-3881-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.41.14

摘要 目的:促进病区药品管理。方法:结合《美国医疗机构评审国际联合委员会医院评审标准》(以下简称JCI标准)药品管理原则,从储存环境、麻醉及精神药品管理、急救药品管理、高危药品及相似药品管理方面共18个管理指标对我院病区药品进行检查、指导、培训,加强病区药品规范化管理;比较规范化管理前(2012年4月)、后(2013年3月)的效果。结果与结论:与规范前比较,规范后有16个检查指标合格率均明显升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结合JCI标准加强病区药品规范化管理能有效促进病区药品的管理,保证病区药品安全、有效。

关键词 病区;药品管理;规范化管理;效果

Effects of Standardized Management Enhancement of the Ward Drugs Combined with JCI Standard

ZHANG Ming-xiong¹, DING Lei², ZOU Shun¹(1.Dept. of Pharmacy, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China; 2.Pharmacy College of Kunming Medical University, Kunming 650101, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To promote the management of ward drugs. METHODS: Combined with drug management principles of the *American Joint Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations International Accreditation Standards for Hospitals* (called JCI for short below), inspection, guide and training of ward drugs in our hospital were conducted from a total of 18 management indicators, such as storing environment, narcotics and psychotropic substances management, first-aid drug management, high-risk drugs and similar drugs management, to strengthen standardization management of ward drugs. The effects of drug management were compared before (Apr. 2012) and after (Mar. 2013) standardized management. RESULTS & CONCLUSIONS: Compared with before standardized management, the qualified rate increased significantly in 16 indicators after standardized management ($P<0.01$ or $P<0.05$). Combined with JCI standard, the standardized management of ward drugs is strengthened to promote ward drugs management and ensure the safety and effectiveness of ward drugs.

KEYWORDS Ward; Drug management; Standardized management; Effects

particles for increasing the oral bioavailability and permeation of poorly water soluble drugs[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(3):505.

[5] Yu H, Zhai QZ. Mesoporous SBA-15 molecular sieve as a carrier for controlled release of nimodipine[J]. *Micropor Mesopor Mat*, 2009, 123(1):298.

[6] 郝月蕾, 韩丽, 秦春风, 等. 6个厂家药用级二氧化硅的粉体学性质研究[J]. *中国药房*, 2013, 24(45):4 266.

[7] He Q, Zhang J, Shi J, et al. The effect of PEGylation of mesoporous silica nanoparticles on nonspecific binding of serum proteins and cellular responses[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(6):1 085.

[8] Marquis BJ, Love SA, Braun KL, et al. Analytical methods to assess nanoparticle toxicity[J]. *Analyst*, 2009, 134(3):425.

[9] FDA. *Guidance for industry, bioanalytical method validation*[EB/OL]. (2013) [2014-02-09]. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidance, Compliance&RegulatoryInformation/Guidances/UCM070107>.

[10] 国家食品药品监督管理局. 化学药物刺激性、溶血性研究技术指导原则[S]. 2005.

[11] 国家食品药品监督管理局. 药物研究技术指导原则[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 116-132.

[12] 周文勇, 郭娟. 盐酸重量法测定高耐磨镍铜合金中硅含量[J]. *化学工程师*, 2009, 23(12):31.

[13] 谢辉, 赖心, 黄葡英. 硅钼蓝分光光度法测定三氧化二砷中二氧化硅[J]. *冶金分析*, 2011, 31(1):55.

[14] Nabeshi H, Yoshikawa T, Matsuyama K, et al. Systemic distribution, nuclear entry and cytotoxicity of amorphous nanosilica following topical application[J]. *Biomaterials*, 2011, 32(11):2 713.

(收稿日期:2013-12-19 修回日期:2014-04-01)

* 主管药师。研究方向:医院药事管理、药品使用。电话:0871-63402931。E-mail:zmx354792@163.com

通信作者:副主任药师。研究方向:医院药事管理、临床合理用药。电话:0871-63402929。E-mail:zoushun2008@sina.com