

屈大麻酚药品研究国内外文献综述

张昱 (江苏恩华药业股份有限公司, 江苏 徐州 221000)

摘要: 屈大麻酚是作用于中枢神经系统 (CNS) 及孤立束核 (NTS) 的止吐药, 其作用受体不同于市售其他止吐药, 可为止吐提供新的治疗位点, 在使用了其他常规止吐药治疗无明显疗效的时候, 屈大麻酚可有效改善患者治疗和生存的状况。

关键词: 屈大麻酚; 机制

中图分类号: R338

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2018)10-1404-08

doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2018.10.014

Literature review of the drug δ -9-THC

ZHANG Yu (Jiangsu Nhwa Pharmaceutical Co., Ltd, Xuzhou Jiangsu 221000)

Abstract: δ -9-THC is a drug for the central nervous system and an anti-nausea drug for isolated nucleus. The role of receptor is different from that of other anti-nausea drugs on the market, so δ -9-THC provides a new treatment site. When other routine anti-nausea drug treatments have no obvious curative effect, δ -9-THC may effectively improve the condition of the patient and chance of survival.

Key words: δ -9-THC; mechanism

δ -9-四氢大麻酚 (δ -9-THC) 是大麻中的主要精神活性成分, 其中屈大麻酚是 δ -9-四氢大麻酚的 (6aR, 10aR) - 立体异构体, 其他立体异构体包括: (6aR, 10aS) -、(6aS, 10aR) -、(6aS, 10aS) -。屈大麻酚软胶囊为 AbbVie 公司原研, 1986 年在美国上市, 用于常规药品治疗疗效不明显的癌症化疗患者的恶心和呕吐 (1986 年批准), 以及治疗艾滋病患者的厌食和体重减轻 (1992 年批准)。以下将从药学质量概述、非临床和临床等部分详细阐述近年来屈大麻酚的研究和应用进展。

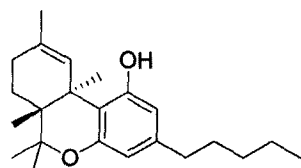
1 质量概述

1.1 原料药制备

1964 年 Gaoni Y 分离并鉴定出四氢大麻酚 (THC)^[1]; 1967 年实现了其全合成^[2-3]; 光学异构体合成于 1974 年^[4]。

1.2 原料药相关信息

屈大麻酚原料药特性见表 1, 其结构式见图 1。



CAS: 1972-08-3

图 1 原料药结构式

Fig 1 Structural of crude drug

1.3 原料药质量控制

美国药典收录了其原料药质量标准^[10]。

1.4 原料药稳定性

表 1 屈大麻酚原料药特性及参考文献

Tab 1 Properties of the active ingredient δ -9-THC and references

特性 (properties)	参数 (parameter)	参考文献 (reference)
分子式	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	[5]
分子量	314.46	
颜色 / 状态	淡黄色树脂状油	
解离常数	pKa = 10.6	
正辛醇 / 水 分配系数	log Kow = 6.97	[6]
溶解性	1 : 1 (乙醇); 1 : 1 (丙酮); 1 : 3 (甘油)	[7]
	2.8 mg · mL ⁻¹ 水 (23 °C)	[8]
光谱特性	紫外 283、276 nm 波长处有最大吸收峰 - 150.5 ° (20 °C, 0.53% 氯仿溶液)	[5]
蒸汽压	4.63 × 10 ⁻⁸ mmHg (25 °C)	[9]
其他化学 / 物理特性	冷却后变硬	[5]

加热后分解, 释放刺鼻烟雾^[11]; 遇酸分解, 50% 乙醇溶液在 5 °C 下放置 40 d 损失 10% 的 δ -9-THC, 室温下降解加剧, δ -9-THC 随温度升高降解加剧^[7]。

1.5 制剂及其成分

屈大麻酚的 Marinol 软明胶胶囊以 2.5 mg、5 mg 或 10 mg 剂量出售, 用下列非活性成分配制: 芝麻油、明胶、甘油 (丙三醇)、羟苯甲酯、羟苯丙酯和二氧化钛^[12]。

1.6 制剂质量标准

美国药典收录了其制剂质量标准^[10]。

1.7 制剂稳定性

屈大麻酚的 Marinol 软明胶胶囊在室温下不稳定, 推荐该产品在 2 ~ 8 °C 或 8 ~ 15 °C 条件下储存, 此外还应包装在良好密封的容器中, 并在 8 ~ 15 °C 冷藏环境中储存^[12]。屈大麻酚主要降解产物有: δ -8 四氢大麻酚、大麻酚和大麻二酚^[13]。

1.8 贮存容器

使用聚苯乙烯材料贮存屈大麻酚软胶囊会损失大量 δ -9-THC, 采用玻璃容器则不会^[14]。

2 非临床研究

2.1 药理学

2.1.1 抗肿瘤活性 一项对小鼠和大鼠的实验表明, 大麻素对一些特定类型肿瘤的进展有控制作用, 长达 2 年的实验表明, 小鼠肝腺瘤及肝细胞癌发病率的减少与大麻素呈剂量依赖性, 大鼠中观察到其他部位(乳腺、子宫、垂体、睾丸、胰腺)良性肿瘤(息肉和腺瘤)的发病率也减少^[15]; 另一项实验表明, δ -9-THC、 δ -8-四氢大麻酚和大麻二酚可减少刘易斯肺腺癌细胞的生长^[16], 其他一些实验也表明一些肿瘤细胞的生长对大麻素敏感^[17-20]。

抗肿瘤机制可能包括: 诱导细胞死亡、抑制细胞生长、抑制肿瘤血管生成入侵和转移^[21-24], 2 篇综述总结了大麻素的抗肿瘤机制^[25-26], 认为大麻素能杀死肿瘤细胞但是似乎不影响正常细胞, 甚至能保护正常细胞免遭死亡, 例如 Guzmán^[21]报道大麻素能够在体外诱导细胞凋亡以及大鼠和小鼠神经胶质瘤细胞的衰退, 但是可以通过大麻素受体 1 介导 (CB1 受体) 保护正常胶质细胞。

δ -9-THC 可降低人类肝癌细胞株 HepG2 和 HuH-7 的体外生存能力, 并对裸鼠皮下移植瘤有抗肿瘤活性^[27], 该文章认为其抗肝细胞癌活性是由 CB2 受体介导的。神经胶质瘤细胞也有类似发现, 认为其机制是通过刺激内质网应激通路的激活自噬和促进细胞凋亡。其他研究表明 CB1 受体和 CB2 受体可能成为非小细胞肺癌^[28]和乳腺癌的潜在靶点^[29]。

δ -9-THC 对乳腺癌临床前模型显示有抗肿瘤活性^[30-31]。

一项采用严重联合免疫缺陷肿瘤小鼠为模型的体内实验表明, 使用 δ -9-THC 治疗组的小鼠中 60% 肿瘤生长得到抑制, 肿瘤标本显示 δ -9-THC 有抗血管新生和增殖作用^[32]。但是免疫活性小鼠肿瘤模型却显示采用 δ -9-THC 治疗会增强肿瘤的生长^[33-34]。

在一些癌症小鼠模型中, 大麻二酚 (Cannabidiol, CBD) 和 δ -9-THC 合用可以提高经典化疗药物的抗肿瘤活性^[25, 35]。

2.1.2 刺激食欲作用 多项动物实验均显示 δ -9-THC 和其他大麻素都可以刺激动物的食欲, 增加进食^[36-37]。

2.1.3 镇痛 对于大麻素镇痛作用的认识及进展来自对大麻素受体、内源性大麻素以及相关激动剂和抑制剂的合成等研究^[38-39], 类似于阿片受体, CB1 在大脑

中控制疼痛处理的脑区表达较多^[40], 而 CB2 受体主要存在于外周组织, 在中枢神经系统中表达很少。

大麻素类也可以通过抗炎机制调节疼痛, 大麻素作用于 CB2 受体减少炎症因子如组胺、5-HT 的释放, 作用于角化细胞提高阿片类镇痛药物的释放^[41-43]。一项研究报道, 合成 CB1 和 CB2 受体激动剂在小鼠肿瘤疼痛模型中的功效与吗啡等同^[44]。

2.2 药效学

δ -9-THC 是高亲脂性化合物, 很容易从血液循环分布到组织中, 小鼠静脉给予 δ -9-THC 后 30 min 之内, THC 在脑中即可达最大浓度, 是血浆中浓度的 3 ~ 6 倍。 δ -9-THC 在大脑中的浓度与血浆中浓度分布趋势大致平行, 表明 δ -9-THC 能够在血浆和大脑之间很快达到平衡^[45]。

早期动物实验发现 δ -9-THC 及代谢产物在脂肪组织、肝脏、心脏和肺中的分布比大脑和血浆中高。GC-MS 分析也表明 δ -9-THC 在脂肪组织和心脏中的含量比大脑中高。 δ -9-THC 在脂肪组织中的浓度可以达到血浆的 1000 倍, 在大脑中的浓度是血浆中的 3 ~ 10 倍^[45]。

动物实验显示 δ -9-THC 的肝脏代谢产物主要是 8- α -羟基- δ -9-THC 和 8- β -羟基- δ -9-THC, 肺代谢产物是 3"-羟基- δ -9-THC 和 4"-羟基- δ -9-THC, 代谢产物的不同与给药途径有关^[46], 不同给药途径可能会影响药理学和毒理学效应。

2.3 毒理学

2.3.1 单一剂量毒性 大鼠急性毒性试验显示 δ -9-THC 会通过影响海马区破坏短期记忆^[47]; 大鼠急性毒性试验显示高剂量 δ -9-THC (50 mg · kg⁻¹) 可使血清中促黄体激素和催乳素急剧减少, 可能影响排卵和泌乳^[46]。

2.3.2 重复剂量毒性 大鼠腹腔注射 δ -9-THC 50 mg · kg⁻¹ 后 6 h 观察到肝微粒体代谢酶 (去甲基酶和苯胺羟化酶) 抑制, 重复给药 21 d, 每日 10 mg · kg⁻¹, 以上两个酶受到了完全的抑制。大鼠每日低剂量暴露表现为累积的致命毒性, 尤其是雄性动物。累积毒性波及的器官只有在肺部显示形态学改变, 表现为焦肺炎、肺泡巨噬细胞、条形核白细胞和淋巴细胞的聚集。类似结果在雌性狗长期吸入暴露 (超过 900 d) 实验中。大鼠实验表明 δ -9-THC 可通过中枢神经系统机制影响垂体生长激素和垂体催乳素的分泌。 δ -9-THC 可使骨髓增生伴血液粒细胞增加, 并且效应持续至治疗结束 4 个月之后^[46-47]。

2.3.3 遗传毒性 Ames 实验显示屈大麻酚无遗传毒性^[48]。其他相关实验也未发现 δ -9-THC 有致畸性^[46]。

2.3.4 致癌毒性 2 年的大鼠致癌性实验未显示有致癌性证据 [50 mg / (kg · d), 相当于人最大推荐剂量的 20 倍]; 2 年的小鼠致癌性实验未显示有致癌性证据 [12.5、25、50 mg / (kg · d)]^[49]; 2 年的小鼠致癌性实验在屈大麻酚剂量为 125 mg / (kg · d) 时 (相当于人最大推荐剂量的 25 倍) 雄性和雌性小鼠均出现甲状腺滤细胞腺瘤, 但在剂量为 250 或 500 mg / (kg · d)

时未出现^[48]。

2.3.5 发育及生殖毒性 一项 77 d 的大鼠实验中,口服给药屈大麻酚,剂量为 $30 \sim 150 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,相当于人类癌症患者最大推荐剂量(每日 $90 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)的 0.3 ~ 1.5 倍,大鼠前列腺、精囊及附睾的重量减轻,导致精液量减少;精子数量,交配成功率及睾酮水平未受影响。动物中的这些发现对人类的意义尚不清楚^[48]。小鼠(剂量 $15 \sim 450 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,相当于人类癌症患者最大推荐剂量的 0.2 ~ 5 倍)及大鼠(剂量 $74 \sim 295 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,人类癌症患者最大推荐剂量的 0.8 ~ 3 倍)实验研究显示,没有证据表明屈大麻酚有致畸性^[48]。小鼠怀孕第 8、9、10 日口服给予屈大麻酚 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,显示比对照组稍高的致畸率,可见脐疝偶伴畸形足、腭裂及露脑^[50]。大鼠怀孕第 10、11、12 日皮下注射 THC $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其后代活动量增加、生长速度减少直至断奶^[50]。从大鼠怀孕 0 ~ 5 d 给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ THC,随后继续给予 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 或 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,胎儿体重下降,但是未观察到后代的行为改变^[50]。长期大剂量造成剂量相关的卵巢功能减退,促黄体激素和促卵泡激素的浓度降低,无排卵周期,这些作用可能发展为耐受。精子形成降低也有报道^[51-52]。子宫长期暴露于 δ -9-THC 可导致长期变化,包括影响胚胎着床,出生前后短暂暴露于 δ -9-THC 之下可能导致成年之后生殖能力受损,雌性能力受损表现比雄性慢^[53]。 δ -9-THC 影响精子生育率和顶体反应的能力是可逆的^[54]。怀孕后第 4 日给予大鼠皮下接种 δ -9-THC 30、60、120 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,研究者观察到异常妊娠的增加,但是后代运动能力或迷宫学习能力未受损;在其他实验中,怀孕 8 ~ 11 d 的大鼠皮下注射 250 mg 大麻树脂提取物,其后代有少量发育不良证据,但是表现出迷宫学习的障碍^[46]。

2.3.6 内分泌调节 研究几种大麻素对子宫的影响发现,大鼠、小鼠的急性和慢性研究均表现出子宫抗雌激素的影响,相关证据包括大鼠子宫单胺氧化酶活性受影响^[46]。

2.3.7 免疫毒性 低浓度大麻素使 T 细胞增殖,高浓度抑制其增殖;B 细胞对大麻类抑制相对不太敏感;小鼠注射 δ -9-THC 后,表现为对感染生成细胞调节因子的抑制^[53]。

3 临床研究

3.1 药代动力学

口服屈大麻酚经胃肠道吸收缓慢且不规律,由于广泛的首过效应口服生物利用度约为 10% ~ 20%,口服后屈大麻酚及其 11-羟化代谢物达最大血浆浓度的时间约为 2 ~ 4 h。屈大麻酚分布广泛,蛋白结合率高,分布容积为 $10 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。二相消除,初始半衰期为 4 h,最终半衰期为 25 ~ 36 h^[12, 55-57]。

屈大麻酚主要经肝细胞色素 P450 同工酶代谢;初级代谢产物为 11-羟基屈大麻酚,该代谢产物也具有活性。它会继续转化为极性和酸性更大的次级代谢

产物,并经尿液及胆汁分泌由粪便排泄。72 h 之内有 50% 的口服的代谢产物由胆汁排泄,10% ~ 15% 的由尿液排泄。代谢产物的半衰期延长,重复给药可能造成蓄积毒性^[12, 58-60]。

药物相互作用参见 FDA 说明书。

3.2 有效性

屈大麻酚用于治疗化疗相关恶心呕吐的剂量为 2.5 ~ 10 mg,每 4 ~ 6 h 一次。

3.2.1 癌症治疗 小型研究表明瘤内注射 δ -9-THC 对复发的胶质母细胞瘤有抗肿瘤活性^[61, 25]。

3.2.2 止吐 屈大麻酚被美国 FDA 批准用于常规止吐剂无效的癌症化疗相关的恶心呕吐的治疗。大量的临床试验和荟萃分析表明,屈大麻酚能有效治疗化疗引起的恶心呕吐^[62-66],美国国家综合癌症网络临床实践指南中建议讲屈大麻酚用于化疗相关爆发性恶心呕吐的治疗^[67]。

3.2.3 刺激食欲 口服 δ -9-THC 可刺激晚期肿瘤患者以及 HIV 患者的食欲^[68-70]。

3.2.4 镇痛 两项研究口服 δ -9-THC 对癌痛的影响,双盲试验表明 δ -9-THC 对疼痛有缓解作用,据报道,用于止吐和刺激食欲的剂量 15 mg 及 20 mg 可以缓解疼痛^[71]。后续研究表明,10 mg δ -9-THC 产生的镇痛效应可以与 60 mg 可待因相当,更高剂量(20 mg)则比可待因产生更强的镇静嗜睡和不良反应^[72]。研究表明 δ -9-THC 和 CBD 合用可有效缓解阿片类不能缓解的晚期癌症患者疼痛^[73-74]。

3.2.5 抗焦虑和催眠 使用了 δ -9-THC 的患者心情得到改善,焦虑减少^[75],小规模试验表明使用 THC 治疗的癌症患者睡眠质量改善^[76]。

3.3 安全性

屈大麻酚主要不良反应有:腹痛、恶心和呕吐、头晕、欣快、类偏狂反应、嗜睡、癫痫、癫痫样活动、禁用于有癫痫病史的患者。

根据英国不良反应监测系统数据^[77],屈大麻酚上市后不良事件(2006 年至 2018 年 1 月 13 日)主要有精神疾病(18 例,有合并用药)、神经系统失常(28 例,有合并用药)、胃肠疾病(12 例)等,总不良事件报告 116 例,死亡 10 例。

戒断及药物过量参见 Marinol FDA 说明书^[12]。

4 屈大麻酚上市后的临床应用情况

屈大麻酚软胶囊 1986 年第一次在美国上市,目前只有少数几个国家使用屈大麻酚制剂/制品,用于常规药品治疗疗效不明显的癌症化疗患者的恶心和呕吐(1986 年批准),以及治疗艾滋病患者的厌食和体重减轻(1992 年批准)。屈大麻酚用于治疗慢性疼痛(如多发性硬化、神经紊乱和关节炎)、恶病质患者的神经紊乱和厌食也得到证实,用于治疗多发性硬化症的四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)(1:1)口腔黏膜制剂已经在加拿大、新西兰和一些欧洲国家上市。

5 屈大麻酚与临床其他常用止吐药对比

屈大麻酚的作用受体与其他类别的止吐药不同

(见表 2), 其具体的作用受体未知, 大麻素受体也许在其止吐作用中起到介导作用^[78-80]。

表 2 用于治疗化疗引起的恶心和呕吐药物的主要作用位点^[81]

Tab 2 Main action sites for the drugs for nausea and vomiting caused by chemotherapy

药物分类 (drug)	举例 (example)	受体 (receptor)	作用位点 (action site)
吩噻嗪	普鲁氯嗪	多巴胺	CTZ
丁酰苯	氟哌啶醇	多巴胺	CTZ
苯甲酰胺	甲氧氯普胺	多巴胺, 5-羟色胺	GI, CTZ
抗组胺药	地芬诺酯	组胺	VA, NTS
抗胆碱能药	东莨菪碱	乙酰胆碱	VA, NTS
大麻	屈大麻酚	未知	CNS, NTS
肾上腺皮质激素	地塞米松	未知	未知
5-羟色胺(5-HT ₃)拮抗剂	昂丹司琼	5-羟色胺	NTS
NK1受体拮抗剂	阿瑞匹坦	NK1	CNS, NTS
抗焦虑药	劳拉西泮	未知	CNS

注: CNS: 中枢神经系统; CTZ: 化学感受器触发区; GI: 胃肠道; NK1: 神经激肽 1 受体; NTS: 孤立束核; VA: 内脏迷走神经。

Note: CNS: central nervous system; CTZ: chemoreceptor trigger zone; GI: gastrointestinal tract; NK1: neurokinin-1 receptor; NTS: nucleus tractus solitarius; VA: visceral vagus nerve.

20 世纪 70 年代至 80 年代进行了一系列针对屈大麻酚和多巴胺受体阻滞药的对比研究^[62-66, 68, 82-84], 认为屈大麻酚与多巴胺受体阻滞药一样有效。一些临床试验显示屈大麻酚疗效与 5-HT₃ 受体拮抗剂相比没有明显优势^[70, 78, 85]。由于临床中治疗化疗所致恶心、呕吐 (CNIV) 重在预防, 在临床用药实践中, 均把 5-HT₃ 受体拮抗剂作为一线预防用药; 屈大麻酚属于国际管制药品, 具有潜在滥用倾向, 选用屈大麻酚只能是在使用了其他常规止吐药治疗无明显疗效的时候, 在这些情况下, 屈大麻酚可显示其临床优势, 有效改善患者治疗和生存的状况^[86-89]。

正因为屈大麻酚止吐的机制与其他止吐药都不同, 可以提供新的治疗位点, 因此可以对现有治疗方案提供补充和支持;《临床药物治疗学——总论》中指出“目前的治疗建议反映了一种把呕吐的病因同抗呕吐药物的作用机制联系起来的尝试……应该认识到呕吐的病因学和药效学尚未完全搞清, 因此, 对于一个具体患者的治疗方案必须不断评估和调整”;“如果在治疗方案中已经有了 5-羟色胺拮抗剂、皮质类固醇激素、多巴胺受体拮抗剂和抗焦虑药物仍然呕吐, 可以考虑加用屈大麻酚”^[81], 临床应用表明吩噻嗪类药物普鲁氯嗪与屈大麻酚联合使用, 效果优于任一单药, 并且毒性不增加^[12, 86]。

由于国外现在主推的化疗药物多为生物靶向性的单克隆抗体药物等。该类药物的细胞选择性较高, 能准确杀灭肿瘤细胞, 而对正常细胞影响很小, 所以该类化疗药物的副作用很少, 极少发生恶心、呕吐的不良反应。但是, 该类药物的价格非常昂贵, 国内一般

患者很难承受。

国内的经济水平决定了治疗还是以传统化疗药物为主^[90], 因此, 在一定时间内临床对止吐药的需求还不能忽视。但是, 生物靶向性药物的使用是一个必然趋势, 也必将影响到止吐药物市场。

6 滥用流弊风险及管制情况

根据世界卫生组织 2003 年专家报告评价^[91], 屈大麻酚的滥用倾向大大低于大麻。专家报告指出, 尽管屈大麻酚是大麻中的主要精神物质, 但是两者的滥用倾向差别巨大。大麻在世界上被广泛滥用, 但罕见屈大麻酚及其制剂的滥用。参与世界卫生组织调查的 103 个国家和地区中 (其中只有 6 个国家有药用屈大麻酚制剂), 只有两份关于屈大麻酚滥用的报道: 一是丹麦报道个别滥用“大麻酚”(检出屈大麻酚), 二是 1992 年至 1994 年期间美国有 3 例屈大麻酚滥用报道。美国是屈大麻酚的主要生产国, 在那里报告滥用医疗使用的屈大麻酚的病例非常少, 并且没有这些药品流弊的报告^[92]。

世界卫生组织对于屈大麻酚的管制在不断地放松: THC 自其应用始就被《1971 年精神药品公约》列入表 I 管制。在第 27 次会议上, 专家委员会建议将 THC 所有立体化学变异体都调整为表 II 管制药物, 这一建议在联合国麻醉药品委员会第 34 次会议上被采纳。2002 年第 33 次会议对 THC 进行了重点审议。

世界卫生组织专家委员会在 34 次会议依据现有资料作出结论: 屈大麻酚的确对公众健康构成危害, 然而这种危害又与被《1961 年麻醉药品单一公约》所管制的大麻所造成的危害不同。屈大麻酚有一定的医疗用途, 并且持续的临床研究表明其医疗用途可能会增加。因此, 专家委员会建议将屈大麻酚及其立体异构体从《1971 年精神药品公约》中的表 II 管制药物调整为表 III 管制药物。

在中国, 屈大麻酚为国家特殊管理的麻醉药品, 在 2013 年国家食品药品监督管理总局、中华人民共和国公安部、中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会三部委联合颁布的《精神药品品种目录 (2013 年版)》中为第一类 33 号品种。

7 总结

除正文所述止吐作用之外, 由于其药理作用独特, 国外对于屈大麻酚在其他多种治疗领域的研究还包括: 阿尔兹海默症^[93]、HIV 相关厌食^[69, 94-95]、多发性硬化症^[96-98]、多发性抽动症^[99-100]、癌症治疗^[25, 61]、镇痛^[71-74, 101]等, 这些研究大多数处于实验室研究及早期临床探索阶段^[102]。

目前国内还没有用于止吐的大麻素类药物上市, 尽管国内已发布的指南中推荐了屈大麻酚、以及大麻隆, 但是国内市场上此类受体的止吐药物是缺失的。因此研发屈大麻酚不仅可以于化疗止吐领域填补国内空白, 便于临床灵活调整用药, 提高化疗患者治疗的依从性; 还有助于国内研发开拓及推动屈大麻酚以及大麻素的其他领域的药理学和治疗学的发展。

参考文献

- [1] Gaoni Y, Mechoulam R. Isolation, structure and partial synthesis of an active constituent of hashish [J]. *J Amer Chem Soc*, 1964, 86 (8): 1646-1647.
- [2] Mechoulam R, Gaoni Y. Recent advances in the chemistry of hashish, In: L Zechmeister (ed.): *Progress in the chemistry of organic natural products (Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe)* [M]. Vol XXV. Springer Verlag Wien, 1967: 175-213.
- [3] Mechoulam R, Gaoni Y. The absolute configuration of Δ 1-tetra-hydrocannabinol, the major active constituent of hashish [J]. *Tetrahedron Lett*, 1967, 8 (12): 1109-1111.
- [4] Razdan RK, Dalzell HC, Handrck GR, et al. A simple one-step synthesis of (-)- Δ 1-tetrahydrocannabinol (THC) from p-, mentha-2, 8-dien-1-ol and olivetol [J]. *J Amer Chem Soc*, 1974, 96 (18): 5860-5865.
- [5] O'Neil MJ (ed). *The merck index-an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals* [M]. Whitehouse Station, Merck and Co Inc, 2006: 1584.
- [6] Sangster J. LOGKOW Database. A databank of evaluated octanol-water partition coefficients (Log P). Available from, as of Nov 9, 2011.
- [7] Reynolds JEF, Prasad AB (eds). *Martindale-the extra pharmacopoeia* [M]. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1982: 353.
- [8] Yalkowsky SH, He Yan, Jain P. *Handbook of aqueous solubility data* [M]. Second Edition. CRC Press, Boca Raton, FL 2010: 1254.
- [9] US EPA. Estimation Program Interface (EPI) Suite. Ver. 4.1. Jan, 2011. Available from, as of Oct 19, 2011.
- [10] The United States pharmacopeia [S]. 40th edition, 2017: 3907-3909.
- [11] Lewis RJ Sr. (ed) *Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials* [M]. 11th Edition. Wiley-Interscience, Wiley & Sons Inc Hoboken NJ, 2004: 3394.
- [12] Marinol FDA 说明书: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5bbac0b1-ddc2-400b-8e0d-1e1d484720ca>.
- [13] 茵西斯医疗公司. 在室温下稳定的屈大麻酚剂型: 中国. A61K 9/48. CN101132781A [P]. 2008-02-27.
- [14] Ellenhorn MJ, DG Barceloux. *Medical toxicology-diagnosis and treatment of human poisoning* [M]. New York, NY: Elsevier Science Publishing Co Inc, 1988: 681.
- [15] National Toxicology Program: NTP toxicology and carcinogenesis studies of 1-trans- Δ (9)-tetrahydrocannabinol (CAS No. 1972-08-3) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies) [J]. *Natl Toxicol Program Tech Rep*, 1996, 446 (6): 1-317.
- [16] Bifulco M, Laezza C, Pisanti S, et al. Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy [J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 148 (2): 123-135.
- [17] Sánchez C, de Ceballos ML, Gomez del Pulgar T, et al. Inhibition of glioma growth in vivo by selective activation of the CB (2) cannabinoid receptor [J]. *Cancer Res*, 2001, 61 (15): 5784-5789.
- [18] McKallip RJ, Lombard C, Fisher M, et al. Targeting CB2 cannabinoid receptors as a novel therapy to treat malignant lymphoblastic disease [J]. *Blood*, 2002, 100 (2): 627-634.
- [19] Casanova ML, Blázquez C, Martínez-Palacio J, et al. Inhibition of skin tumor growth and angiogenesis in vivo by activation of cannabinoid receptors [J]. *J Clin Invest*, 2003, 111 (1): 43-50.
- [20] Blázquez C, González-Feria L, Alvarez L, et al. Cannabinoids inhibit the vascular endothelial growth factor pathway in gliomas [J]. *Cancer Res*, 2004, 64 (16): 5617-5623.
- [21] Guzmán M. Cannabinoids. potential anticancer agents [J]. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3 (10): 745-755.
- [22] Blázquez C, Casanova ML, Planas A, et al. Inhibition of tumor angiogenesis by cannabinoids [J]. *FASEB J*, 2003, 17 (3): 529-531.
- [23] Vaccani A, Massi P, Colombo A, et al. Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144 (8): 1032-1036.
- [24] Ramer R, Bublitz K, Freimuth N, et al. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1 [J]. *FASEB J*, 2012, 26 (4): 1535-1548.
- [25] Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Towards the use of cannabinoids as antitumour agents [J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12 (6): 436-444.
- [26] Cridge BJ, Rosengren RJ. Critical appraisal of the potential use of cannabinoids in cancer management [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5 (1): 301-313.
- [27] Vara D, Salazar M, Olea-Herrero N, et al. Anti-tumoral action of cannabinoids on hepatocellular carcinoma: role of AMPK-dependent activation of autophagy [J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18 (7): 1099-1111.
- [28] Preet A, Qamri Z, Nasser MW, et al. Cannabinoid receptors, CB1 and CB2, as novel targets for inhibition of non-small cell lung cancer growth and metastasis [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011, 4 (1): 65-75.
- [29] Nasser MW, Qamri Z, Deol YS, et al. Crosstalk between chemokine receptor CXCR4 and cannabinoid receptor CB2 in modulating breast cancer growth and invasion [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): e23901.
- [30] Caffarel MM, Andradas C, Mira E, et al. Cannabinoids reduce ErbB2-driven breast cancer progression through Akt inhibition [J]. *Mol Cancer*, 2010, 9 (1): 1-11.
- [31] McAllister SD, Murase R, Christian RT, et al. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129 (1): 37-47.
- [32] Preet A, Ganju RK, Groopman JE. Δ 9-Tetrahydrocannabinol inhibits epithelial growth factor-induced lung

- cancer cell migration in vitro as well as its growth and metastasis in vivo [J]. *Oncogene*, 2008, 27 (3): 339-346.
- [33] Zhu LX, Sharma S, Stolina M, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol inhibits antitumor immunity by a CB2 receptor-mediated, cytokine-dependent pathway [J]. *J Immunol*, 2000, 165 (1): 373-380.
- [34] McKallip RJ, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Delta-9-tetrahydrocannabinol enhances breast cancer growth and metastasis by suppression of the antitumor immune response [J]. *J Immunol*, 2005, 174 (6): 3281-3289.
- [35] Torres S, Lorente M, Rodríguez-Fornés F, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and temozolomide against glioma [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10 (1): 90-103.
- [36] Mechoulam R, Berry EM, Avraham Y, et al. Endocannabinoids, feeding and suckling from our perspective [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2006, 30 (Suppl 1): S24-28.
- [37] Fride E, Bregman T, Kirkham TC. Endocannabinoids and food intake: newborn suckling and appetite regulation in adulthood [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2005, 230 (4): 225-234.
- [38] Meng ID, Manning BH, Martin WJ, et al. An analgesia circuit activated by cannabinoids [J]. *Nature*, 1998, 395 (6700): 381-383.
- [39] Walker JM, Huang SM, Strangman NM, et al. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96 (21): 12198-12203.
- [40] Walker JM, Hohmann AG, Martin WJ, et al. The neurobiology of cannabinoid analgesia [J]. *Life Sci*, 1999, 65 (6-7): 665-673.
- [41] Facci L, Dal Toso R, Romanello S, et al. Mast cells express a peripheral cannabinoid receptor with differential sensitivity to anandamide and palmitoylethanolamide [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1995, 92 (8): 3376-3380.
- [42] Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102 (8): 3093-3098.
- [43] Richardson JD, Kilo S, Hargreaves KM. Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors [J]. *Pain*, 1998, 75 (1): 111-119.
- [44] Khasabova IA, Gielissen J, Chandiramani A, et al. CB1 and CB2 receptor agonists promote analgesia through synergy in a murine model of tumor pain [J]. *Behav Pharmacol*, 2011, 22 (5-6): 607-616.
- [45] DHHS/NIDA. Research Monograph Series 79: Structure-activity relationships of the cannabinoids [R]. DHHS Pub No. (ADM) 90-1534, 1987: 175.
- [46] DHHS/NIDA. Research Monograph Series 14: Marijuana Research Findings [R]. DHHS Pub No. (ADM) 81-1168, 1976: 59.
- [47] Hampson RE, Foster TC, Deadwyler SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on sensory evoked hippocampal activity in the rat: principal components analysis and sequential dependency [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1989, 251 (3): 870-877.
- [48] US Natl Inst Health. DailyMed. Current Medication Information for DRONABINOL capsule [R]. September 2010.
- [49] Toxicology & Carcinogenesis Studies of 1-Trans-Delta-9-Tetrahydrocannabinol in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies) [R]. Technical Report Series No. 446, NIH Publication No. 97-3362 U. S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709, 1996.
- [50] Shepard TH. Catalog of teratogenic agents [M]. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1986: 354.
- [51] Gilman AG, LS Goodman, A Gilman (eds). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics [M]. 7th edition. New York: Macmillan Publishing Co., Inc., 1985: 558.
- [52] Thomas JA, Korach KS, McLachlan JA. Endocrine toxicology [M]. New York: Raven Press, Ltd., 1985: 250.
- [53] Joy JE, Watson SJ, Benson JA eds. Marijuana and medicine: Assessing the science base [M]. National Academies Press, 1999: 122.
- [54] Schuel H, Berkery D, Schuel R, et al. Reduction of the fertilizing capacity of sea urchin sperm by cannabinoids derived from marihuana. I. Inhibition of the acrosome reaction induced by egg jelly [J]. *Mol Reprod S*, 1991, 29 (1): 51-59.
- [55] Agurell S, Halldin M, Lindgren JE, et al. Pharmacokinetics and metabolism of delta 1-tetrahydrocannabinol and other cannabinoids with emphasis on man [J]. *Pharmacol Rev*, 1986, 38 (1): 21-43.
- [56] Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 (4): 327-360.
- [57] Adams IB, Martin BR. Cannabis: pharmacology and toxicology in animals and humans [J]. *Addiction*, 1996, 91 (11): 1585-1614.
- [58] McGilveray IJ. Pharmacokinetics of cannabinoids [J]. *Pain Res Manag*, 2005, 10 (A): 15A-22A.
- [59] Yamamoto I, Watanabe K, Narimatsu S, et al. Recent advances in the metabolism of cannabinoids [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 1995, 27 (8): 741-746.
- [60] Engels FK, de Jong FA, Sparreboom A, et al. Medicinal cannabis does not influence the clinical pharmacokinetics of irinotecan and docetaxel [J]. *Oncologist*, 2007, 12 (3): 291-300.
- [61] Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, et al. A pilot clinical study of delta-9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95 (2): 197-203.
- [62] Ahmedzai S, Carlyle DL, Calder IT, et al. Anti-emetic efficacy and toxicity of nabilone, a synthetic cannabinoid, in lung cancer chemotherapy [J]. *Br J Cancer*, 1983, 48

- (5): 657-663.
- [63] Chan HS, Correia JA, MacLeod SM. Nabilone versus prochlorperazine for control of cancer chemotherapy-induced emesis in children: a double-blind, crossover trial [J]. *Pediatrics*, 1987, 79 (6): 946-952.
- [64] Johansson R, Kilku P, Groenroos M. A double-blind, controlled trial of nabilone vs. prochlorperazine for refractory emesis induced by cancer chemotherapy [J]. *Cancer Treat Rev*, 1982, 9 (Suppl B): 25-33.
- [65] Niiranen A, Mattson K. A cross-over comparison of nabilone and prochlorperazine for emesis induced by cancer chemotherapy [J]. *Am J Clin Oncol*, 1985, 8 (4): 336-340.
- [66] Tramèr MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review [J]. *BMJ*, 2001, 323 (7303): 16-21.
- [67] Antiemesis[EB], NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 2.2017-March 28, 2017, <https://www.nccn.org/patients/>, 引用日期 2018-3-19.
- [68] Ben Amar M. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105 (1-2): 1-25.
- [69] Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20 (2): 567-573.
- [70] Strasser F, Luftner D, Possinger K, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (21): 3394-3400.
- [71] Noyes R Jr, Brunk SF, Baram DA, et al. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol [J]. *J Clin Pharmacol*, 1975, 15 (2-3): 139-143.
- [72] Noyes R Jr, Brunk SF, Avery DA, et al. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18 (1): 84-89.
- [73] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2010, 39 (2): 167-179.
- [74] Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial [J]. *J Pain*, 2012, 13 (5): 438-449.
- [75] Noyes R Jr, Baram DA. Cannabis analgesia [J]. *Compr Psychiatry*, 1974, 15 (6): 531-535.
- [76] Brisbois TD, de Kock IH, Watanabe SM, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol may palliate altered chemosensory perception in cancer patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22 (9): 2086-2093.
- [77] 英国 MHRA 不良反应监测系统 [DB]: https://info.mhra.gov.uk/drug-analysis-profiles/dap.html?drug=. /UK_EXTERNAL/NONCOMBINED/UK_NON_000436064065.zip&agency=MHRA, 更新日期 2018-1-31/引用日期 2018-3-19.
- [78] Davis MP. Oral nabilone capsules in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting and pain [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17 (1): 85-95.
- [79] Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis [J]. *Am J Med*, 2001, 111 (Suppl 8A): 106S-112S.
- [80] Van Sickle MD, Oland LD, Ho W, et al. Cannabinoids inhibit emesis through CB1 receptors in the brainstem of the ferret [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121 (4): 767-774.
- [81] Mary AK, Lloyd YY, Wayne, 等. 王秀兰, 贾继东, 谢苗荣等主译.《临床药物治疗学——总论》[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 15-16.
- [82] Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in cancer patients receiving high-dose methotrexate. A prospective, randomized evaluation [J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91 (6): 819-824.
- [83] Chang AE, Shiling DJ, Stillman RC, et al. A prospective evaluation of delta-9-tetrahydrocannabinol as an antiemetic in patients receiving adriamycin and cytoxan chemotherapy [J]. *Cancer*, 1981, 47 (7): 1746-1751.
- [84] Lane M, Vogel CL, Ferguson J, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *J Pain Symptom Manage*, 1991, 6 (6): 352-359.
- [85] Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Curr Med Res Opin*, 2007, 23 (3): 533-543.
- [86] Montague L, Charles LV, Julie F, et al. Dronabinol and prochlorperazine in combination for treatment of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *JPSM*, 1991, 6 (6): 352-359.
- [87] Vinciguerra V, Moore T, Brennan E. Inhalation marijuana as an antiemetic for cancer chemotherapy [J]. *NY State Med J*, 1988, 88 (10): 525-527.
- [88] Sallan SE, Cronin C, Zelen M, et al. Antiemetics in patients receiving chemotherapy for cancer: a randomized comparison of delta-9-tetrahydrocannabinol and prochlorperazine [J]. *N Engl J Med*, 1980, 302 (3): 135-138.
- [89] Lucas VS, Laszlo J. Delta-9-tetrahydrocannabinol for refractory vomiting induced by cancer chemotherapy [J]. *JAMA*, 1980, 243 (12): 1241-1243.
- [90] 陆国忠, 裴蕾. 从 1 例顺铂联合培美曲塞化疗致 IV 度呕吐病例中分析止吐药的合理应用 [J]. *中南药学*, 2016, 4 (14): 440-442.

- [91] WHO expert committee on drug dependence: thirty-third report [R]. WHO Teck Rep Ser 915, 2003.
- [92] WHO expert committee on drug dependence: thirty-fourth report [R]. WHO Teck Rep Ser 942, 2006.
- [93] Volicer L, Stelly M, Morris J, et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997, 12 (9): 913-919.
- [94] Jefferey EB, Richard O, Linda L, et al. Dronabinol as a treatment for anorexia associated with weight loss in patients with AIDS [J]. *J Pain Symptom Manage*, 1995, 10 (2): 89-97.
- [95] Timpone JG, Wright DJ, Li N, et al. The safety and pharmacokinetics of single agent and combination therapy with megestrol acetate and dronabinol for the treatment of HIV wasting syndrome [J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1997, 13 (4): 305-315.
- [96] Killestein J, Uitdehaag BMJ, Polman C. Cannabinoids in multiple sclerosis: do they have a therapeutic role? [J]. *Drugs*, 2004, 64 (1): 1-11.
- [97] John Z, Patrick F, Hilary S, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAM study): multicentre randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2003, 362 (9395): 1517-1526.
- [98] Kristina BS, Troels SJ, Flemming WB. Dose the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial [J]. *BMJ*, 2004, 329 (7460): 253-257.
- [99] Muller-Vahl KR, Schneider U, Kolenz A, et al. Treatment of Tourette's syndrome with Δ -tetrahydrocannabinol (THC): a randomized crossover trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2002, 35 (2): 57-67.
- [100] Muller-Vahl KR, Schneider U, Kolenz A, et al. Δ -tetrahydrocannabinol (THC) is effective in the treatment of tics in Tourette syndrome: a 6-week randomized trial [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64 (4): 459-465.
- [101] Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, et al. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics [J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46 (2): 207-218.
- [102] Vincenzo DM. *Cannabinoids* [M]. John Wiley & Sons Ltd, 2014: 1-320.

(收稿日期: 2018-03-15; 修回日期: 2018-03-27)

镁降低顺铂肾毒性的研究进展

曹思思, 夏志丹, 周萌萌, 陈小利, 蔡玲, 吴一凡* (鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院药剂科, 湖北 黄石 435000)

摘要: 顺铂被广泛用于多种实体瘤的治疗, 但严重的肾毒性限制了其临床应用, 目前尚无有效药物能防治其肾损伤。低镁血症是顺铂化疗过程中极为常见的并发症, 越来越多的研究表明补充镁能纠正低镁血症并减轻顺铂所致肾损伤。本文对镁在顺铂肾毒性中的保护作用进行综述。

关键词: 镁; 顺铂肾毒性; 低镁血症; 转运体

中图分类号: R96

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2018)10-1411-04

doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2018.10.015

Research progress in effect of magnesium on alleviating cisplatin-induced nephrotoxicity

CAO Si-si, XIA Zhi-dan, ZHOU Meng-meng, CHEN Xiao-li, CAI Ling, WU Yi-fan* (*Department of Pharmacy, Huangshi Maternity and Children's Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi Hubei 435000*)

Abstract: Cisplatin is widely used for all sorts of solid tumors, whereas its clinic usage is limited due to severe nephrotoxicity and no effective therapy to lower the kidney injury. Hypomagnesemia is a common complication of cisplatin. Growing studies indicated that magnesium supplementation might rectify hypomagnesemia and alleviate the nephrotoxicity induced by cisplatin. We summarized the protection of magnesium against cisplatin-induced nephrotoxicity.

Key words: magnesium; cisplatin-induced nephrotoxicity; hypomagnesemia; transporter

作者简介: 曹思思, 女, 硕士, 主要从事临床药学研究, E-mail: 1169233155cs@sina.com *通讯作者: 吴一凡, 男, 副主任药师, 主要从事医院药学研究, Tel: (0714) 6228815, E-mail: 15273119981@163.com