



• 科研简报 •

利多卡因凝胶贴膏外敷在家兔皮肤和背根神经节中 药物分布规律

焦文强¹ 黄译平² 黄科昌³ 刘彦朋¹ 王若国³ 李万忠⁴ 任占杰^{1△}

(¹ 潍坊医学院麻醉学院, 潍坊 261053; ² 潍坊市市直机关医院疼痛科, 潍坊 261041; ³ 潍坊医学院附属医院疼痛科, 潍坊 261031; ⁴ 潍坊医学院药学院, 潍坊 261053)

利多卡因是一种酰胺类局部麻醉药和 1-b 类抗心律失常药, 通过阻止钠离子内流减少疼痛信号的产生和传导从而降低疼痛感觉, 因此在临床中广泛用于治疗多种急、慢性疼痛^[1,2], 尤其是神经病理性疼痛^[3]。常见剂型有注射剂、软膏、喷雾剂和贴膏等。其中利多卡因凝胶贴膏可用于治疗具有神经性和炎症性特征的局部疼痛, 如创伤后、手术后疼痛或肌肉骨骼疼痛^[4], 并已成为带状疱疹神经痛一线治疗药物^[3-5]。

利多卡因凝胶贴膏作为一种外周性镇痛药, 通常认为贴剂中利多卡因可透过皮肤角质层到达周围神经纤维末梢产生镇痛作用^[6]。研究表明, 贴膏中仅有 3%±2% 的利多卡因吸收进入全身循环, 因此安全性和病人耐受性良好, 全身不良反应少^[6]。与皮内注药相比, 利多卡因凝胶贴膏因无创伤、使用方便、作用效果明显等优点在临床中得到关注。对利多卡因凝胶贴膏相关的研究多集中在局部透皮性^[7]、药代动力学^[8]、与安全性有关的血药浓度^[9]以及临床应用尤其在外周神经病理性疼痛中的应用^[10]。皮内注药后利多卡因可直接到达皮肤目标位置, 在局部形成较高的药物浓度起作用。临床中常用皮内注射利多卡因治疗带状疱疹神经痛病人的触诱发痛等症状^[11]。章云海等^[12,13]报道在家兔肩胛区皮内注射利多卡因和标记物辣根过氧化物酶, 药物到达皮内神经末梢, 通过轴浆流逆向转运机制, 经肋间神经到达背根神经节 (dorsal root ganglion, DRG), 在 DRG 产生较高浓度的利多卡因。DRG、肋间神经以及外周皮内神经感受器也可相应被阻断产生镇痛效果。因此, 我们设想既然利多卡因凝胶贴膏是透皮吸收发挥作用, 理论上也应有与皮内注药相似的从皮内逆行转运到 DRG 的轴浆流逆向转

运机制。

因此, 本研究通过高效液相色谱法 (high performance liquid chromatography, HPLC) 测量家兔皮内注射盐酸利多卡因注射液和外敷利多卡因凝胶贴膏后在用药区域相应的双侧皮肤和 DRG 中的药物浓度, 分析利多卡因在组织中的分布规律, 探讨利多卡因凝胶贴膏透皮吸收后是否也可经皮内神经末梢逆行转运到 DRG 中并产生较高的药物浓度。本研究结论为进一步探讨利多卡因凝胶贴膏是否存在用药局部镇痛作用以外的另一种在 DRG 环节的镇痛机制提供了可能性, 这将为拓宽利多卡因凝胶贴膏适应证提供理论基础。

方 法

1. 实验动物

8 周龄雄性家兔 20 只, 体重 2.50~2.75 kg, 由潍坊医学院实验动物中心提供。每个动物笼饲养 1 只家兔, 在实验前 1 周家兔统一置于动物房, 以便家兔熟悉环境。保持室内温度 22~25℃, 湿度为 60%~80%, 均可自由摄取食水。本实验经潍坊医学院动物伦理委员会批准进行。

2. 仪器设备和试剂

主要药品与试剂有盐酸利多卡因注射液 (河北天成药业股份有限公司, 规格: 5 ml, 0.1 g, 批号: 320072821)、利多卡因凝胶贴膏 (北京泰德制药股份有限公司, 批号: E039B)、丙泊酚中/长链脂肪乳注射液 (江苏盈科生物制药, 规格: 20 ml, 0.2 g, 批号: 201211)、利多卡因标准品 (中国食品药品检定研究院, 批号: 100342-201304, 质量分数: 99.8%)、甲醇 (美国 sigma, 批号: 34860-4L-R)、

△ 通信作者 任占杰 renzhanjie@wfmec.edu.cn

乙酸乙酯（天津市富宇精细化工有限公司，批号：XK 13-011-14001）、三乙胺（天津市大茂化学试剂厂，批号：20200624）、冰醋酸（天津市光复科技发展有限公司）、0.9% 氯化钠注射液（中国大冢制药有限公司，规格：10 ml，0.09 g，批号：0173J4）、纯净水（杭州娃哈哈集团有限公司，批号：6902083881405，电导率 $< 5 \mu\text{S}/\text{cm}$ ）等。

主要仪器包括 AB104-S 型电子天平（瑞士梅特勒-托利多）、Model PRO 200 电动匀浆器（美国 Pro Sc）、MX-S 涡旋混合器（Scilogex）、Sovall Legend Micro 17R 微量离心机（赛默飞）、MG-2200 型空气吹干机（EYEL4/日本）、FE28pH 计（梅特勒）、高效液相色谱仪（日本岛津 LC-20AT 高效液相色谱仪、Dikma 迪马科技 C18 二代色谱柱、SPD-20A 紫外检测器和 N2000 色谱工作站）。

3. 动物分组

家兔双侧背部椎旁物理方法备皮，范围上至肩胛下，下至髂骨上，两侧至双侧乳头。备皮动作轻柔，不损伤皮肤。后置于安静、温暖（15~20℃）、避强光的环境内正常喂养 48 h。根据用药方式和取材时间将 20 只家兔按随机数字表法随机分为 4 组，每组 5 只：皮内注射后 12 h 组（ I_{12} 组）、皮内注射后 24 h 组（ I_{24} 组）、利多卡因凝胶贴膏贴敷 12 h 撤药即刻组（ P_{12} 组）和利多卡因凝胶贴膏贴敷 12 h 撤药后 12 h 组（ P_{24} 组）。

4. 处理与取材

家兔耳缘静脉注射丙泊酚 1~2 mg/kg 行全身麻醉。 P_{12} 组和 P_{24} 组在右侧肩胛骨下至髂骨上沿一侧椎旁贴敷 5% 利多卡因凝胶贴膏 1 贴（利多卡因含量为 700 mg），后用医用薄膜巾覆盖使贴膏与皮肤密切接触； I_{12} 组和 I_{24} 组在右侧相同皮区距棘突 4 cm 处等距离分 5 点皮内注射 0.4% 利多卡因 5 ml（每点 1 ml），共 20 mg，使之呈苍白样皮丘（见图 1）。待家兔苏醒后放回兔笼。 P_{12} 组和 P_{24} 组动物在贴敷 12 h 后均取下贴剂。在皮内注射或贴敷利多卡因 12 h 后即刻（ I_{12} 组和 P_{12} 组）或皮内注射后 24 h 和贴敷取下后 12 h（ I_{24} 组和 P_{24} 组）处死家兔，4 组均在皮内注射点外侧及用药对侧相同部位在头尾方向取长 10 cm、宽 0.5 cm 条状皮肤（见图 1），剔除皮下组织和脂肪，留表皮和真皮。咬骨钳咬断椎旁组织取下脊柱，咬开椎板，取双侧 DRG（ C_2 - L_5 ）。皮肤和 DRG 称重后分别放入 EP 管，置 -80℃ 冰箱中待处理。

5. 组织药物浓度测定

皮肤加 1 ml 甲醇匀浆，取 0.6 ml 上清液，加

3 ml 乙酸乙酯涡旋 10 min，14,000 r/min 下离心 10 min，取上清液 2.4 ml 置于 EP 管中；DRG 按相同方法处理。后在 55℃ 空气流下吹干后放入 -80℃ 冰箱待用。用 HPLC 测量组织药物浓度。色谱条件：色谱柱 Dikma C18 柱（迪马科技 250 mm×4.6 mm，5 μm ）；流动相为甲醇-水（每 100 ml 含冰醋酸 0.3 ml、三乙胺 0.6 ml）= 62:38；pH = 4.9；检测波长为 230 nm；柱温 30℃；流速每分钟 0.8 ml；定量方法：峰面积法。将吹干的样品加 200 μl 流动相复溶，用 0.22 μm 滤膜过滤后取滤液作为样品，进样针抽取样品后注入进样器，每次进样量为 20 μl ，根据利多卡因标准品的出峰时间，在色谱图上识别样品中的利多卡因峰，根据利多卡因的峰面积计算并定量。

6. 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件包对数据进行统计学分析，数据经正态性检验符合正态分布，计量资料以均数 \pm 标准差（ $\bar{x} \pm SD$ ）表示；组内数据之间比较采用配对样本 t 检验，组间采用随机样本 t 检验，以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 用药侧 DRG 和皮肤中利多卡因浓度

用药侧，利多卡因贴敷后 12 h（ P_{12} 组）皮肤中利多卡因浓度比在贴敷 12 h 撤药后 12 h（ P_{24} 组）时显著降低（1748 $\mu\text{g}/\text{g}$ vs. 785 $\mu\text{g}/\text{g}$, $P < 0.05$ ，见表 1 和图 3），而 P_{24} 组 DRG 中利多卡因浓度却显著高于 P_{12} 组，大约 90 倍（3790 $\mu\text{g}/\text{g}$ vs. 42 $\mu\text{g}/\text{g}$, $P < 0.01$ ，见表 1 和图 2）。利多卡因贴敷后 12 h 时利多卡因浓度以皮肤为主（1748 $\mu\text{g}/\text{g}$ ），当撤下贴膏后 12 h 以 DRG 为主（3790 $\mu\text{g}/\text{g}$ ）。皮内注射利多卡因后，皮肤和 DRG 中利多卡因浓度均随时间延

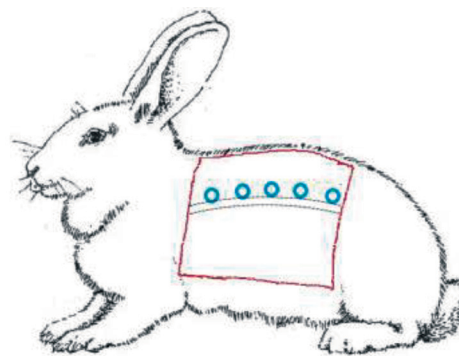


图 1 利多卡因凝胶贴膏贴敷位置、皮肤取材范围和皮内注射示意图
□ 贴膏 ○ 注射点 …… 取材范围

长而降低, 但 I₁₂ 组用药侧 DRG 中利多卡因浓度 (4285 μg/g) 远高于此组皮肤 ($P < 0.01$) 和 I₂₄ 组的两种研究组织。

2. 用药对侧 DRG 和皮肤中利多卡因浓度

由表 1 可见, 无论何种给药方法, 用药对侧皮肤中在 12 h 和 24 h 两个时间点均未检测到利多卡因, 表中计为 0。但 DRG 中检测到一定浓度的利多卡因, 尤其是在 P₂₄ 组和 I₁₂ 组给药对侧利多卡因浓度高达 300 μg/g 以上 ($P > 0.05$)。

3. 用药侧和用药对侧组织中利多卡因浓度比较

无论何种给药方法, 用药侧皮肤中利多卡因浓度远高于对侧 ($P < 0.01$, 见图 3)。在利多卡因外敷 12 h 时 (P₁₂ 组) 和皮内注射后 24 h (I₂₄ 组) 两组双侧的 DRG 中有较低且相近的利多卡因浓度 ($P > 0.05$), 但皮内注射后 12 h (I₁₂ 组) 和利多卡因外敷撤药后 12 h 时 (P₂₄ 组) 也远高于对侧 ($P < 0.01$, 见图 2)。

讨 论

本研究结果显示, 4 组中家兔用药侧皮肤和 DRG 中利多卡因浓度均高于对侧, 证明利多卡因凝胶贴膏和皮内注药主要作用于用药侧皮肤和 DRG。皮内注射利多卡因后, 皮肤和 DRG 中利多卡因浓度均随时间延长而降低, 但 I₁₂ 组用药侧 DRG 中利多卡因浓度 (4285 μg/g) 高出注药皮肤的 4 倍以上 (783 μg/g), 验证既往研究中皮内注药存在一条神经通路, 药物可通过皮内感受器通路上行轴浆流机制迅速转运到 DRG^[12] 的结果。并且 24 h 时 DRG 中利多卡因降至 169 μg/g, 且与该时间点的皮肤中浓度接近, 虽不能确切计算该机制转运利多卡因的速度, 但足以说明到达峰值的时间小于 24 h, 这与既往的研究结论^[13] 相吻合。本研究表明皮内注药在给药初期局部药物起作用, 给药后 12 h 左右可能是逆行到达 DRG 中药物的作用。

表 1 各组家兔用药双侧皮肤和 DRG 中利多卡因浓度 (μg/g, $n = 5$, $\bar{x} \pm SD$)

组别	用药侧		用药对侧	
	皮肤	DRG	皮肤	DRG
P ₁₂ 组	1748.66 ± 248.63	42.45 ± 17.00 ^{**}	0 ^{***}	20.44 ± 23.10
P ₂₄ 组	785.64 ± 192.10	3790.99 ± 495.16 ^{**}	0 ^{***}	345.04 ± 148.74
I ₁₂ 组	783.34 ± 216.54	4285.07 ± 1565.61 ^{**}	0 ^{***}	303.54 ± 194.60
I ₂₄ 组	297.00 ± 124.69	169.87 ± 96.62 ^{**}	0 ^{***}	115.98 ± 109.12

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, 与用药侧皮肤相比; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$, 与用药对侧 DRG 相比

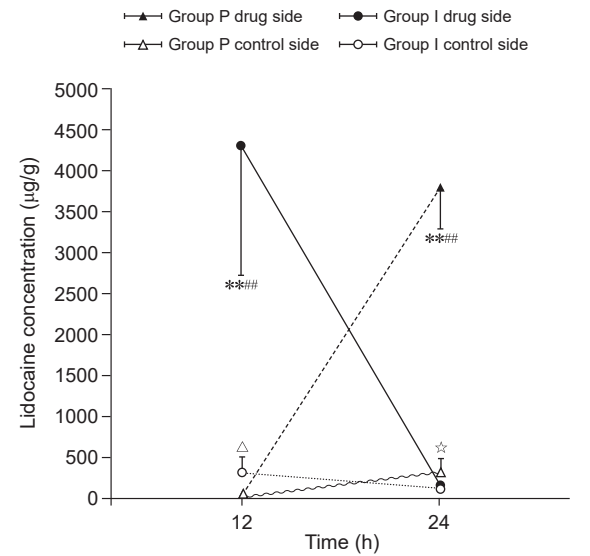


图 2 各组家兔用药侧与对侧 DRG 中利多卡因浓度 ($n = 5$) ** $P < 0.01$, 与 P₁₂ 组用药侧 DRG 相比; ## $P < 0.01$, 与 I₂₄ 组用药侧 DRG 相比; △ $P < 0.05$, 与 I₂₄ 组对侧 DRG 相比; ☆ $P < 0.05$, 与 P₁₂ 组对侧 DRG 相比

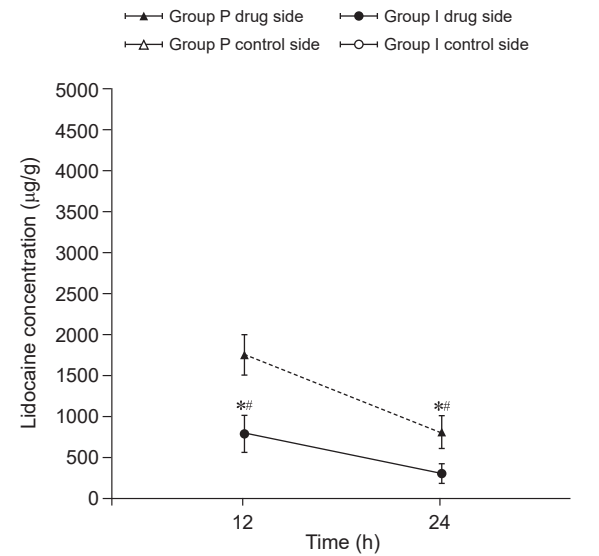


图 3 各组家兔用药侧与对侧皮肤中利多卡因浓度 ($n = 5$) 对侧皮肤中利多卡因均未测到 (药物含量均为 0) * $P < 0.05$, 与 P₁₂ 组用药侧皮肤相比; # $P < 0.05$, I₂₄ 组用药侧皮肤相比



用药侧 P_{12} 组皮肤中利多卡因浓度高于 P_{24} 组, 说明贴膏贴敷 12 h 后已经大量透皮吸收入皮肤。而此时 DRG 中利多卡因浓度极少, 远低于 P_{24} 组, 说明转运的利多卡因存在于上行通路中, 仅有少量到达 DRG。在揭下贴膏 12 h 后, 皮肤中药物浓度下降不足 P_{12} 组一半, 而 DRG 中反而高达 P_{12} 组的 90 倍和 P_{24} 组皮肤的 4.8 倍, 说明存在于上行通路中的利多卡因已到达 DRG。与贴敷后皮肤浓度变化相反的是, 随着时间的延长, DRG 中药物浓度不降反增, 可能需要较长时间方能达到较高的药物浓度。本研究有趣的发现是, 利多卡因凝胶贴膏与皮内注药一样可在 DRG 中形成较高的药物浓度。据报道在人类局部皮肤中药物浓度达 $135 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 时可产生镇痛效果^[14]。目前虽不明确 DRG 中达到镇痛作用的利多卡因药物浓度, 但本研究中的利多卡因贴敷后皮肤和 DRG 中利多卡因浓度的变化规律表明利多卡因贴膏镇痛可能在用药初期主要是皮肤中利多卡因的作用, 而后期主要是 DRG 中的作用。

我们推测当利多卡因凝胶贴膏长时间贴敷时, 可使局部皮肤和 DRG 中药物浓度持续保持在较高水平, 通过同时作用于局部皮肤和 DRG 两种途径达到镇痛效果。有文献报道利多卡因凝胶贴膏长期应用可明显缓解疼痛^[15]。在带状疱疹后神经痛多模式治疗中, 利多卡因凝胶贴膏不仅可减轻疼痛, 还能改善睡眠质量, 减少其他药物用量^[16-18]。利多卡因凝胶贴膏与皮内注药相比, 有使用更加灵活、皮肤刺激和不良反应少以及临床费用低等优点。本研究对利多卡因凝胶贴膏新的作用机制的探讨, 为临床中凝胶贴膏治疗带状疱疹后神经痛提供了更多的理由和新思路。

皮内注药是将利多卡因以皮丘的方式注射于表皮与真皮之间, 使药物直接作用于目标位置。本研究选择 1 贴利多卡因凝胶贴膏, 规格为每贴 700 mg, 避免剪开后产生误差。贴敷 12 h 可吸收 $3\% \pm 2\%$ 的利多卡因^[6], 与皮内注射 20 mg 利多卡因理论上剂量保持相近, 且药物剂量在安全范围内。HPLC 因其具有高效、快速、高重复性和微量等优点, 很多文献报道中用 HPLC 测量组织和血浆中利多卡因浓度^[19,20], 总结出一些成熟的色谱条件和组织中药物的提取方法。因此, 本研究选择 HPLC 在同一色谱条件下同时检测皮肤和 DRG 中的利多卡因药物浓度。

本研究的不足之处在于未设置多个时间点来研究用药后皮肤和 DRG 中药物浓度的详细动态变化规律。既往的研究已发现皮内注射利多卡因和标记物辣根过氧化物酶在 DRG 产生较高浓度的利多卡

因浓度^[12,13]。本研究主要目的是初步探讨利多卡因贴膏是否可能与皮内注射一样能逆行转运到 DRG。且与核黄相比, 利多卡因分子量更小且更容易吸收、传递和扩散, 因此在 12 h 至 24 h 的时间范围内包含了既往研究中利多卡因和核黄达到 DRG 的时间^[12], 因此仅选择了开始用药后 12 h 和 24 h 这两个时间点检测组织中药物浓度进行分析。另外, 未对用药部位全部皮肤检测分析, 而仅取部分测量, 这可能在一定程度上影响研究结果中的药物浓度。由于在皮内注射后 12 h 取材时局部药物早已扩散吸收, 贴剂也是均匀覆盖皮肤, 因此认为不会明显影响本研究的主要结论。

综上所述, 利多卡因凝胶贴膏可在 DRG 中形成较高的药物浓度, 与皮内注药有相似的药物分布规律。但是否通过先后作用于用药局部皮肤和相应节段 DRG 这两个环节达到临床镇痛效果, 有待于进一步研究。

利益冲突声明: 作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Masic D, Liang E, Long C, *et al*. Intravenous lidocaine for acute pain: a systematic review[J]. *Pharmacotherapy*, 2018, 38(12):1250-1259.
- [2] Bailey M, Corcoran T, Schug S, *et al*. Perioperative lidocaine infusions for the prevention of chronic post-surgical pain: a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety[J]. *Pain*, 2018, 159(9):1696-1704.
- [3] 于生元, 万有, 万琪, 等. 带状疱疹后神经痛诊疗中国专家共识 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2016, 22(3):161-167.
- [4] Gudín J, Nalamachu S. Utility of lidocaine as a topical analgesic and improvements in patch delivery systems[J]. *Postgrad Med*, 2020, 132(1):28-36.
- [5] 《中华医学杂志》社皮肤科慢病能力提升项目专家组, 中国医师协会疼痛科医师分会, 国家远程医疗与互联网医学中心皮肤科专委会. 带状疱疹相关性疼痛全程管理专家共识 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021, 54(10):841-846.
- [6] Endo Pharmaceuticals Inc., Malvern, PA. LIDO-*DERM*® Patch Prescribing Information. January, 2015.
- [7] Ko JC, Maxwell LK, Abbo LA, *et al*. Pharmacokinetics of lidocaine following the application of 5% lidocaine patches to cats[J]. *J Vet Pharmacol Ther*, 2008, 31(4):359-367.
- [8] Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature[J]. *J Clin Pharmacol*, 2003, 43(2):111-117.
- [9] Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Pharma-



- cokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2002, 59(22):2215-2220.
- [10] Bianchi L, Piergiovanni C, Marietti R, *et al.* Effectiveness and safety of lidocaine patch 5% to treat herpes zoster acute neuralgia and to prevent postherpetic neuralgia[J]. *Dermatol Ther*, 2021, 34(1):e14590.
- [11] 崔吉正. 初探皮内注药治疗带状疱疹神经痛的疗效及机制 [D]. 南京: 南京医科大学, 2016, 2:88
- [12] 章云海, 孙增先, 陈贵华, 等. 皮内注射利多卡因示踪剂观察神经末梢感受器通路的逆行神经追踪 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(4):128-130.
- [13] 章云海, 周震球, 李小明, 等. 皮内注药治疗疱疹后神经痛的机制 [J]. *中华麻醉学杂志*, 2003, 23(2):35-37.
- [14] Gajraj NM, Pennant JH, Watcha MF. Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA) cream[J]. *Anesth Analg*, 1994, 78(3):574-583.
- [15] Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, *et al.* Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study[J]. *Pain*, 1999, 80:533-538.
- [16] Gudín J, Fudín J, Wang E, *et al.* Treatment patterns and medication use in patients with postherpetic neuralgia[J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2019, 25(12):1387-1396.
- [17] 刘奎玲, 李晓强, 孙雪华. 利多卡因凝胶贴膏联合加巴喷丁治疗带状疱疹后神经痛 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(5):386-389.
- [18] 姜媛, 陈文琦, 徐雨婷, 等. 利多卡因凝胶贴膏联合普瑞巴林治疗带状疱疹后神经痛临床疗效 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2021, 27(12):943-947.
- [19] 毛晶晶, 杨小英, 马汉祥, 等. RP-HPLC 法测定大鼠脊髓和脑组织中利多卡因浓度 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2012, 34(3):312-315.
- [20] 李江涛, 严鹏, 尉志文, 等. 高效液相色谱法同时检测生物样品中利多卡因和 MEGX[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2012, 10(12):1498-1499.

• 国际译文 •

一种新型高强度、高清晰度、可穿透的钛网透明颅窗

大脑皮层广泛区域的神经成像对于理解神经环路以及调节脑功能至关重要。目前, 仍缺乏具有临床应用潜力的高强度、可穿透的光学颅窗工具。北京大学许胜勇教授团队, 利用钛 (Ti) 的高强度特性, 以及聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 的高清晰度和可穿透特性, 设计一种新型的钛网透明颅窗 (Ti-PDMS 颅窗)。该人工颅窗生物兼容性好, 可长期进行活体动物脑部注射及双光子成像。主要结果: (1) 依托于计算机辅助设计、3D 打印技术制备的 Ti 网框架, 可定制为任意形状和尺寸, 以匹配不同动物的颅骨形态 (如小鼠、大鼠和兔子等)。Ti 网框架具有高强度特性, 其机械强度与人类头骨相似。(2) PDMS 薄膜具有高清晰度的特性。在可见光区域, PDMS 薄膜的透光率和折射率均优于 #1 盖玻片。双光子成像结果显示, 透过 PDMS 和盖玻片观察小鼠脑切片, 小胶质细胞和神经元的荧光强度无明显差异。(3) PDMS 类似于橡胶, 弹性好, 具有可穿透性和“自密封”特性。透过 PDMS 薄膜进行注射, 可防止液体外漏。(4) 采用独特的浇注工艺, PDMS 可均匀的填充至 Ti 网的网格孔隙中, 形成 Ti-PDMS 复合人工颅窗。该颅窗无明显气泡与杂质, 表面的平整度和清晰度好。(5) 长期的体内植入实验表明, Ti-PDMS 颅窗具有良好的生物兼容性。植入 2 个月, 小鼠健康状态良好, Ti-PDMS 颅窗清晰透明且无破裂或裂缝, 脑表面血管清晰且无感染。(5) 采用微量注射器透过 Ti-PDMS 颅窗进行活体小鼠脑内注射, 液体无外漏, 无明显感染, 小鼠一般状态好。因此, 透过 Ti-PDMS 颅窗可避开“血脑屏障”直接输送药物, 为中枢神经系统疾病 (如脑肿瘤和脑卒中等) 的临床治疗打开了一扇大门。(6) 透过 Ti-PDMS 颅窗注射细胞核染料后, 进行双光子成像。结果显示, 在 450 μm 深度以内均可观察到细胞核的染色, 表明 Ti-PDMS 颅窗可以用于活体动物脑部的双光子成像。因此, Ti-PDMS 颅窗是一种新型脑机接口器件, 具有高强度、高清晰度、可穿透性特性, 生物兼容性好, 具有临床应用潜力。

(Yang NN, Liu FY, Zhang XY, *et al.* A Hybrid Titanium-Softmaterial, High-Strength, Transparent Cranial Window for Transcranial Injection and Neuroimaging. *Biosensors (Basel)*, 2022, 12(2):129. 北京大学神经科学研究所, 刘风雨 译)