

• 综述 •

胃内滞留漂浮型缓释片的研究现状及在中药制剂中应用展望

徐晓宏¹, 张铁军^{2*}, 宋新波³, 龚苏晓², 刘可越⁴

(1. 天津中医药大学, 天津 300193; 2. 天津药物研究院, 天津 300193; 3. 天津中医药大学药厂, 天津 300193; 4. 九江学院, 江西 九江 332000)

摘要:综述了胃滞留漂浮型缓释给药系统的释药原理、漂浮性能的影响因素和制剂质量评价等方面的内容以及胃漂浮片技术在中药新药开发中的应用,借助现代化科学技术,以国外先进剂型为目标,用现代制药技术发展传统中医药。胃漂浮缓释制剂可以显著延长胃内滞留时间,改善药物吸收,提高生物利用度,已经引起了国内外药理学工作者越来越多的关注。

关键词:胃漂浮;缓释制剂;滞留时间**中图分类号:**R283.6**文献标识码:**A**文章编号:**0253-2670(2007)05-0779-04

Present situation of sustained-release tablet of gastric retent-floating drug delivery system and its application prospect in Chinese materia medica preparation

XU Xiao-hong¹, ZHANG Tie-jun², SONG Xin-bo³, GONG Su-xiao², LIU Ke-yue⁴

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China; 3. The Subsidiary Factory of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China; 4. Jiujiang College, Jiujiang 332000, China)

Key words: intragastric floatation; sustained release preparation; residence time

胃内滞留漂浮型缓释片是根据流体动力学平衡原理设计制作,口服后可以漂浮于胃液之上的一种特殊缓释制剂。其具有骨架释药特性,系由药物及亲水性胶体及其他辅助材料所制得,可视为特殊的骨架片。口服给药主要在小肠上部被吸收,因此,药物应设计成可以于小肠上部大量吸收的处方。目前多数口服控释或缓释片剂在其吸收部位的滞留时间仅2~3 h,而制成胃内漂浮片后可在胃内滞留时间长达7~8 h,使药物以溶液状态最大量地到达吸收部位,可延缓释放并增加吸收^[1]。这种制剂能滞留于胃中,延长药物释放时间,改善药物的吸收,提高药物的生物利用度^[2]。

1 释药原理、特性及动力学规律

缓控释制剂一直是药剂学研究的重点,但是有研究表明,即使有的药物释放缓慢,其相对生物利用度也没有提高。研究认为大多数口服药物主要在小肠中上部的无菌部位吸收,药物在无菌部位以溶液状态(即释放出来)存在的量越大,滞留时间越长,吸收的量也越大。药物通过无菌部位的最短时间即药物吸收的最短时间约2~3 h,对大多数缓控释制剂来说显得太短。因此有必要延长这些制剂的胃内滞留时间,增加药物吸收,提高药物的生物利用度。胃内滞留漂浮型给药系统就是根据这种需要设计的新剂型^[3]。Sheth等^[4]最早对胃内漂浮型制剂进行了详细的描述,并称之为“生物有

效制剂”。胃内漂浮滞留型缓释片是根据流体动力学(hydrodynamically balanced system, HBS)原理制备的一种特殊缓释制剂,它是由药物、一种或多种亲水凝胶滞留材料辅以其他材料制成的,不管是以胶囊^[5]、片剂或其他形式存在,该制剂口服后遇胃液外层凝胶膨胀,在制剂表面形成一层凝胶屏障,维持骨架的密度小于胃内容物,而漂浮于胃液上,使其不受胃排空的影响,并成为长时间驻留于胃的药物贮库。药物以凝胶骨架中缓慢向胃液中迁移(扩散或溶蚀释放),直到所负载的药物释放完全;或者含有起泡剂,使药物与胃液接触之后产生二氧化碳,从而使片剂漂浮,待气体释放完毕,亲水凝胶经过水化膨胀并且开始在片剂表面形成一层不透水的胶体屏障膜。该剂型能使药物口服后漂浮于胃液之上,而不像一般缓释制剂那样沉于胃底,这对一些特殊疾病(胃溃疡、胃癌及十二指肠疾病等)的幽门螺杆菌清除治疗具有特殊意义^[6]。胃漂浮片药物的体外释放可用多种动力学公式进行描述,其中多数符合Higuchi方程(即释放量与时间的平方根呈线性关系)和Korsmeyer-Peppas经验公式^[7]。大多数胃漂浮片在释放过程中扩散和溶蚀作用同时进行,少数药物的体外释放符合零级或一级动力学。

2 适合制成胃漂浮片的药物及胃漂浮片的特点

2.1 适于制成胃内漂浮片的药物:需具备以下几方面的特

收稿日期:2006-12-05

作者简介:徐晓宏(1980—),女,辽宁朝阳人,硕士学位,研究方向为中药制剂与分析。

*通讯作者 张铁军 Tel:(022)23006848 E-mail:tiezheng4@sina.com

性:①药物效能高、剂量小,有效成分的量一般为片重的5%~50%,且不影响整个片剂在胃内的滞留时间;②在酸性条件下稳定且易溶解吸收;③在胃中发挥作用的药物;④在胃中溶解度大于肠中溶解度的药物;⑤临床上特定要求的药物,如裹有无水枸橼酸和碳酸氢钠泡腾剂的胃内漂浮片,用于胃酸分泌少的胃癌患者;⑥在胃和小肠上部的特定部位有最佳吸收的药物;⑦半衰期短、一般缓释口服制剂不能满足缓释时间要求的药物。

2.2 胃内漂浮片的优势:(1)对于吸收部位局限于胃肠道上部而生物利用度低的药物,胃内漂浮片可以通过增大吸收而提高药物的生物利用度。(2)由于胃漂浮片延缓了药物胃排空时间,因而可以降低血药浓度的波动性。(3)胃内漂浮片还可以提供有利的治疗胃癌和十二指肠癌的策略。(4)胃内漂浮片还适用于抗胰液回流的药物。

2.3 胃漂浮片的缺点:(1)降低了临床对剂量调节的灵活性,如遇特殊情况(如有较大的不良反应)难于调节和停止治疗。有的国家采用增加规格来弥补,如硝苯地平有20、30、40、60 mg等规格,或者做成微囊片掰开来服用。(2)其药动学参数的设定,往往是根据健康人的平均值,在患者体内药动学特征有所改变,不能及时调节。其所含的药量比相应一次剂量的普通制剂多,必须避免或减少突释。(3)由于工艺复杂,从设计到生产费用比普通制剂昂贵。

3 影响漂浮性能的因素

决定漂浮制剂在胃内滞留时间能否延长的因素不只是初浮力,更重要的是持续浮力。胃漂浮制剂成败的关键在于其在胃内能否达到预期的漂浮效果,能否延长胃内滞留时间。为了提高漂浮片的漂浮力,已经采用的方法包括加入发泡剂、膨胀材料以及包衣处理。但由于个体差异以及饮食对胃液酸度的影响,单纯加入发泡剂的漂浮片的漂浮性能受胃内酸度变化的影响较大。为了减少酸度变化对漂浮片漂浮性能的影响,有研究者在片中同时加入碳酸氢钠和酒石酸,口服后利用两种成分反应生成的气体实现漂浮。但这种方法对工艺条件要求苛刻,制备时要将两种物质隔离,在包装、贮存和运输中不能有任何水分渗入^[8]。

3.1 骨架材料和辅料:胃内滞留片是由药物和一种或多种亲水胶体及其他辅料制成,实际上是一种不崩解的亲水骨架片^[9]。亲水凝胶的释药机制主要是在水的润湿下,亲水性高分子材料逐渐膨胀,在表面形成稠厚的凝胶屏障,已溶解的药物缓慢通过凝胶层扩散出来。药物通过亲水凝胶的扩散规律可用多种方程来描述。这种特殊的亲水性胶体或其混合物组成的片剂,遇胃液时能形成胶体屏障膜并滞留于胃内,能控制片内药物的溶解、扩散的速率。Gerogiannnia等研究了各种材料的膨胀与漂浮性能,认为水凝胶材料相对分子质量越大,水化速度越慢,漂浮性能越好,并建议选择相对分子质量大及疏水性能好的材料以提高漂浮性能。一般高黏度的亲水胶体密度小,膨胀体积大,利于片剂滞留于胃内。制备亲水凝胶制剂的关键是选择适宜的高分子材料。理想的材料应没有毒性,性质稳定,具有良好的生物相容性,不与药物发生

化学反应,不影响药物的定量测定。亲水凝胶有天然与合成两大类,为电中性或离子性高分子材料。常用的天然高分子材料有阿拉伯胶、明胶、果胶、黄原胶、海藻酸钠和壳聚糖等。合成的高分子材料有纤维素衍生物类,如甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠等;丙烯酸类聚合物,如聚丙烯酸、丙烯酸树脂、卡波姆等。其中羟丙基甲基纤维素是研究最多、最典型的凝胶材料,其他材料如壳聚糖、黄原胶等多糖类物质因不会被胃蛋白酶降解,应用于缓释制剂亦取得较好的效果^[10]。为了提高滞留能力,可加入疏水性而相对密度小的酯类、脂肪醇类、脂肪酸类或蜡类,如单硬脂酸甘油酯、硬脂酸、蜂蜡等。乳糖、甘露糖等的加入可加快释药速度,聚丙烯酸酯Ⅰ、Ⅱ可减缓释药,有时还加入十二烷基硫酸钠等表面活性剂增加制剂的亲水性。王兆钦^[11]等用羟丙基甲基纤维素、十六醇等材料,全粉末直接压片法制备阿莫西林漂浮缓释片,并进行体外漂浮性与释放度的研究。结果表明阿莫西林漂浮缓释片具有很好的缓释效果。卢耀如等^[12]以羟丙基甲基纤维素和卡波姆为主要凝胶材料制备片剂,所得片剂具有起漂时间短、延长DMP在胃内的滞留时间、缓释的特点。

3.2 制备工艺:胃漂浮片的制备工艺基本上同一般压制片,但必须考虑到片剂成型后有滞留作用的特点,在工艺上应注意相应的措施。首先在选择亲水性胶体辅料时,在黏合性和流动性方面能尽量适应于直接粉末压片或干法制粒为宜。如复方罗布麻片采用的硬脂酸和丙烯酸树脂Ⅳ号直接压片^[13],结果表明“漏药”现象基本得到控制。若采用湿法制粒压片,不利于片剂应用时的水化滞留。但近期有研究发现在制备小片时用湿法制粒压片能够使二氧化碳较好地包埋在制粒系统的基质中,从而使孔隙度加大并能使凝胶层缓慢膨胀,比干法压片效果更好^[14]。其次在压片时,压片力的大小也会对片剂的漂浮性能产生影响,使骨架片密度、孔隙率和孔道率发生变化,影响药物释放;压力还影响吸水速率,压力增大使制剂的孔隙率减小,水分子进入片剂内部的速度减慢。加入乳糖等亲水材料后,溶解时可形成新的孔道和贮水空间,使吸水速率加快;加入微晶纤维素等难溶性材料,使水分子进入片剂内部的速度减慢,吸水速率减慢。应考虑到即使片剂有合适的硬度,内部也应有适当的空隙,有利于成型的片剂密度小于1,使片剂表面的亲水性高分子颗粒留有一定的孔隙利于水化。此外,片剂的大小、工艺过程对成型片剂的漂浮作用的影响都很大,在研制时需要针对实际情况进行调整。

4 胃漂浮制剂的质量控制

4.1 胃漂浮制剂的体外释放研究:一般采用经典固体制剂的转篮法^[15-17]、桨法^[18],也有采用连通池和桨网法进行体外释放研究。漂浮片的释药机制与一般缓释制剂一致,有零级、一级或符合Higuchi方程规律释放的动力学过程。

4.2 体外漂浮作用研究:王芳芳等^[19]将盐酸昂丹司琼胃漂浮缓释片置于37℃的1000 mL人工胃液中,搅拌桨转速为50 r/min,模拟胃的蠕动,片剂立即漂于液面;约1 min后片

剂表面形成一层凝胶屏障,并保持片剂形状,漂浮于液面;随着亲水胶体物质的溶胀,片剂体积逐渐增加,但仍为一个整体,起漂时间小于1 min,持漂时间6~8 h。黄东坡等^[20]将盐酸二甲双胍片剂投入37℃去离子水中,观察其从投入水中至浮到水面上的漂浮迟滞时间为10 min,片剂从漂浮到水面上至其下沉的持续漂浮时间为12 h。

4.3 体内漂浮性能的研究

4.3.1 X射线法:将硫酸钡掺入到漂浮制剂中,服药后,通过X光透视可以观察到体内漂浮制剂的动态变化过程。Baumgartner^[21]利用X射线技术观察到狗胃里的漂浮片的漂浮情况,漂浮时间大于4 h,并且片子没有黏附到胃黏膜上。但值得注意的是硫酸钡密度较大,用量过大会影响制剂的漂浮力。

4.3.2 γ 闪烁技术:陈大力等^[22]用 γ 闪烁技术对口服^{99m}Tc标记的滞留片和普通片在胃肠道内的转运情况进行考察,发现普通片40 min排空转移,而马来酸罗格列酮凝胶骨架片在3 h内曲线接近平稳,说明在胃内有较好的滞留能力。

4.3.3 其他:如内窥镜技术等。

4.4 体内外的相关性:体内外的相关性指的是由制剂产生的生物学性质或由生物学性质衍生的参数(如 t_{max} 、 C_{max} 或AUC),与同一制剂的物理化学性质(如体外释放行为)之间的合理的定量关系。缓释、控释、迟释制剂要求进行体内外相关性试验,它应反映整个体外释放曲线与血药浓度-时间曲线之间的关系。只有当体内外具有相关性,才能通过体外释放曲线预测体内情况。

5 胃内滞留漂浮型制剂技术在中药制剂中的应用

随着现代制剂技术的发展,越来越多的药物被制成胃漂浮片,这是由它自身的优势所决定,胃内滞留型缓释制剂使释放出的药物在胃部或缓缓经过十二指肠而有充分的局部作用或吸收时间,对于一些在胃及十二指肠吸收或产生局部作用的药物,有利于充分发挥药效,提高生物利用度。尽管现在已经有了一些剂型的出现,但是缓释技术在中药胃滞留型片中应用还不是很多,且处于初步研究阶段,可能是因为不能找到适宜的指标成分来进行药动学参数的测定。

周毅生等^[23]根据HBS原理研制了左金胃内滞留漂浮型缓释片。以羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、十八醇、聚乙二醇6 000为辅料,采用均匀设计法优化筛选制剂配方,并进行体外累积释放度测定。结果发现体外释药符合Higuchi方程,体外释药量与释药时间有良好的相关性。缓释片的药物释放机制是通过亲水性凝胶层的扩散和骨架溶蚀同时进行。左金胃内滞留漂浮型缓释片达到了设计要求,具有缓释、漂浮时间长的特点。于绍军等^[24]选用亲水性高分子辅料,将含不同溶解性药物的中药复方(复方中含水不溶性组分青黛、珍珠、乳香、冰片约75%,水溶性组分儿茶等25%)研制成胃内漂浮滞留缓释片剂。通过体外试验发现起漂时间在15 min之内、漂浮达5 h以上。胡志芳等^[25]将元胡止痛片剂改为胃漂浮型控释片,体外试验发现供试品起漂时间为1~3 min;主要有效成分延胡索乙素3 h时溶出度为

32%,9 h时溶出度为86%,达到了控释片的要求。胡志芳等^[26]采用均匀设计优化处方,以羟丙基甲基纤维素、丙烯酸树脂IV号、聚维酮、微晶纤维素、硬脂酸为辅料,全粉末直接压片制得甘草胃内漂浮型控释片并对制备工艺及释放机制进行了考察。结果发现甘草胃内漂浮型控释片体外释放8 h、漂浮达12 h,制剂无突释现象,3~6 h累积释药达50%~80%,符合《中国药典》释放度要求,8 h累积释药达90%以上,表明“漏药”现象得到控制。

6 展望

胃漂浮片是一种有效的生物给药系统,属现代药物缓释、控释技术,它是多种高分子材料和制剂技术相结合的产物,胃漂浮片不但可以延长药物在胃肠道中的停留时间,缓慢持久地释放药物,改善药物的吸收,提高药物的生物利用度,而且有胃的靶向作用,对胃部疾病的治疗起到了积极的作用。但胃漂浮片在机体内受食物、饮水及体位的影响也较大^[27]。尽管现在已经有了一些剂型的出现,但是缓释技术在中药胃滞留型片中应用还不是很多,且处于初步研究阶段,可能是因为中药成分复杂,性质各异,缺乏适用于中药现代化给药系统研究的剂型设计理论、制备技术平台和质量评价方法。应积极创新,重点面向具有多成分多靶点特色的中药复方给药系统,加强中药药效物质基础和作用机制研究,重视中药提取精制物的理化性质、生物药剂学和药物动力学研究,将这种技术应用于疗效好、不良反应小的中药领域,必将取得良好的社会效益和经济效益,因而具有广阔的发展前景。

References:

- [1] Wu W, Zhou Q. Studies on Nimodipine sustained release tablet capable of floating on gastric fluid with prolonged gastric resident time [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1997, 32(10): 786-790.
- [2] Wang R L, Zhang S Q. Developments in gastric floating [J]. *J Shanxi Med Univ* (山西医科大学学报), 2005, 36(2): 260-262.
- [3] Wu W, Zhou Q. Developments in gastric retentive floating drug delivery system [J]. *World Pharm Newslett* (国外药讯), 1998, 19(2): 123-127.
- [4] Sheth P R, Tossunian J L. The hydrodynamically balanced system (HBSTM); A novel drug delivery system for oral use [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 1984, 10(2): 313-316.
- [5] Thanoo B C. Oral sustained-release drug delivery systems using polycarbonate microspheres capable of floating on the gastric fluid [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1993, 45: 21-25.
- [6] Diao Y, Tu X D. Development and pharmacokinetic study of miocamycin sustained-release tablet remaining floating in stomach [J]. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1991, 26(9): 695-700.
- [7] Baumgartner S, Kristl J, Vrečer F, et al. Optimization of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time [J]. *Int J Pharm*, 2000, 195(1-2): 125-135.
- [8] Wei Z P, Huang L, Han J, et al. Preparation of the 5-Fu floating sustained release tablet for gastric retention [J]. *J Peking Univ* (北京大学学报), 2004, 36(4): 439-442.
- [9] Cu F D. *Pharmacy* (药剂学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003.
- [10] Yang Y L, Wang J, Zhang G M. Application and research of preparation of hydrogel [J]. *J Hebei Med Univ* (河北医科大学学报), 2005, 26(2): 159-161.
- [11] Wang Z Q, Cui Z H, Wang R. Study on preparation and *in vitro* release of Amoxiciillin floating sustained release tablets [J]. *Qilu Pharm Aff* (齐鲁药事), 2004, 23(6): 42-44.
- [12] Lu Y R, Zhang J S, Yang M, et al. Preparation of the domperidone floating sustained release tablet for gastric

- retention [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2003, 34(4): 327-329.
- [13] Hu Z F, Zhu W F, Yu W H, *et al.* Quality control and approach of compound recipe *Apocynum venetum* L. floating sustained release tablet for gastric retention [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 1997, 19(3): 11-13.
- [14] Krogel I, Bodmeier R. Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder [J]. *J Controlled Release*, 1999, 61(1-2): 43-50.
- [15] Zhang X Z, Sheng Y X, Wu B J, *et al.* Preparation and release properties of sustained-released aceclofenac tablets [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1997, 28(9): 403-406.
- [16] Xu C H, Tu X D. Studies on compound Gentamicin sulfate floating tablets [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1999, 30(5): 335-339.
- [17] Xu G J, Groves M J. Effect of FITC-dextran molecular weight on its release from floating cetyl alcohol and HPMC tablets [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2001, 53: 49-56.
- [18] Zhu J P, She Y. Studies on ■ Lactoflavine floating sustained release tablet for gastric retention [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 1995, 26(6): 249-251.
- [19] Wang F F, Du R. Preparation and quality control of ondansetron hydrochloride floating sustained release tablets [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2002, 37(9): 678-680.
- [20] Huang D P, Wang Y, Chen J, *et al.* Preparation and *in vitro* dissolution of Metformin hydrochloride intragastric floating sustained release tablets [J]. *Chin J Pharm* (中国医药工业杂志), 2002, 33(10): 483-486.
- [21] Baumgartner S, Kristl J. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time [J]. *Inter J Pharm*, 2000, 195: 125-135.
- [22] Feng H, Wang Z M, Chen D W. Studies on Rosiglitazone maleate intragastric Floating Sustained Release Tablet [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2002, 33(3): 196-198.
- [23] Zhou Y S, Song H, Jia Y Y. Preparation of Zuojin floating sustained release tablets [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2005, 27(12): 1379-1382.
- [24] Yu S J, Ren C, Wang Y M, *et al.* Studies on Weikuike floating sustained release tablets [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2006, 28(4): 580-581.
- [25] Hu Z F, Zhu W F, Guo H L. Preliminary study on preparation of Yuanhuzhitong HBS tablet [J]. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2002, 24(8): 573-575.
- [26] Hu Z F, Guo H L, Hu L J. Preliminary study on pharmaceuticals of Gancao HBS tablet [J]. *J Jiangxi Univ Tradit Chin Med* (江西中医学院学报), 2005, 17(4): 34-35.
- [27] Tan J G, Xiang D X, Zhang B K. Preparation and evaluation *in vitro* of the bio-adhesive gliclazide sustained-release tablets [J]. *Cent South Pharm* (中南药学), 2005, 3(2): 84-86.

心血管活性中药的胞膜离子通道效应研究进展

罗洁, 闵苏*

(重庆医科大学附属第一医院 麻醉科, 重庆 400016)

摘要:胞膜离子通道广泛存在于心血管系统,与众多心血管疾病密切相关,已成为药物研发的重要靶点。近年来,在传统医学研究现代化的趋势下,随着膜片钳等高新技术的应用,心血管活性中药对心血管组织细胞膜离子通道的药理作用的基础研究不断深入。就这方面研究进展做一简要概述。

关键词:中药;心血管活性;离子通道;膜片钳术

中图分类号:R286.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)05-0782-04

Advances in studies on cell membrane ion channel effect by Chinese materia medica with cardiovascular-activity

LUO Jie, MIN Su

(Department of Anesthesiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400016, China)

Key words: Chinese materia medica; cardiovascular activity; ion channels; patch-clamp techniques

近年来,随着膜片钳和分子克隆技术等的应用,胞膜离子通道的研究进展迅速,其理论已拓展到生命科学各领域。相对不良反应大的化学药物,源于自然的中药似乎更具优势,日益受到重视。中药离子通道药理学作为离子通道理论在我国发展的一个重要分支,已取得不少研究成果。深入探究可丰富祖国医学资源,对促进传统医学现代化大有裨益。本文仅就心血管活性中药的相关研究进展进行综述。

1 离子通道与心血管系统

对心血管系统的基础研究已从器官组织深入到细胞分子水平。以抗心律失常药与钙拮抗剂为突出代表的许多心血管活性药物都被发现通过作用于胞膜离子通道而发挥效应。越来越多的研究表明膜离子通道与心律失常、心肌缺血和缺血再灌注损伤、心力衰竭、高血压、动脉粥样硬化、心肌冬眠、心肌病、微循环功能障碍等众多心血管病理生理过程密切相关。

收稿日期:2006-09-28

作者简介:罗洁(1981—),女,四川成都人,在读硕士研究生,研究方向为心血管麻醉。 Tel:13101287012 E-mail:lotusje@126.com

*通讯作者 闵苏 Tel:(023)89011068