

率高达 99.07%，可作为羟基喜树碱脂肪乳质量控制的方法。实验证明，同一样品连续进样 10 次（每次色谱分析 18 min，不用 100% 甲醇洗脱脂类杂质），柱上吸附的脂类杂质对羟基喜树碱分离及测定均无影响。最后再用 100% 甲醇一次性把脂类杂质洗脱下来，从而降低对仪器的要求。另外，两种羟基喜树碱制剂在胰腺组织中药物浓度的检测采用 HPLC 法，本实验方法专属性高，灵敏，可靠，可作为羟基喜树碱体内组织分布研究的可靠检测方法。

临床研究将羟基喜树碱、顺铂、5-氟尿嘧啶和酞氢叶酸联合化疗治疗晚期胰腺癌，发现对于晚期首诊胰腺癌的治疗有较好的疗效和可耐受的毒性^[6]。羟基喜树碱对胰腺癌细胞的抑制率随药物浓度增加和作用时间的延长而增高，单药最大抑制率为 54.6%；羟基喜树碱与顺铂联用产生协同作用，抑制率最高可达 74.8%，与临床常用的 FEM 化疗方案（5-氟尿嘧啶、表阿霉素、丝裂霉素）相比无显著性差异^[7]。因而开发新的羟基喜树碱载体十分必要。

羟基喜树碱难溶于水，临床上常用的剂型是将其内酯环打开形成钠盐制备成注射液。内酯开环后形成的钠盐在生理条件下（pH 7.4）可部分闭环转化成为内酯型而发生药效，但其只占总药量的 10%~20%^[8]。然而喜树碱类药物的内酯结构是它们作用于靶酶的必要结构，开环结构的钠盐导致活性显著降低^[9]。本研究将羟基喜树碱包裹于粒径近 200 nm 的脂肪乳中，保护了具有活性的羟基喜树碱内酯结构。

本实验结果也表明，将羟基喜树碱制成脂肪乳以后，大大提高了药物在胰腺组织中的浓度。胰腺癌

是临床常见的恶性肿瘤，目前对其治疗仍缺乏有效的手段。胰腺癌细胞对羟基喜树碱敏感且其敏感性随药物浓度的增加而增高^[3]，说明胰腺癌细胞对羟基喜树碱具有药物浓度依赖性，因此羟基喜树碱富集于胰腺有助于胰腺癌的治疗。羟基喜树碱脂肪乳在胰腺中的浓度比羟基喜树碱注射液提高 3~32 倍，并且本研究是采用胰腺正常的家兔进行的，而肿瘤部位毛细血管通透性比正常部位高，因此该脂肪乳不仅有望进一步提高对癌变胰腺的靶向性，而且还可能同时降低羟基喜树碱对其他器官及胰腺未癌变部位的不良反应。

参考文献：

- [1] 李燕. 胰腺癌的内科治疗进展[J]. 癌症进展杂志, 2007, 5(1): 41.
- [2] 许青, 高勇, 王杰军, 等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞增殖及凋亡的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000, 60(1): 2-7.
- [3] 农先胜, 刘强, 陈建思. 羟基喜树碱诱导肿瘤细胞凋亡的研究进展[J]. 中国医学文摘: 肿瘤学, 2005, 19(3): 231-232.
- [4] Tadros T, Izquierdo P, Esquena J, et al. Formation and stability of nano-emulsions [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2004, 108-109: 303.
- [5] Zhou J J, Liu J, Xu B. Relationship between lactone ring forms of HCPT and their antitumor activities [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2001, 22(9): 827-830.
- [6] 刘巍, 冯威健, 张树成, 等. 羟基喜树碱、顺铂、5-氟尿嘧啶和酞氢叶酸联合化疗治疗晚期胰腺癌[J]. 中国肿瘤临床, 2002, (8): 590.
- [7] 顾群浩, 廖泉, 张胜华, 等. 羟基喜树碱对人胰腺癌细胞作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(5): 570-571.
- [8] 张力, 李苏, 廖海. 羟基喜树碱 I 期药代动力学及人体耐受性临床研究[J]. 癌症, 2001, 20(12): 1391-1395.
- [9] Hatefi A, Amsden B. Camptothecin delivery methods [J]. *Pharm Res*, 2002, 19(10): 1389-1399.

麝香缓释双层片和普通片单剂量口服的体内释药特征与生物利用度研究

程怡¹, 陈文俊², 郭波红³, 陈秀娟¹, 郭委¹

(1. 广州中医药大学 药剂教研室, 广东 广州 510405; 2. 广州汉方现代中药研究开发有限公司, 广东 广州 510400; 3. 广东药学院, 广东 广州 510400)

摘要:目的 研究麝香缓释双层片 MSDT 和普通片(MT)单剂量口服的人体释药药力学过程。进行缓释效果和生物利用度评价。方法 对 8 名健康自愿男性受试者随机交叉单剂量口服麝香缓释双层片和普通片, 用气相-质谱

收稿日期: 2007-09-15

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(980638); 广州市重大科技攻关资助项目(02Z3-E5021)

作者简介: 程怡(1955—), 女, 河北人, 教授, 博士生导师, 广州广药集团博士后流动站博士后导师, 世界中医药联合会新型给药技术专业委员会常务理事、世界中医药联合会中药药剂专业委员会理事, 国家自然科学基金评审专家库专家, 进行 10 余项省部级科技计划项目, 获得国家中医药管理局中医药科技进步三等奖 1 项、国家成果证书 1 项、获得专利授权 3 项, 发表研究论文 40 余篇, 一直从事药剂学领域的研究和教学。E-mail: ncchenyi@21cn.com

联用手段测定人血清中麝香酮,数据经 DAS 软件处理得到两者体内的动力学参数;根据药时曲线的 AUC 面积计算麝香缓释双层片和普通片的相对生物利用度。结果 人体单剂量口服麝香缓释双层片和普通片的主要动力学参数分别为: C_{max} : (0.532 ± 0.005) 、 $(0.679 \pm 0.049) \mu\text{g/mL}$ ($P < 0.05$); t_{max} (h): 2.0 、 $(2.062 \pm 0.177) \mu\text{g/mL}$ ($P > 0.05$);吸收半衰期 $t_{1/2}$ (h): (6.677 ± 0.143) 、 $(1.581 \pm 0.116) \text{h}$ ($P < 0.05$); $AUC_{0-\infty}$: (6.033 ± 0.111) 、 $(6.041 \pm 0.229) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ($P > 0.001$); $MRT_{0-\infty}$: (41.848 ± 2.343) 、 $(26.303 \pm 3.807) \text{h}$ ($P < 0.001$);麝香缓释双层片的相对生物利用度为 $(99.87 \pm 4.232) \%$ ($n=8$)。结论 麝香缓释双层片首剂量速释层能与普通片一样迅速释药,能保持良好的缓释效果与普通片有显著性差异,缓释片与普通片具有生物等效性。所试剂量范围内麝香缓释双层片的药时曲线符合一级吸收的一房室模型。

关键词:麝香缓释双层片;药动学;生物利用度;释放度

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0847-04

人工麝香为中药一类原料药材,与天然麝香等同使用,具有开窍醒神、活血通经、消肿止痛的功效,用于热病神昏,中风痰厥,中恶昏迷,气郁暴厥,心腹暴痛(现代医学的脑血栓、中风、缺血性冠心病、心绞痛,胸闷等)诸症。人工麝香的主要活性成分为麝香酮,但是麝香酮在动物体内具有吸收、分布迅速,半衰期短的特点^[1]。本课题组研究的人工麝香缓释双层片具有速效层和缓释层,使药物具有口服后立即释放首剂量达到迅速起效缓解症状的作用,随后维持 12 h 释放,保证心血管患者日常工作和夜间生活的安全性,避免频繁给药。本实验进行了该药的人体释药的药动学特征和相对生物利用度研究。

1 仪器与材料

Sartorius1712 型电子天平(德国),Agilent 8453E 分光光度系统、Agilent 6890—5973 气相色谱-质谱联用仪(美国惠普公司),TLL—C 高速冷冻离心机(北京四环科学仪器厂),FZQ—2 旋涡混合器(江苏泰县医疗器械厂),微量进样器(上海安亭微量进样器厂)。

麝香酮(批号 719-8702)、异补骨脂素(批号 0378-200108)对照品均购于中国药品生物制品检定,麝香缓释双层片(musk sustained-release double layer tablet)和普通片(musk tablets)为自制样品;高纯氮气(99.999%),其他试剂均为 AR 级。

健康男性受试者 8 名,年龄 (25 ± 2) 岁,身高 $(171 \pm 3) \text{cm}$,体重 $(62 \pm 5) \text{kg}$ 。受试者经全面体检,肝肾功能(SGPT、BUN、Cr)和心电图正常,符合试验要求,试验前两周至试验结束未服用其他药物,试验期间用统一中餐,试验期间不吸烟和饮用含乙醇的饮料,试验前签订知情同意书。

2 方法与结果

2.1 单剂量给药:8 位受试者按随机交叉试验设计,分别服用麝香缓释双层片和普通片各 600 mg。两次给药间隔时间为两周。药物均用 200 mL 温开水送服。各受试者服药前禁食过夜,服药后 4 h 用统

一餐。采用埋置肝素留置针头法取血,各受试者服药前取空白血,并在服药后 0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、12 h 取血。每次取血 5 mL,置离心管内,放置规定时间,再经高速冷冻离心(温度 5℃、转速 12 000 r/min、10 min),分离的血清置 -20℃冰箱中保存,作为给药血清供试品。

2.2 供试血清预处理:取测定用血清 1 mL,精密加入内标溶液 20 μL ,饱和硫酸铵溶液 1 mL,以 12 000 r/min 高速冷冻离心 10 min,上清液用乙醚-二氯甲烷(4:1)提取 3 次,每次 1 mL,提取液合并于 35℃氮气吹干,用 40 μL 正己烷溶解,作为供试品溶液。同法处理空白血清,作为随行血样。

2.3 内标物溶液的制备:取异补骨脂素对照品适量用正己烷配制成 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。

2.4 麝香酮对照品储备液的制备:精密称取麝香酮对照品 1 mg,乙醇定容为 1 mL,作为对照品储备液。

2.5 色谱条件:GC 为 HP-5 弹性石英毛细管柱(30 m $\times$ 0.25 mm);进样口温度 250℃,接口温度 230℃;载气为高纯氮气,体积流量 1.2 mL/min;柱压 100 kPa,分流比 10:1,进样量 2.0 μL ;柱温从 70℃升温到 280℃,于 3 min 内完成;MS 为 EI 源(70 eV),双灯丝;全程扫描。色谱柱为 HP-5 弹性石英毛细管柱(30 m $\times$ 0.25 mm)。温度为接口 250℃,气化室 220℃,柱初温 70℃,保持 1 min 后以 20℃/min 升至 260℃。载气为高纯氮气,体积流量为 1.2 mL/min,分流比为 6:1,选择总离子流检测。

2.6 回归方程的制备:吸取麝香酮对照品储备液 5、10、50、100、150 μL ,氮气吹干,分别用空白血清溶解定容为 1 mL,并加入饱和硫酸铵溶液 1 mL,以 12 000 r/min 高速冷冻离心 10 min,上清液用乙醚-二氯甲烷(4:1)提取 3 次,每次 1 mL,提取液合并于 35℃氮气吹干,用正己烷定容至 100 mL,制成质量浓度分别为 0.05、0.1、0.5、1、1.5 $\mu\text{g/mL}$ 溶液,再分别加入 1 mL 异补骨脂素溶液。进样,测定。以麝香酮对内标物异补骨脂素的各峰面积比(X)对质

量浓度(Y)进行回归,得到回归方程 $Y=0.631 X-0.1629, R^2=0.9998$ 。结果显示人血清中麝香酮在 0.1~3.0 $\mu\text{g/mL}$ 有较好线性关系。

2.7 精确度和准确度试验:在实验条件下,测定 5 种不同质量浓度的待测血药浓度供试品,在 1 d 内定时测定 3 次,每 2 h 测定 1 次;以后每 24 h 测定 1 次,共测 3 次。以 5 次测定平均值计算,结果日内与日间分析的 RSD 分别为 2.52%、3.56%。

2.8 回收率试验:取麝香酮对照品储备液 5、10、

50、100、150 μL ,氮气吹干,空白血清加至 1 mL,按供试血清预处理项下方法操作至氮气吹干后,加正己烷定容至 100 mL,作为加样预处理后的回收样品。另取麝香酮对照品储备液 5、10、50、100、150 μL ,氮气吹干,加入内标物 0.2 μg ,正己烷加至 100 mL,作为未处理样品。将两组样品同精确度和准确度试验项下方法测定计算。重复 3 次试验,以质量浓度平均值计算,将预处理后样品的测定值和未处理样品的测定值相比计算回收率,结果见表 1。

表 1 人血清中麝香酮的回收率

Table 1 Recovery rate of muscone in human serum

质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	经预处理的样品质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	未经预处理的样品质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	回收率/%	RSD/%
0.05	0.044±0.015	0.052±0.008	84.62±2.25	3.82
0.10	0.103±0.056	0.110±0.038	93.64±2.37	3.18
0.50	0.503±0.128	0.506±0.072	99.41±2.55	2.78
1.00	1.007±0.151	1.012±0.075	99.51±2.15	2.71
1.50	1.510±0.172	1.505±0.081	100.33±2.73	3.14

2.9 血药浓度测定结果:取供试品溶液 2.0 μL 进样测定,测得麝香酮对内标物异补骨脂素的各峰面积比值,经回归方程换算血药浓度。人空白血清和给药血清的 GC-MS 图谱见图 1。体内 1.0 ng/mL 药物成分均可在 GC-MS 联用仪中检测到。取血液供试品测定,各时间点的平均血药浓度绘制药-时曲线见图 2。

2.10 数据处理及药动学参数:通过最小 AIC 值房室模型判断,结果以一房室模型和权重 $W=1$ 时为合适参数,用最小 AIC 法判断房室模型和权重系数 W ,输入孙瑞元等编制的 DAS 药动学软件程序处理,得到该药体内主要动力学参数。比较缓释特征,所试剂量范围内麝香缓释双层片的药时曲线符合一级吸收的一房室模型,见表 2;DAS 计算的主要药动学参数见表 3。

表 2 人单剂量口服给药麝香不同制剂后的 AIC 值

Table 2 AIC Value of single oral administrating musk preparations

权重系数 W	普通片的 AIC 值		缓释双层片的 AIC 值	
	一室模型	二室模型	一室模型	二室模型
1	-40.223	-37.917	-43.015	-32.908
1/c	-21.740	-27.338	-30.619	-26.386
1/cc	-2.615	-8.483	-18.5056	-7.792

2.11 麝香缓释双层片体内的相对生物利用度测定:对药-时曲线下面积($\text{AUC}_{0-\infty}$)计算出人体内缓释片相对于常释片的相对生物利用度,结果见表 4。 AUC 、 C_{max} 和 t_{max} 经对数转换后采用 SPSS 12.0 作双单侧 t 检验统计学处理,结果见表 5。以 85%~115% 为等效标准,评价缓释制剂与普通制剂的生物

等效性。以 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 计算,麝香缓释双层片的相对生物利用度(F)平均为 $(99.87 \pm 4.232)\%$ ($n=8$)。

表 3 人单剂量口服给药不同麝香制剂后的药动学参数

Table 3 Pharmacokinetic parameters of single oral administrating musk preparations

药动学参数	普通片	缓释双层片
K_e/h^{-1}	0.123±0.042	0.060±0.004
K_a/h^{-1}	0.440±0.033	0.104±0.002
$t_{1/2}/\text{h}$	1.581±0.116	6.677±0.143
lagtime/h	0.216±0.083	0.183±0.014
$C_{\text{max}}/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	0.679±0.049	0.532±0.005
t_{max}/h	2.062±0.177	2.000±0.002
MRT/h	26.303±3.807	41.848±2.243
$\text{AUC}_{0-12}/(\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	2.904±0.064	4.040±0.176
$\text{AUC}_{0-\infty}/(\text{ng} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1})$	6.041±0.229	6.033±0.111

表 4 麝香缓释双层片体内的相对生物利用度

Table 4 Relative bioavailability of double layer sustained release musk preparation in vivo

受试者	$\text{AUC}_{0-\infty}$		相对生物利用度/%
	缓释双层片	普通片	
1	6.097	6.000	101.62
2	6.128	5.661	108.25
3	6.066	5.951	101.93
4	5.932	5.918	100.24
5	6.033	6.265	96.30
6	5.841	6.149	94.99
7	5.982	5.979	100.05
8	6.183	6.406	96.52
$\bar{x} \pm s$	6.033±0.111	6.041±0.229	99.87±4.232
RSD/%	1.84	3.79	4.24

2.12 延迟熵 R_Δ : R_Δ 是表达药物在体内的,血药浓度维持在峰浓度一半以上水平的时间为半值持续时间(half-value duration, HVD), R_Δ 为试验制剂的半值持续时间 HVD_T 与参比制剂的半值持续时间

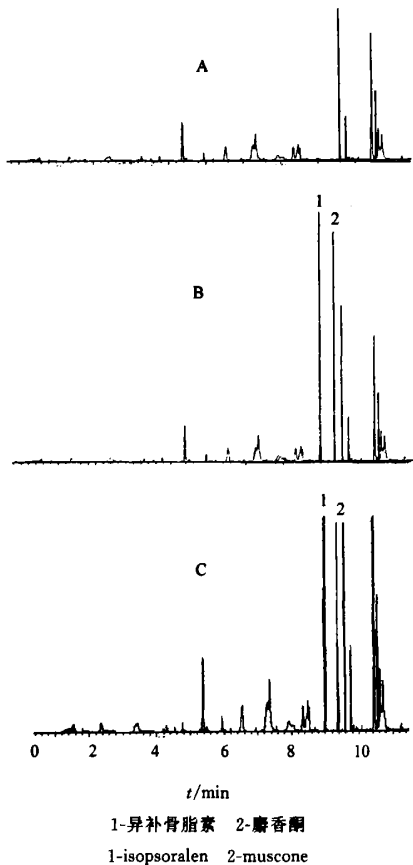


图 1 人空白血清(A),内标+对照品人空白血清(B)和加内标的给药血清(C)的 GC-MS 图谱

Fig. 1 GC-MS Chromatograms of human blank serum (A), serum sample of a volunteer with internal standard and musk standard (B), and serum sample with internal standard after a single oral dose (C)

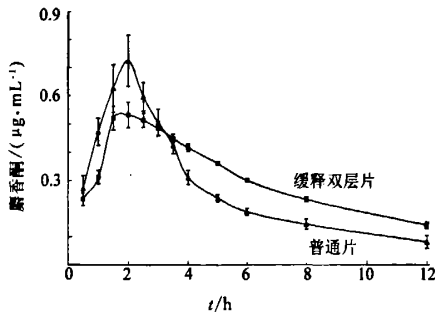


图 2 口服给药麝香普通片和缓释双层片后的药时曲线图

Fig. 2 Drug concentration-time curve of single oral administrating

表 5 麝香缓释和普通制剂的药物动力学参数统计分析

Table 5 Statistics of pharmacokinetic parameters of musk preparations

项目	AUC _{0-∞} / (ng · h · L ⁻¹)	C _{max} / (μg · mL ⁻¹)	t _{max} /h
t1	7.524	7.231	10.062
t2	9.128	6.585	8.541
双单侧 t 检验	0.411~0.507	0.431~0.513	0.462~0.521
90% 置信区间			

HVD_R 的比值,表示缓释作用的强弱。用药时曲线参数计算,缓释制剂的 HVD_T 为 7.5 h,常释制剂的 HVD_R 为 3.5 h, $R_{\Delta}=7.5/3.5=2.14$ 。

3 讨论

口服人工麝香缓释双层片的主要动力学特征分别为:血药浓度峰 C_{max} 较普通片平坦,低于常释片的 C_{max} ($P<0.05$);因麝香缓释双层片设计了首剂量 30% 药量的速释部分,因此和常释片的达峰时间 t_{max} 无显著性差异 ($P>0.05$),速释层能达到与普通片一样迅速释药发挥缓解症状的速效作用,这一点与普通的缓释制剂不同;消除半衰期 $t_{1/2}$ 和平均滞留时间 MRT(h) 与常释片相比显著延长 ($P<0.001$)。药时曲线为一级动力学曲线,无突释现象,从曲线上看,受试者食物不影响药物的吸收,这些动力学参数完全符合缓控释制剂设计应该具备的基本要求^[1]。 R_{Δ} 表达了血药浓度-时间曲线的峰宽,也是显示缓释特征的参数。 $R_{\Delta}=1$ 时,表示没有缓释作用; $R_{\Delta}=1.5$,表示有弱的缓释作用; $R_{\Delta}=2$,有中等强度的缓释作用; $R_{\Delta}=3$ 有强的缓释作用^[2]。麝香缓释双层片的 R_{Δ} 为 2.14,比普通片明显延长,具有较好的缓释作用。

将两种制剂的 AUC_{0-∞}、 C_{max} 和 t_{max} 作对数转换后,进行双单侧 t 检验,结果表明,3 个参数均无显著性差异 ($P>0.05$)。这表明麝香缓释双层片与普通片相比具有很好的生物等效性。

参考文献:

- [1] 朱耀伟,程桂芳,朱秀媛. 麝香酮在大鼠、家兔和狗体内的药代动力学 [J]. 药学报, 1993, 28(3): 177-180.
- [2] 郭立玮. 中药药理学方法与应用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [3] 'Draft-guidance for Industry: Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/Active Ingredient Based on A Biopharmaceutics Classification System' [S], 1999.
- [4] Amidon G L, Lennernäs H, Shah V P, et al. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability [J]. Pharm Res, 1995, 12(3): 413-420.

麝香缓释双层片和普通片单剂量口服的体内释药特征与生物利用度研究

作者: [程怡](#), [陈文俊](#), [郭波红](#), [陈秀娟](#), [郭委](#)
作者单位: [程怡,陈秀娟,郭委\(广州中医药大学,药剂教研室,广东,广州,510405\)](#), [陈文俊\(广州汉方现代中药研究开发有限公司,广东,广州,510400\)](#), [郭波红\(广东药学院,广东,广州,510400\)](#)
刊名: [中草药](#) **ISTIC** **PKU**
英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)
年, 卷(期): 2008, 39(6)

参考文献(4条)

1. [朱耀伟;程桂芳;朱秀媛](#) 麝香酮在大鼠、家兔和狗体内的药代动力学 1993(03)
2. [郭立玮](#) 中药药物动力学方法与应用 2002
3. 'Draft-guidance for Industry:Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Containing Certain Active Moieties/ Active Ingredient Based on A Biopharmaceutics Classification System' 1999
4. [Amidon G L;Lennernas H;Shah V P A](#) a theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification:the correlateion of in vitro drug product dissoluteion and in vivo bioavalability[外文期刊] 1995(03)

本文读者也读过(10条)

1. [顾承志](#), [黄志东](#), [黄怀宇](#) 麝香注射液对脑梗死患者血液流变学及甲襞微循环的影响[期刊论文]-[神经疾病与精神卫生](#)2003, 3(2)
2. [王健秀](#), [李玲](#), [李宝梅](#), [张大海](#), [张维杰](#) 麝香注射液联合纳洛酮救治急性酒精中毒疗效观察[期刊论文]-[中国中医急症](#)2008, 17(9)
3. [韩玉梅](#), [鄢丹](#), [袁海龙](#), [HAN Yu-mei](#), [YAN Dan](#), [YUAN Hai-long](#) 苦参素磷脂复合物在大鼠体内的生物利用度研究[期刊论文]-[中国中药杂志](#)2007, 32(23)
4. [郭波红](#), [程怡](#), [董峥](#), [GUO Bo-hong](#), [CHENG Yi](#), [DONG Zheng](#) 人工麝香缓释片释放度影响因素的研究[期刊论文]-[中华中医药学刊](#)2007, 25(10)
5. [常国良](#), [赵小平](#), [梁小乐](#), [李怀宽](#), [郭长忠](#) 复方麝香注射液对老年脑梗死病人红细胞免疫功能调控的体外实验研究[期刊论文]-[中西医结合心脑血管病杂志](#)2008, 6(2)
6. [杨训](#), [胡连栋](#), [杨更亮](#), [YANG Xun](#), [HU Lian-dong](#), [YANG Geng-liang](#) 盐酸环丙沙星胃漂浮型缓释片家犬体内生物利用度[期刊论文]-[中国医院药学杂志](#)2008, 28(6)
7. [郭波红](#), [程怡](#), [陈文俊](#), [GUO Bo-hong](#), [CHENG Yi](#), [CHEN Wen-jun](#) GC-MS法测定人工麝香缓释片中麝香酮的含量[期刊论文]-[辽宁中医药大学学报](#)2007, 9(5)
8. [郭涛](#), [宋洪涛](#), [张汝华](#), [李铄](#), [毕开顺](#), [陈大为](#), [唐星](#), [赵明宏](#), [秦冬彦](#) 复方中药多元定位缓释给药系统及其体内外评价方法的研究[会议论文]-2004
9. [郝小波](#), [王桂红](#), [彭崇信](#), [方燕飞](#), [钟舒阳](#), [唐忠鲁](#), [黎海平](#), [张亚非](#) 麝香注射液穴位注射治疗视网膜色素变性的电图研究[期刊论文]-[广州中医药大学学报](#)2002, 19(4)
10. [郝小波](#), [王桂红](#), [彭崇信](#), [钟舒阳](#), [唐忠鲁](#), [黎海平](#), [方燕飞](#), [张亚非](#) 麝香注射液穴位注射治疗视网膜色素变性的视网膜电图研究[期刊论文]-[四川中医](#)2002, 20(2)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806016.aspx