

人参皂苷 R_{g₁} 透皮吸收研究进展

毕建云¹, 韩莉^{2*}, 刘善新², 王平²

(1. 山东中医药大学药学院, 济南 250355; 2. 山东中医药研究院, 济南 250014)

〔摘要〕 基于人参皂苷 R_{g₁} 药理作用的不断发现和中药透皮制剂的不断发展, 对人参皂苷 R_{g₁} 透皮吸收研究进行整理。文章查阅了近几年来的国内外相关资料, 从透皮给药的选择、影响透皮吸收的因素以及透皮吸收促进剂等方面对人参皂苷 R_{g₁} 的透皮吸收研究状况进行整理分析。结果显示人参皂苷 R_{g₁} 具有一定的透皮性能; 影响其透皮吸收的因素繁多, 而剂型与基质的选择为决定性因素; 开发和选择不同化学、中药以及复合促透剂来改善其透皮性能具有重要研究意义。人参皂苷 R_{g₁} 透皮吸收的研究能为其新型透皮制剂的开发和临床合理应用提供理论依据。

〔关键词〕 人参皂苷 R_{g₁}; 透皮吸收; 促进剂

〔中图分类号〕 R282 〔文献标识码〕 A 〔文章编号〕 1005-9903(2013)20-0337-05

〔doi〕 10.11653/syfy2013200337

Literature Review of Transdermal Absorption in Ginsenoside R_{g₁}
from Notoginseng Radix et Rhizoma

BI Jian-yun¹, HAN Li^{2*}, LIU Shan-xin², WANG Ping²

(1. Pharmaceutical College, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China;

2. Shandong Academy of Chinese Medicine, Ji'nan 250014, China)

〔Abstract〕 As the ever-accelerated discovering of ginsenoside R_{g₁}' s pharmacological activities and updating of traditional chinese medicine percutaneous preparation, recent relevant references and information were summarized, and further analyzed and reviewed in this paper. Research conditions of transdermal absorption in ginsenoside R_{g₁} was summarized briefly, which generally included choices of cutaneous penetration, influence factors of transdermal absorption and penetration enhancers. The results showed that ginsenoside R_{g₁} has a certain transdermal performance. Factors affecting its transdermal are numerous, which the matrix is selected as the decisive factor. Development and selection of different chemical, medicine and composite penetration enhancers to improve ginsenoside R_{g₁}' s transdermal performance are significant. Transdermal absorption of ginsenoside R_{g₁} will provided reasonable theoretical basis for its new transdermal preparations and clinical application.

〔Key words〕 ginsenoside R_{g₁}; transdermal absorption; accelerator

人参皂苷 R_{g₁} 是三七、人参等中药的主要有效成分, 能促进骨髓细胞的增殖和分化^[1]、对炎症性疾病具有强大的干预能力, 减少糖皮质激素的副作用^[2]、抗氧化, 延缓衰老, 增强记忆力^[3]、对皮肤纤维细胞及神经模型 PC-12 细胞均具有保护作用^[4]、增强巨噬细胞的吞噬功能, 具有免疫促进作用^[5]、抑制 CaN 信号通路, 抗压力超负荷所致左心室肥厚, 有利于血管重构^[6-7]、能抑制皮肤黑素细胞增

〔收稿日期〕 20130115(002)
〔基金项目〕 山东省中医药科技发展计划项目(2011-154, 2009-128); 山东省科技发展计划项目(2010GSF10278); 济南市青年科技明星计划项目(济科合字[2011]第 01-0117 号)
〔第一作者〕 毕建云, 在读硕士, 从事中药新制剂、新剂型研究, Tel:0531-82949812, E-mail:bjy1217@126.com
〔通讯作者〕 * 韩莉, 副研究员, 从事中药药理研究, Tel:0531-82949812, E-mail:wangpingjinan@163.com

殖,具有美白作用,并且能极其显著的上调 I 型前胶原 mRNA,促进相应蛋白质合成,从而起到抗衰老作用^[8-9]、减少炎症因子的产生,抑制肾纤维化,保护肾脏^[10]等。

透皮给药系统(transdermal therapeutic systems, TTS):是指在皮肤表面给药,使药物以恒速通过皮肤,进入体循环产生全身或局部治疗作用的新剂型。Peng L H^[11]研究发现了一种新型的用于骨折愈合的外用膏剂(FH),人参皂苷 Rg₁ 以及大黄素为透皮起效的主要成分,这就预示了人参皂苷 Rg₁ 透皮给药的可能。近年来,随着透皮吸收促进剂(penetration enhancers, PE)的应用和透皮机制研究的日益成熟,中药透皮剂型以其有效期短、效果好、副作用小等优点显示出广阔的发展前景。为开发人参皂苷 Rg₁ 的外用透皮剂型,国内外学者对其透皮吸收进行了研究,文章对其进行综述。

1 透皮给药的选择

人参皂苷 Rg₁ 口服给药后易被肠道细菌所产生的酶降解,生物利用度仅为 1% ~ 20%,且在血液中消除快,因此口服并非其最适宜的给药途径^[11]。随着药物剂型的不断更新,可选择无首过效应的鼻腔给药方式^[11]。但是,相对于患者的顺应性来说,无明显刺激性的透皮制剂应该是该药物的首选。何百寅等^[12]采用 Franz 扩散池和 HPLC 对人参皂苷 Rg₁ 进行了体外透皮考察,结果发现在未加任何促透剂的情况下,人参皂苷 Rg₁ 可以透过大鼠腹皮。吕佳等^[13]以人参皂苷 Rg₁ 渗透量为考察指标,对伤科喷雾剂体外透皮吸收进行研究,结果单纯的人参皂苷 Rg₁ 可透过大鼠腹皮,稳态渗透速率 $J = 0.161 \text{ mg} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$,时滞为 0.368 h。孙媛等^[14]考察了肿痛巴布剂中人参皂苷 Rg₁ 的体外透皮情况,通过 HPLC 得到渗透液透皮速率 $J = 40.63 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$,24 h 累积透过量为 173.075 $\text{mg} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。从研究中可以看出,人参皂苷 Rg₁ 具有皮肤透过性,若将其制备成透皮吸收剂型,不但能延长用药时间,减少给药次数,更能提高病人的用药顺应性。

2 影响透皮吸收的因素

影响药物透皮吸收的因素一般包括:皮肤条件、药物性质、透皮剂型及基质中辅料组成与性质等。而以上几个方面对人参皂苷 Rg₁ 透皮吸收的影响在大量学者的实验研究中有体现。

2.1 皮肤条件 张晴^[15]研究发现角质层对人参皂苷 Rg₁ 与延胡索乙素阻碍作用明显。白志华等^[18]研究发现人参皂苷 Rg₁ 在去角质皮肤中的渗透系数

较完整皮肤明显增大,并且在去角质皮肤中药物的 12 h 累积透过量及蓄留量均明显高于完整皮肤。由此可推断,角质层为该成分透皮吸收的主要屏障。

2.2 药物性质 药物释放与经皮渗透速率是透皮制剂评价的主要指标。药物组分无论是直接还是通过骨架材料释放出来到达皮肤表面,药物浓度的高低直接影响透皮的速率。皮肤细胞膜是类脂性的,而组织液却是极性的,因此,药物必须具有合适的脂水分配系数,穿透作用才能较理想。

2.2.1 药物浓度 药物浓度是影响人参皂苷 Rg₁ 透皮吸收的主要因素。白志华等^[16]研究表明人参皂苷 Rg₁ 的渗透系数随三七总皂苷(PNS)浓度增加而变化。当 PNS 质量浓度从 30 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 增加到 60 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$,人参皂苷 Rg₁ 的渗透系数没有大的变化,但是当 PNS 质量浓度达到 90 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,渗透系数明显减小($P < 0.01$),且 90,120 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 之间的渗透系数几乎无变化。其原因可能是当药物浓度增加到一定范围时,皮肤对药物的吸收会出现饱和现象,同时还会抑制药物的透过,渗透系数则会降低;相反,药物浓度过低时,药物透过量减少,很难达到理想的药效。所以,药物浓度的选择直接关系到人参皂苷 Rg₁ 的透皮吸收性能。

2.2.2 脂水分配系数 药理研究表明人参皂苷 Rg₁ 不但可以作为全身用药而且也可作为局部用药。其结构为四环三萜类衍生物,相对分子质量较大,亲脂性不强,根据现代药剂学研究,这种结构的分子属于不易透皮吸收的类型,在不同 pH 介质的油水分配系数均远远 < 1 ^[16-17]。但是,其在活性表皮的扩散系数比较高,这可能与人参皂苷 Rg₁ 在活性表皮内优良的水溶性有关。因此,对作为全身用药的人参皂苷 Rg₁,应该采用有效的促透剂来增加其透皮性能,进而与其较好的扩散行为结合,透过皮肤进入血液循环达到治疗疾病的目的。但是作为局部用药来说,应该以增加其在皮肤的滞留量为主。脂质体具有两重特性—亲水性和疏水性,为一种新型的药物载体,其在皮肤外用药物的运用研究方面获得了很大的成功。徐白等^[18]将 PNS 制备成脂质体凝胶剂,并采用 HPLC 检测透过及滞留在皮肤中人参皂苷 Rg₁ 和 β -蜕皮激素量,结果显示复方脂质体凝胶剂显著增加了药物皮肤滞留量,提高了药物在皮肤局部的生物利用度。

2.3 透皮剂型与辅料的影响

2.3.1 透皮剂型的影响 剂型的选择常影响到人参皂苷 Rg₁ 的释放性能,进而影响其透皮速率。人

参皂苷 R_{g1} 于软肝消水巴布剂中,12 h 累积释放 90% 以上,释放速度大于透皮速度为皮肤控释型制剂,使药物能持续并稳定的发挥疗效^[19];而 PNS 脂质体配合凝胶剂联用相比于单纯的巴布剂更有利于药物的控释释放^[18];于伤科喷雾剂中,12 h 人参皂苷 R_{g1} 累积透过率为 72.8%,此制剂中药物具较好的透皮性能,能更好的发挥局部治疗作用^[13]。因此,剂型因素的考察和选择需综合考虑人参皂苷 R_{g1} 所发挥的不同的药理作用及其机体的顺应程度两个方面。

2.3.2 基质中部分辅料选择和影响 若将人参皂苷 R_{g1} 制备成贴剂、软膏剂、凝胶剂等均少不了基质的应用,而基质中黏着剂、保湿剂、填充剂等辅料及 pH 条件均可直接影响药物的释放、穿透、吸收。王璐莹^[20]采用正交试验以人参皂苷 R_{g1} 的释放量,黏附性和皮肤追随性为指标,优选出强腰壮骨巴布膏最佳基质配方:聚丙烯酸钠 5.0%,交联剂 0.3%,填充剂 2.0%,增黏剂 6.5%,pH 调节剂 0.1%,交联调节剂 0.02%,赋型剂 2.0%,保湿剂 30%,此时药物具最佳的透皮性能。常明明^[21]以人参皂苷 R_{g1} 为模型成分,研究发现热熔胶基质对经皮给药的不同药物成分释放的适应性更高,而丙烯酸酯压敏胶对同一类成分的释放行为有更强的选择性。皮肤表面和透皮给药系统内的 pH 条件能影响有机弱酸和有机弱碱类药物的解离程度,主要以分子形式释放、透皮、吸收的人参皂苷 R_{g1},pH 对其几乎无明显影响,为减少其皮肤刺激性一般研究均选择 pH 7 的条件^[11]。以上研究为人参皂苷 R_{g1} 及其不同药物透皮吸收基质部分辅料的选择提供了参考。

3 透皮吸收促进剂

人参皂苷 R_{g1} 的油水分分配系数小,属于不易透皮吸收的类型,因此基质中可考虑加入合适的 PE 来增加其渗透系数。目前,随着医药技术的发展,PE 已成为促进药物透皮吸收的首选方法。综合研究报道,人参皂苷 R_{g1} 透皮制剂研究中常用合成、中药、复合 PE。

3.1 合成 PE

3.1.1 氮酮(azone) 氮酮是目前最常用的高效无毒的促渗剂,对人参皂苷 R_{g1} 具有良好的促透作用。周敏等^[22]在对人参皂苷 R_{g1} 的透皮吸收行为考察中发现,氮酮对其具有良好的促透作用,且最佳的促透质量浓度为 30 mg·L⁻¹。何百寅等^[23]在研究中发现氮酮对人参总皂苷中 3 种成分的促渗作用有显著的不同,促渗能力为人参皂苷 R_{g1} > 三七皂苷 R₁ >

人参皂苷 R_{b1},同时也得到了最佳促透质量分数为 2%。研究者对氮酮促透机制进行了考察^[24]:其渗入皮肤角质层与细胞间脂质相互作用,增加细胞间脂质的流动性,降低药物的扩散阻力;增加角质层的含水量,使角质层水化胀大膨松,细胞间隙扩大,药物在角质层的分配系数增大,两方面结合表现出显著促透作用。氮酮作用强弱与其浓度不成正比,究其原因可能为^[20]:氮酮浓度低时主要与供试皮肤作用,因此,2% 氮酮可以显著增加三种皂苷的透过性。而随着浓度增高,其与皂苷的作用逐渐加强,并超过了对供试皮肤的作用,从而使得 4% 氮酮的促透作用大大下降。随着氮酮浓度进一步升高,氮酮对供试皮肤的作用明显加强并超过它与皂苷的作用,故 8% 氮酮的促透作用明显增强,与 2% 时相差不大。

3.1.2 二甲基亚砜 二甲基亚砜是一种无色黏稠液体,易与各种有机溶剂互溶,常作为氟美松、肤轻松等药物的促透剂。吴宏岩等^[25]以人参皂苷 R_{g1} 为指标考察了坤宁脐贴膏的体外透皮吸收性能,发现二甲基亚砜显著增加 R_{g1} 透皮吸收量,使贴膏显示出良好的透皮性能。

3.2 中药 PE 中药 PE 的研究起步较早,1989 年 Williams 等^[26]发现植物油具有透皮吸收促进作用。其后,中药 PE 的研究日益引起人们的重视。人参皂苷 R_{g1} 常用作复方透皮制剂的主要有效成分,联合使用的挥发油成分及中药单体能否对其透皮吸收产生促进作用? 一系列的研究围绕这个课题展开。

3.2.1 挥发油 王红梅^[27]研究发现陈皮油对人参皂苷 R_{g1} 具有一定的促渗作用,采用扫描电镜探究其促透机制:其右旋柠檬烯类成分对皮肤角质层鳞片具有不同程度的剥落作用,从而促进了药物的吸收。戴子洪等^[28]应用 Valia-Chien 水平扩散池和 HPLC 检测法,以人参皂苷 R_{g1} 为指标考察桂枝挥发油的促透作用。结果单纯的 PNS 提取物难以透过裸鼠的皮肤,而同其复方制剂中的桂枝挥发油制备成乳浊液后,人参皂苷 R_{g1} 具有了较好透皮性能。桂枝挥发油浓度大小虽然对其渗透速率影响不大(1%,3% 均有促透作用),但是对渗透时滞有较明显的影响。白志华^[16]在研究中也证实桉叶油及油酸对人参皂苷 R_{g1} 均具有显著促透作用。赵婷婷^[29]研究发现当归、丁香挥发油对人参皂苷 R_{g1} 等多种不同理化性质的药物成分均具有好的促透作用,并且具有小的皮肤刺激性。

3.2.2 乌头碱 张晴等^[30]采用 Permcell KH-5P 型横式扩散池及 HPLC 对乌头碱、人参皂苷 R_{g1} 经皮

渗透及协同促渗进行了研究。结果证实乌头碱对人参皂苷 Rg_1 促透作用较明显。其中原因推测是双酯型乌头碱在角质层中蓄积 ($TDW > 8\text{ h}$), 与角质层脂质双分子层中的脂类发生作用, 增加了角质细胞间脂质双层流动性, 使人参皂苷 Rg_1 的渗透性有所提高。同时, 人参皂苷 Rg_1 对乌头碱亦有较明显的促透作用, 可能是人参皂苷 Rg_1 发挥了其表面活性剂中增溶的作用, 改善基质与角质层之间的分配, 从而提高了乌头碱的累积透过量。这就表明乌头碱与人参皂苷 Rg_1 合用对经皮吸收产生协同促进作用。

总之, 中药复方制剂, 药味较多, 所含成分复杂, 将人参皂苷 Rg_1 作为单体成分配合其他中药制备成复方透皮制剂时, 要充分利用其他药材中有效成分或者单味中药的促透作用。这就很好的诠释了传统外用中药配伍的合理性, 也将为现代经皮给药技术在传统外用中药制剂中的应用研究提供借鉴和帮助。

3.3 复合 PE 复合 PE 一般由一种亲水性物质和一种亲油性物质共同组成^[31]。其主要作用是能促进药物的经皮渗透吸收, 减少皮肤滞留量, 从而使药物全身快速起效。张萍^[19] 研究证实氮酮能使人参皂苷 Rg_1 的渗透速率大大改善, 但是其滞后时间较长。与丙二醇联用后, 人参皂苷 Rg_1 渗透速率提高了约 2.6 倍, 达到了最大值。对其作用机制的考察得出^[25]: 氮酮对生物膜类脂有特异性的溶解和破坏作用, 增加表皮脂质膜的不连续性或开裂从而使其对药物的穿透阻力减少。丙二醇的加入增加了氮酮在皮肤中的溶解度、作用强度和时间, 从而为其促透作用奠定了很好的基础。两者协同作用, 显著增加了人参皂苷 Rg_1 的透皮吸收。但是, 两者促渗透能力并不与其含量成正比, 且丙二醇用量过大时, 人参皂苷 Rg_1 的渗透速率有所降低, 原因可能与单纯使用氮酮时的机制类似。

4 问题与展望

近年来, 我国新型的透皮给药系统的开发已取得了显著成就, 而对于有多种药理活性的人参皂苷 Rg_1 来说, 研究其透皮吸收行为对指导制剂处方的设计和临床合理用药有重要的意义。

人参皂苷 Rg_1 的透皮吸收影响因素的考察, 能为其新型透皮制剂的开发提供新的思路; 氮酮、挥发油以及复方促透剂的应用能显著增强人参皂苷 Rg_1 的透皮吸收, 特别是中药促透剂的应用使复方中药制剂中药物成分或者单味中药的促透性能显示出较大研究潜力。以上人参皂苷 Rg_1 透皮行为的考察

中, 均采用离体透皮实验, 如今在体透皮、皮肤匀浆、三维荧光光谱等技术的快速发展及其透皮和皮肤靶向的纳米载药系统研究, 定会为人参皂苷 Rg_1 的透皮吸收研究带来新的方向和前景^[32-33]。

[参考文献]

[1] Wang P, Wei X, Zhou Y, et al. Effect of ginsenoside Rg_1 on proliferation and differentiation of human dental pulp cells *in vitro* [J]. Australian Dental J, 2012, 57:157.

[2] Du J, Cheng B, Zhu X, et al. Ginsenoside Rg_1 , a novel glucocorticoid receptor agonist of plant origin, maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects [J]. J Immunol, 2011, 187(2):942.

[3] 陈声武, 王岩, 王毅, 等. 人参皂苷 Rg_1 和 Rh_1 抗肿瘤作用的研究 [J]. 吉林大学学报, 2003, 29(1):25.

[4] 安明, 赵国君, 韦新成. 人参皂苷 Rg_1 保护心血管和中枢神经系统的药理活性研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2012, 28(1):75.

[5] 任杰红, 陈林芳, 张路哈, 等. 人参皂苷 Rg_1 的免疫促进作用 [J]. 中药新药与临床药理, 2002, 13(2):92.

[6] 邓江, 黄燮南. 人参皂苷 Rg_1 治疗性给药的抗心肌肥厚作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2008, 13(3):271.

[7] Hui Chen, Jun Yin, Yanpin Den, et al. The protective effects of ginsenoside Rg_1 against hypertension target-organ damage in spontaneously hypertensive rats [J]. BMC Complementary Altern Med, 2012, 12(53):1.

[8] 赵保胜, 徐瞰海, 郭德海. 人参皂苷 Rg_1 对人黑素细胞株 MV3 黑素合成的影响 [J]. 人参研究, 2011, (2):9.

[9] 李俊飞, 周大兴, 洪先业, 等. 人参皂苷 Rg_1 , Rb_1 及 Re 对人皮肤胶原代谢作用的研究 [J]. 同济大学学报, 2011, 32(3):28.

[10] 张黎雯. 人参皂苷 Rg_1 药理作用与肾病综合征发病机制的联系 [J]. 医学研究生学报, 2011, 24(9):989.

[11] Peng L H, Ko C H, Siu S W, et al. *In vitro* & *in vivo* assessment of a herbal formula used topically for bone fracture treatment [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 131(2):282.

[12] 何百寅, 刘常青, 谢友良, 等. 三七总皂苷中人参皂苷 Rg_1 对完整皮肤透皮吸收研究 [J]. 广东药学院学报, 2010, 26(6):564.

[13] 吕佳, 程岚, 袁子民, 等. 伤科喷雾剂中人参皂苷 Rg_1 体外透皮吸收研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010,

- 16(18):18.
- [14] 孙媛,刘波,汤秀梅,等. 肿痛巴布剂渗滤液体外透过实验研究[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(7):54.
- [15] 张晴. 几种止痛活血类中药有效成分透皮行为及药理活性研究[D]. 大连:大连理工大学,2009.
- [16] 白志华,方晓玲. 三七总皂苷中人参皂苷 R_{g_1} 体外透皮吸收的实验研究[J]. 中成药,2006,28(5):639.
- [17] 崔福德. 药剂学[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2005:429.
- [18] 徐白,沈蕴琪,方晓玲,等. 三七总皂苷复方脂质体凝胶剂的制备及皮肤给药研究[J]. 中国临床药理学杂志,2007,16(3):144.
- [19] 张萍,付强,任永申,等. 软肝消水巴布剂的研制及其体外透皮研究[J]. 中成药,2007,29(10):1431.
- [20] 王璐莹. 强腰壮骨巴布膏的制备与质量研究[D]. 武汉:华中科技大学,2009.
- [21] 常明明. 不同压敏胶基质对中药贴剂的适应性研究[D]. 大连:大连理工大学,2009.
- [22] 周敏,顾宜,张三奇,等. 氮酮对人参皂苷 R_{g_1} 和米诺地尔透皮吸收的影响[J]. 第四军医大学学报,2004,25(10):958.
- [23] 何百寅,谢友良,刘常青,等. 三七提取液中三七皂苷 R_1 、人参皂苷 R_{g_1} 和人参皂苷 R_{b_1} 的透皮规律研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(21):130.
- [24] 蔡庆顺,欧阳胜,钟小群,等. 三七粉末透皮吸收研究[J]. 江西中医学院学报,2002,14(4):9.
- [25] 吴宏岩,常波,王沛,等. 坤宁脐贴体外透皮吸收的实验研究[J]. 长春中医学院学报,2005,21(2):39.
- [26] Williams A C, Barry B W. Essential oil as novel human skin penetration enhancers[J]. Int J Pharm, 1989, 57(2):R7.
- [27] 王红梅. 陈皮油的透皮促渗作用和质量控制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2008.
- [28] 戴子淇,陈周全,陈红英,等. 桂枝挥发油对三七总皂苷透皮吸收的影响[J]. 中华医药杂志,2009,9(2):39.
- [29] 赵婷婷. 当归、丁香挥发油透皮吸收促进作用及质量控制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2008.
- [30] 张晴,孙玉明,汪晴,等. 乌头碱、人参皂苷 R_{g_1} 与延胡索乙素经皮渗透及协同促渗研究[J]. 中国中医药信息杂志,2009,12(9):36.
- [31] 杨莉. 透皮贴剂的研究进展与临床应用[J]. 继续医学教育,2006,20(28):82.
- [32] 陈华兵. 促进药物透皮和皮肤靶向的纳米载药系统研究[D]. 武汉:华中科技大学,2008.
- [33] 朱晓亮. 纳米乳透皮作用机制及利多卡因纳米乳透皮局麻制剂的研究[D]. 广州:第一军医大学,2007.

[责任编辑 邹晓翠]