

## 冰片和熊去氧胆酸对黄芩苷角膜透过性的影响

赵海南<sup>1,2</sup>, 李琳<sup>1,2</sup>, 张锐<sup>1,2</sup>, 李佳玮<sup>1,2</sup>, 张倩<sup>1,2</sup>, 刘志东<sup>1,2\*</sup>

1. 天津中医药大学 天津市现代中药重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 天津 300193

2. 天津中医药大学 现代中药发现与制剂技术教育部工程研究中心, 天津 300193

**摘要:** **目的** 研究冰片、熊去氧胆酸对黄芩苷离体角膜透过率的影响, 探讨其在眼用制剂中的应用。 **方法** 采用离体角膜渗透技术考察不同质量分数的冰片、熊去氧胆酸对黄芩苷角膜透过率的影响。 **结果** 0.02%的冰片使黄芩苷表观渗透系数 ( $P_{app}$ ) 增加了 1.36 倍, 与对照组相比具有显著性差异 ( $P < 0.05$ ); 0.03%、0.04%、0.05%和 0.07%的冰片使黄芩苷  $P_{app}$  分别增加了 1.35、1.43、1.51 和 3.47 倍, 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%和 0.07%的熊去氧胆酸使黄芩苷  $P_{app}$  分别增加了 1.19、2.25、1.24、0.35 和 0.68 倍, 与对照组相比均具有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ )。 **结论** 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%和 0.07%的冰片、熊去氧胆酸能够显著增大黄芩苷的  $P_{app}$ , 且对角膜无刺激性。

**关键词:** 冰片; 熊去氧胆酸; 角膜透过性; 黄芩苷; 离体角膜渗透技术

**中图分类号:** R283.6; R286.02 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2012)00-0-0

## Effects of borneol and ursodesoxycholic acid on corneal permeability of baicalin

ZHAO Hai-nan<sup>1,2</sup>, LI Lin<sup>1,2</sup>, ZHANG Rui<sup>1,2</sup>, LI Jia-wei<sup>1,2</sup>, ZHANG Qian<sup>1,2</sup>, LIU Zhi-dong<sup>1,2</sup>

1. Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Engineering Research Center of Modern Chinese Medicine Discovery and Preparation Technique, Ministry of Education, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of borneol and ursodesoxycholic acid on the corneal permeability of baicalin *in vitro*, and to discuss their application in ocular preparation. **Methods** The effects of borneol and ursodesoxycholic acid with different concentration on the corneal permeability of baicalin were investigated *in vitro* using isolated corneal penetration technology. **Results** Borneol (0.02%) could significantly increase the apparent permeability ( $P_{app}$ ) of baicalin in 1.36-fold compared with the control group ( $P < 0.05$ ). Borneol (0.03%, 0.04%, 0.05%, and 0.07%) could increase the  $P_{app}$  of baicalin in 1.35-, 1.43-, 1.51-, and 3.47-folds, respectively, and ursodesoxycholic acid (0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, and 0.07%) could significantly increase the  $P_{app}$  of baicalin in 1.19-, 2.25-, 1.24-, 0.35-, and 0.68-folds, respectively compared with the control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Borneol and ursodesoxycholic acid (0.02%, 0.03%, 0.04%, 0.05%, and 0.07%) could significantly increase the  $P_{app}$  of baicalin without stimulation on rabbit cornea.

**Key words:** borneol; ursodesoxycholic acid; corneal permeability; baicalin; isolated corneal penetration technology

角膜对外源性异物具有屏障作用, 眼睛局部给药后, 由于角膜上皮渗透性很差, 药物生物利用度较低, 因此药物的角膜透过性是设计眼用制剂时必须考虑的因素。黄芩苷具有多种药理作用, 研究表明黄芩苷对多种结膜炎、角膜炎均有较好的疗效<sup>[1]</sup>。冰片、熊去氧胆酸是眼科常用中药, 在眼用制剂中使用率极高。本实验以黄芩苷为模型药, 采用离体

角膜透过技术, 研究冰片、熊去氧胆酸对黄芩苷角膜透过率的影响, 并对冰片、熊去氧胆酸的作用机制进行探讨, 从而明确作为新型吸收促进剂的冰片、熊去氧胆酸是否具有较好的眼用促渗作用, 为以后的眼用促渗剂研究提供基础。

### 1 仪器与材料

TK—20B 型透皮扩散试验仪 (上海锴凯科技贸

收稿日期: 2012-05-17

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81001645); 中国博士后科学基金 (20090460701); 天津市自然基金项目 (12JCYBJC18700)

作者简介: 赵海南 (1985—), 女, 硕士研究生, 主要从事缓控释制剂的研究。Tel: (022)59596170 E-mail: zhaohainan86@163.com

\*通讯作者 刘志东 Tel: (022)59596170 E-mail: lonerliuzd@163.com

易有限公司), 改良 Franz 扩散池 (上海铂凯科技贸易有限公司), Milli-Q 超纯水系统 (Millipore, 美国), AX205 电子天平 (瑞士 Mettler Toledo 公司), SPD-10Avp 岛津高效液相色谱仪 (HPLC, 日本 Shimadzu), AT-130 柱温箱 (大连中汇达科学仪器有限公司)。黄芩苷对照品 (中国药品生物制品检定所, 批号 110715-201016), 黄芩苷原料药 (天津中新药业, 质量分数 >90%), 冰片 (天津中新药业), 熊去氧胆酸 (南京泽朗医药科技有限公司, 质量分数 >98%), 其他试剂均为分析纯。

白色家兔, 雌雄兼用, 体质量 2.0~2.5 kg, 由北京沙河通利试验动物养殖场提供, 合格证号: SLXK (京) 2010-0004。相关研究遵照动物实验原则进行, 并得到天津中医药大学动物研究室的支持, 实验操作过程得到天津中医药大学动物伦理委员会的认可。

## 2 方法与结果

### 2.1 实验装置

本实验所用装置为改进的 Franz 立式扩散池, 它由两个等内径的供给池和接收池组成, 供给池容积为 0.5 mL, 接收池容积为 4.5 mL, 内半径为 0.4 cm, 有效扩散面积为 0.50 cm<sup>2</sup>。

### 2.2 样品溶液的配制

**2.2.1 溶剂的选择** 黄芩苷几乎不溶于水, 微溶于 pH 6.5 的磷酸盐缓冲液 (PBS) 中。在 pH 6.5 的 PBS 中的溶解度可满足体外角膜透过及体外纳米粒释放所需的“漏槽”条件<sup>[2]</sup>。

黄芩苷为弱酸性化合物, 因此其在碱性溶液中降解迅速, 在偏酸性的溶液中稳定性相对较好。GBR 液是一种生理溶液, 其能保存离体角膜达 6 h<sup>[3]</sup>, 因此在体外角膜透过试验中多采用此溶液, 但因 GBR 液呈碱性, 黄芩苷在此溶液中极不稳定, 因而最终舍弃。最终选择与生理环境相近且稳定性较好的 pH 6.5 的 PBS 作为体外角膜透过的接收液。

冰片、熊去氧胆酸均难溶于水, 易溶于乙醇, 故采用含 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 将其溶解。

**2.2.2 空白溶液的配制** 精密称取黄芩苷 0.01 g, 加入 0.5 mL 无水乙醇, 完全溶解后加入 9.5 mL 新配置的 pH 6.5 的 PBS, 得到黄芩苷 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS, 作为空白对照溶液。

**2.2.3 0.02%~0.07%的冰片、熊去氧胆酸溶液的配制** 分别取适量冰片、熊去氧胆酸和 0.01 g 黄芩苷加入 0.5 mL 无水乙醇中, 样品完全溶解后加入 9.5

mL 新配置的 pH 6.5 的 PBS 中, 得到所需的不同质量分数的冰片黄芩苷 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 和熊去氧胆酸黄芩苷 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS。

### 2.3 离体角膜透过试验

将家兔耳缘静脉注射空气致死。在死后 20 min 内用眼科手术剪和镊子小心分离出角膜, 除去巩膜、虹膜、睫状体等多余组织。将新鲜离体角膜小心固定在 Franz 扩散池的供给池和接收池之间, 使上皮层面向供给池, 在接收池中加入新鲜配制的 pH 6.5 的 PBS 4.5 mL, 在供给池中加入不同质量分数的冰片或熊去氧胆酸黄芩苷 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 0.5 mL。装置置于透皮扩散试验仪中, 搅拌子约 6 mm, 温度控制在 (37±1) °C, 转速控制在 (200±25) r/min。试验开始后, 分别在 40、80、120、160、200、240 min<sup>[2]</sup>从接收池中取样 4.5 mL, 同时补充等体积同温度的 PBS, 样品经 0.45 μm 微孔滤膜滤过后, 用 HPLC 法测定。

### 2.4 数据处理

单位面积累积透过量 ( $Q_n$ ) 可由公式<sup>[4]</sup>求算。

$$Q_n = V_0 C_0 + V \sum_{i=1}^{n-1} C_i$$

$C_0$  为供给池初始药物质量浓度 (mg/mL);  $C_n$  为  $t$  时药物的测定质量浓度 (mg/mL),  $C_i$  为  $t$  时前的测定质量浓度 (mg/mL),  $V_0$  为接收池中溶液体积 (mL),  $V$  为取样体积 (mL)

表观渗透系数 ( $P_{app}$ , cm/s) 定义为  $P_{app} = \Delta Q / (3600 \Delta t C_0 A)$ <sup>[4]</sup>, 其中  $A$  为有效透过面积,  $\Delta Q / \Delta t$  可由累积透过量-时间曲线稳态部分的斜率求得。

稳态流量 ( $J_{ss}$ ) 可由公式  $J_{ss} = C_0 P_{app}$ <sup>[4]</sup> 计算。

$P_{app}$  及  $J_{ss}$  均以  $t$  检验进行统计学分析。

### 2.5 角膜水化值的测定

角膜水化值 ( $H$ ) 是体外评价物质对该组织刺激性的重要指标, 本实验以此来考察促渗剂对角膜的损伤。将体外试验后暴露于扩散介质中的角膜区域称定质量, 记为  $m_b$ ; 60 °C 干燥 16 h 后再次称定质量, 记为  $m_a$ 。  $H$  按公式  $H = (m_b - m_a) / m_b$ <sup>[5]</sup> 计算。

### 2.6 黄芩苷的测定

**2.6.1 色谱条件**<sup>[4]</sup> 色谱柱为 Diamond Dikma ODS-C<sub>18</sub> 柱 (200 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-0.05%磷酸水溶液 (60:40); 体积流量 1.0 mL/min; 检测波长 280 nm; 进样量 20 μL; 柱温 30 °C。

**2.6.2 专属性考察** 取空白角膜溶出物及含药角膜溶出物的 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 注入高效液相中,

记录色谱图, 见图 1, 空白角膜溶出物对药物测定无干扰。

**2.6.3 线性关系考察** 精密配制一系列质量浓度为 0.022~1.76  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的黄芩苷对照品溶液, 进样 20  $\mu\text{L}$ , 记录峰面积。经回归得黄芩苷质量浓度与峰面积的回归曲线方程为  $A=69\ 016\ C-880.51$ ,  $R^2=1.000\ 0$ , 线性范围为 0.022~1.76  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 由相关系数可知黄芩苷质量浓度与峰面积线性关系良好。

**2.6.4 精密度考察** 选取 0.055、0.22、0.88  $\mu\text{g}/\text{mL}$  3 种质量浓度的对照品溶液 1 d 内重复测定 5 次, 计算日内精密度; 连续测定 5 d, 求算日间精密度。测得日内精密度 RSD 分别为 1.88%、0.55%、1.50%, 日间精密度 RSD 分别为 1.54%、0.28%、0.05%, 表

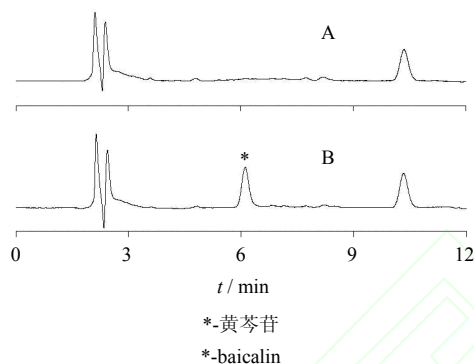


图 1 空白角膜溶出物 (A) 和含黄芩苷 (B) 角膜溶出物的 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of substances dissolved from isolated blank cornea (A) and substances dissolved from cornea with baicalin (B)

表 1 冰片和熊去氧胆酸对黄芩苷离体角膜透过参数的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

Table 1 Effect of borneol and ursodesoxycholic acid on permeation parameters of baicalin in isolated cornea ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组别	线性方程	$R^2$	$P_{app} \times 10^6 / (\text{cm} \cdot \text{s}^{-1})$	$J_{ss} \times 10^3 / (\mu\text{g} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{cm}^{-2})$
对照组	$Q=77.847 t+37.336$	0.983 2	$6.95 \pm 0.28$	$7.02 \pm 0.28$
冰片 0.02%	$Q=32.256 t+48.035$	0.972 7	$16.43 \pm 5.08^*$	$16.59 \pm 5.13^*$
0.03%	$Q=32.989 t+41.245$	0.977 9	$16.30 \pm 3.40^{**}$	$15.46 \pm 3.43^{**}$
0.04%	$Q=21.635 t+43.650$	0.979 9	$16.87 \pm 0.76^{**}$	$17.04 \pm 0.76^{**}$
0.05%	$Q=30.491 t+45.446$	0.976 7	$17.45 \pm 1.58^{**}$	$17.61 \pm 1.59^{**}$
0.07%	$Q=17.433 t+47.868$	0.984 0	$31.06 \pm 2.33^{**}$	$31.37 \pm 2.36^{**}$
熊去氧胆酸 0.02%	$Q=35.057 t+45.435$	0.980 6	$15.23 \pm 1.35^{**}$	$15.38 \pm 1.36^{**}$
0.03%	$Q=23.934 t+43.856$	0.981 2	$22.55 \pm 3.40^{**}$	$22.78 \pm 3.44^{**}$
0.04%	$Q=34.042 t+39.598$	0.975 2	$15.60 \pm 1.33^{**}$	$15.75 \pm 1.34^{**}$
0.05%	$Q=57.741 t+26.741$	0.993 0	$9.37 \pm 0.42^{**}$	$9.46 \pm 0.43^{**}$
0.07%	$Q=46.503 t+39.263$	0.984 4	$11.64 \pm 0.12^{**}$	$11.76 \pm 0.12^{**}$

与对照组比较: \* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$

\* $P<0.05$  \*\* $P<0.01$  vs control group

明仪器精密度良好。

**2.6.5 稳定性考察** 称取黄芩苷适量, 溶于 37  $^{\circ}\text{C}$  的 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 中, 于不同时间点 (0、0.5、1.0、2.0、4.0、6.0、8.0、10 h) 取样进行 HPLC 测定, 考察其稳定性。结果各时间点黄芩苷的质量分数分别为 100%、100.0%、99.8%、99.8%、98.6%、99.8%、99.5%、98.6%。由稳定性结果可知, 黄芩苷在 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 中 8 h 内基本稳定, 可满足体外角膜透过黄芩苷稳定性的要求。

**2.6.6 回收率的测定** 选取 0.055、0.22、0.88  $\mu\text{g}/\text{mL}$  3 个水平的黄芩苷对照品加入接收液中, 测定黄芩苷的峰面积, 计算得其平均回收率分别为 101.72%、99.12%、100.15%, RSD 均小于 2%。

## 2.7 试验结果

本实验以黄芩苷 5%乙醇 pH 6.5 的 PBS 为对照, 分别考察了 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%、0.07% 的冰片、熊去氧胆酸为促渗剂时黄芩苷的角膜透过性。黄芩苷离体角膜透过参数见表 1, 冰片、熊去氧胆酸对角膜水化值的影响见表 2, 角膜透过曲线图见图 2。

由图 2 可知, 黄芩苷的  $P_{app}$  在 0~0.07% 随着冰片质量分数的升高而增大。冰片的质量分数为 0.02% 时, 黄芩苷的  $P_{app}$  增加了 1.36 倍, 与对照组相比具有显著性差异 ( $P<0.05$ ), 冰片的质量分数为 0.03%、0.04%、0.05% 和 0.07% 时, 黄芩苷的  $P_{app}$  分别增加了 1.35、1.43、1.51 和 3.47 倍, 与对照组相比具有非常显著性差异 ( $P<0.01$ ); 黄芩苷的  $P_{app}$

表 2 冰片和熊去氧胆酸对角膜水化值的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Table 2 Effect of borneol and ursodesoxycholic acid on hydration level of cornea ( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组 别	H / %
对照组	78.43 ± 1.78
冰片 0.02%	80.00 ± 1.87
0.03%	80.01 ± 0.78
0.04%	79.87 ± 1.49
0.05%	78.15 ± 1.65
0.07%	80.99 ± 1.14
熊去氧胆酸 0.02%	77.37 ± 0.64
0.03%	77.54 ± 1.67
0.04%	78.28 ± 2.52
0.05%	80.23 ± 1.27
0.07%	77.46 ± 1.08

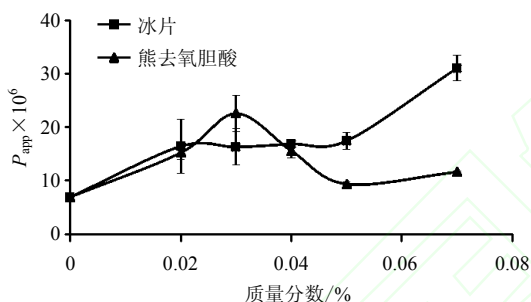


图 2 冰片和熊去氧胆酸对黄芩苷离体角膜透过率的影响

Fig. 3 Effect of borneol and ursodesoxycholic acid on permeability of baicalin in isolated cornea

在 0~0.03%随着熊去氧胆酸质量分数的升高而增大,在 0.03%~0.07%随着熊去氧胆酸质量分数的升高而减小。熊去氧胆酸的质量分数为 0.02%、0.03%、0.04%、0.05%和 0.07%时,黄芩苷的  $P_{app}$  分别增加了 1.19、2.25、1.24、0.35 和 0.68 倍,与对照组相比均有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

### 3 讨论

#### 3.1 冰片、熊去氧胆酸质量分数的确定

冰片在眼用制剂中应用具有悠久的历史,为眼科常用中药之一,收载于《中国药典》2010 年版一部,具有去翳明目,消肿止痛的功效,现代眼用制剂中冰片使用率极高。已有相关文献报道,冰片质量分数在 0.1%以下对眼睛无刺激性<sup>[6]</sup>。杨洪滨等<sup>[7]</sup>研究发现兔眼对天然冰片与合成冰片均有较好的耐受性,长期应用无眼局部病理变化及肝肾功能损伤。

熊胆是一种传统中药,具有清热、镇痉、明目、杀虫等功效,有研究表明熊胆滴眼液对绿脓杆菌、

金黄色葡萄球菌有较强的抑菌、杀菌作用<sup>[8]</sup>。目前已有熊胆滴眼液在市场销售,主要用于肝火炽盛、循经上攻头目,热毒伤络型之急性细菌性结膜炎、流行性角结膜炎。熊胆的主要成分是熊去氧胆酸,可促进内源性胆汁酸的分泌,减少重吸收;拮抗疏水性胆汁酸的细胞毒作用,保护肝细胞膜;溶解胆固醇性结石;并具有免疫调节作用。魏刚等<sup>[9]</sup>研究渗透促进剂对马来酸噻吗洛尔角膜透过性的影响时发现 0.05%的去氧胆酸钠具有较好的促渗作用;阮丽萍等<sup>[10]</sup>研究发现脱氧胆酸钠 (SDC) 能够增加苦参碱在大鼠小肠黏膜的渗透量,并且 0.5% SDC 的体外吸收促进作用最好。

因此本实验采用 0.02%、0.03%、0.04%、0.05% 和 0.07%的冰片、熊去氧胆酸来研究其对黄芩苷角膜透过率的影响,正常的  $H$  为 76%~80%,超过 83%即可判定角膜受到一定程度的损伤<sup>[5]</sup>。结果表明在此质量分数范围内  $H$  均在正常范围内,说明冰片、熊去氧胆酸并未对角膜造成损伤。

#### 3.2 冰片、熊去氧胆酸作用机制的探讨

冰片是一种单萜类物质,具有芳香、走窜、开窍的作用,是眼科常用的外用药,曾有学者对冰片的促渗作用进行了研究<sup>[11]</sup>,但对其促渗机制少有研究,更鲜有从细胞水平上进行研究。目前已明确的冰片的促渗机制只有一种:冰片能够使兔角膜上皮细胞膜的磷脂双分子层运动更加有序,从而增加角膜上皮细胞的通透性<sup>[12-13]</sup>,促使药物通过角膜上皮细胞膜进入眼内。

熊去氧胆酸主要成分是 3 $\alpha$ , 7 $\beta$ -二羟基-5 $\beta$ -胆甾烷-24-酸,目前尚未见到有关其促渗作用的研究,但是已有研究表明低质量分数的去氧胆酸钠、胆酸钠具有较好的促渗作用,且应用质量分数为 0.05%,故本实验采用低质量分数的熊去氧胆酸来验证其是否具有促渗作用。

目前已有熊胆黄芩滴眼液在市场销售,说明熊胆和黄芩联合应用具有安全性,而熊去氧胆酸是熊胆的主要成分之一,因此应用熊去氧胆酸对黄芩苷进行促渗具有安全可靠。

#### 3.3 试验结论

本实验结果表明,冰片、熊去氧胆酸对黄芩苷均具有明显的促渗作用,且冰片在 0.07%时促渗作用较好,熊去氧胆酸在 0.03%时促渗作用较好,并且两种促渗剂对角膜均无刺激性,因此在实践中可被广泛应用。

## 参考文献

- [1] 程国强, 冯年平, 唐琦文, 等. 黄芩苷对眼科常见病原菌的体外抗菌作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(6): 347-348.
- [2] 欧水平, 王 森, 张海燕, 等. 黄芩苷溶解性能的测定与表征 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(20): 3954-3957.
- [3] Rojanasakul Y, Robison J R. Transport mechanisms of the cornea. Characterization of barrier permselectivity [J]. *Int J Pharm*, 1989, 55(2-3): 237-246.
- [4] 张欣华, 刘志东, 张伯礼, 等. 羟丙基- $\beta$ -环糊精对黄芩苷角膜透过性研究 [J]. 天津中医药, 2008, 25(6): 506-508.
- [5] Saettone M F, Chetoni P, Cerbai R, *et al*. Evaluation of ocular permeation enhancers: *in vitro* effects on corneal transport of four  $\beta$ -blockers, and *in vitro/in vivo* toxic activity [J]. *Int J Pharm*, 1996, 142(1): 103-113.
- [6] 吴纯洁, 黄勤挽, 齐红艺, 等. 中药冰片眼部用药的局部毒性研究 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(22): 1710-1713.
- [7] 杨洪滨, 寻延滨, 张小宇, 等. 局部应用天然与合成冰片的眼刺激性与长期毒性 [J]. 国际眼科杂志, 2008, 8(11): 2228-2231.
- [8] 邓旭明, 阎继业, 周学章, 等. 熊胆滴眼液药理作用的初步研究 [J]. 中兽医医药杂志, 2002(3): 3-6.
- [9] 魏 刚, 丁平田, 赵会英, 等. 渗透促进剂对马来酸噻吗洛尔角膜透过性的影响 [J]. 中国药学杂志, 2002, 37(6): 430-433.
- [10] 阮丽萍, 余伯阳, 朱丹妮, 等. 吸收促进剂对苦参碱体外吸收的影响及小鼠体内肝脏保护作用 [J]. 中国药科大学学报, 2008, 39(2): 116-121.
- [11] 吴 雪, 欧阳丽娜, 向大位, 等. 冰片及石菖蒲促进羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的实验研究 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 734-737.
- [12] Wu C J, Huang Q W, Qi H Y, *et al*. Promoting effect of borneol on the permeability of puerarin eye drops and timolol maleate eye drops through the cornea *in vitro* [J]. *Pharmazie*, 2006, 61(9): 783-788.
- [13] 樊岚岚, 唐由之, 卢 景, 等. 冰片对兔角膜上皮细胞膜促渗透作用的实验研究 [J]. 中国中医眼科杂志, 1998, 8(2): 67-69.