黄连总生物碱胃内漂浮缓释片处方组成的研究

梅紫薇，骆松梅，徐艳艳，朱延焱，张霞燕，傅军霞，田伟强*(丽水市中心医院，浙江 丽水 323000)

摘要：目的 研究黄连总生物碱胃内漂浮缓释片的处方组成及影响因素。**方法** 以体外释放度为指标，筛选黄连总生物碱胃内漂浮缓释片的处方组成。采用单因素试验法，考察处方中羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methylcellulose，HPMC)、海藻酸钠、碳酸氢钠 3 个因素对其体外释放度的影响。**结果** 黄连总生物碱胃内漂浮缓释片较优的处方组成为 HPMC 13.4%，海藻酸钠 26.6%，硬脂酸镁 5.4%，硬脂酸 42.0%，碳酸氢钠 10.6%，HPMC 与碳酸氢钠的用量显著影响黄连总生物碱胃内漂浮缓释片的体外释放度。**结论** HPMC 与海藻酸钠以 1∶2 配伍使用作为片剂亲水凝胶骨架时，其体外释放度良好，且两者具有交互作用。

关键词：黄连总生物碱；胃内漂浮；体外释放

中图分类号：R943 **文献标志码：**B **文章编号：**1007-7693(2020)20-2476-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.20.008

引用本文：梅紫薇，骆松梅，徐艳艳，等. 黄连总生物碱胃内漂浮缓释片处方组成的研究[J]. 中国现代应用药学，2020，37(20)：2476-2480.

Study on the Formula Composition of Total Alkaloids of *Coptis Chinensis* Intragastric Floating Sustained Release Tablets

MEI Ziwei, LUO Songmei, XU Yanyan, ZHU Yanyan, ZHANG Xiayan, FU Junxia, TIAN Weiqiang*(*Lishui Municipal Central Hospital, Lishui 323000, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the prescription composition and influencing factors of total alkaloids of *Coptis chinensis* intragastric floating sustained release tablets. **METHODS** The *in vitro* release of total alkaloids from *Coptis chinensis* was used as an index to screen the prescription composition of the sustained release tablets. The effects of hydroxypropyl methylcellulose(HPMC), sodium alginate and sodium bicarbonate on the *in vitro* release of the tablets were investigated by single factor test. **RESULTS** The optimal formulation of total alkaloids of *Coptis chinensis* intragastric floating sustained release tablets was HPMC 13.4%, sodium alginate 26.6%, magnesium stearate 5.4%, stearic acid 42.0%, $NaHCO_3$ 10.6%. The dosage of HPMC and sodium bicarbonate significantly affected the *in vitro* release of total alkaloids of *Coptis chinensis* intragastric floating sustained release tablets. **CONCLUSION** HPMC and sodium alginate combined with the ratio of 1∶2 as tablet hydrophilic gel skeleton have good release *in vitro*, and they interact with each other.

KEYWORDS: total alkaloids of *Coptis chinensis*; intragastric floating; *in vitro* release

黄连是毛茛科黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、三角叶黄连(*Coptis deltoidea* C.Y.Cheng et Hsial.)、云连(*Coptis teeta* Wall.)的干燥根茎，性味苦寒，归心、肝、脾、胃、大肠经。黄连是临床上清热解毒的常用药之一，其主要功效为清热、泻火、解毒[1]。黄连中主要的有效成分是生物碱类化合物，其临床药用价值与生物碱有着密切关系[2]，主要为小檗碱、巴马汀、黄连碱、表小檗碱、药根碱等[3]。黄连生物碱有抑制幽门螺旋杆菌的作用[4-5]，抑制胃酸分泌，防止其附着于胃壁，预防胃溃疡的形成，并且能明显降低胃蛋白酶活性，减少其对胃黏膜的侵害，保护胃黏膜[6-7]。

治疗胃溃疡疾病的中药制剂大多为汤剂和颗粒剂，传统制剂存在诸多缺点，如成分复杂、煎煮不便，给药次数多且单次给药剂量大等[8]。治疗胃肠道疾病的中药药物制剂中，缓释制剂在临床上较少，且黄连总生物碱胃内缓释制剂的制备与研究也未见报道。本研究将黄连总生物碱进行提取纯化后，结合胃内滞留剂型的技术，将黄连总生物碱制备成胃内漂浮型缓释片，促进其在临床上的应用价值，更大程度发挥黄连总生物碱在胃肠道疾病中的治疗作用。新型口服给药制剂中，胃内漂浮缓释片能长时间在胃中停留，释药时间长且缓慢，有利于药物充分发挥其抗溃疡、保护

基金项目：浙江省中医药科技计划项目(2019ZQ047，2013ZB148)；丽水市科技计划项目(2016GYX40)

作者简介：梅紫薇，女，硕士，药师 Tel: 17858199601 E-mail: 783778036@qq.com *通信作者：田伟强，男，主任药师 Tel: (0578)2285717 E-mail: lstianwq@163.com

胃黏膜等药理作用。将黄连总生物碱制成胃漂浮片剂，使其在胃液中持续漂浮 12 h 并缓慢释放药物，大大提高了生物利用度且减少给药次数[9-10]。胃内漂浮片制备过程中，药物漂浮性能和体外释药性能是需攻克的难点，其漂浮时间需达 12 h，2 h 时药物累积释放度应<30%，无突释现象，12 h 时药物累积释放度应>95%，药物释放完全。制备制剂中凝胶骨架材料显著影响药物释放，为达到合格的漂浮和释药性能，凝胶骨架材料是处方组成考察中重要的因素，现阶段研究中常用的凝胶骨架和溶胀材料有羟丙甲纤维素(hydroxypropyl methylcellulose，HPMC)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酸酯和聚苯乙烯等[11]。但本研究发现单用一种 HPMC 作为凝胶骨架材料难以使制剂达到合理的体外释药性能，而 HPMC 和海藻酸钠合用作为凝胶骨架材料，结合两者不同的释放机制，通过改变两者用量比例可以调节制剂体外释放速率。本实验对黄连总生物碱胃内漂浮缓释片处方组成进行研究，并初步探讨 HPMC、海藻酸钠、碳酸氢钠对其体外释放度的影响，为后续黄连总生物碱胃内漂浮缓释片制备工艺的优化提供参考。

1 仪器与试剂

黄连总生物碱(总生物碱含量：60.54%，实验室自制)；盐酸小檗碱对照品(中国食品药品检定研究院，批号：110713-201212；纯度≥98%)；甲醇为色谱纯(美国 Tedia 公司)；水为 Millipore 超纯水；黄连(浙江中医药大学饮片厂，经浙江中医药大学陈孔荣副教授鉴定为毛茛科植物黄连的干燥根茎，产地四川，批号：20150601)；HPMC(上海卡乐康包衣技术有限公司，批号：27668)；海藻酸钠(源叶生物，批号：S11053)；碳酸氢钠(成都市科龙化工试剂厂，批号：2013121401)；硬脂酸镁(陕西盘龙医药物流有限公司，批号：20160411)。

JA2003N 电子天平(上海精密仪器有限公司)；XS105 分析天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)；KH-250DB 型数控超声波清洗器(昆山禾创超声仪器有限公司)；UV-2450 紫外可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司)；Millipore Synergy 超纯水系统(美国 Millipore 公司)；YD-1 型片剂硬度测试仪(天津市鑫洲科技有限公司)；ZRS-6G 智能溶出试验仪(天津天大天发科技有限公司)；DP30A 单冲式压片机(中达电通股份有限公司)；TC-15 恒温电热套(海宁市华星仪器厂)；RE-3000 旋转蒸发仪(上海亚荣化仪器有限公司)；DFY-500 高速万能粉碎机(温岭市林大机械有限公司)；DK-S26 电热恒温水浴锅(上海精宏实验设备有限公司)。

2 方法与结果

2.1 黄连总生物碱提取物测定方法

2.1.1 对照品溶液的制备 精密称定盐酸小檗碱对照品约 3.31 mg，置于 50 mL 量瓶中，用 100%甲醇超声溶解并定容至刻度，摇匀作为贮备液。

2.1.2 供试品溶液的制备 精密称定黄连总生物碱提取物约 1.1 mg，置于 100 mL 量瓶中，用 100%甲醇超声溶解并定容至刻度，摇匀。

2.1.3 测定波长的确定 分别吸取适量对照品溶液和供试品溶液，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，置于紫外分光光度计中，在 200~400 nm 进行扫谱，供试品溶液和对照品溶液的最大吸收均在 348 nm 处，因此选择 348 nm 为测定波长。

2.1.4 标准曲线绘制 分别精密量取对照品溶液 0.8，1.0，1.2，1.3，1.5，2.0 mL 于 10 mL 量瓶中，用 100%甲醇稀释并定容至刻度，摇匀后分别于 348 nm 处测定吸光度。以盐酸小檗碱浓度(X)对吸光度 A(Y)作线性回归，得回归方程 Y=0.058 9X+0.002 4(n=6)，r=0.999 7。表明盐酸小檗碱对照品在 5.3~13.2 μg·mL^{-1} 与吸光度呈良好的线性关系。

2.1.5 黄连总生物碱中总生物碱的含量测定 吸取“2.1.2”供试品溶液适量，经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，置于紫外分光光度计中，于 348 nm 处测定吸光度。将测得的吸光度代入“2.1.4”项下的标准曲线，计算黄连总生物碱中总生物碱的含量为 60.54%。

2.2 黄连总生物碱提取物含量测定方法学考察

2.2.1 仪器精密度试验 吸取“2.1.4”项下的盐酸小檗碱对照品溶液适量，置于紫外分光光度计中，在 348 nm 处对同一对照品连续测定 6 次，记录其吸光度，RSD 为 0.15%，表明仪器精密度符合要求。

2.2.2 重复性试验 按“2.1.2”项下方法制备 6 份供试品溶液，分别在 348 nm 处对 6 份供试品溶液进行吸光度测定，RSD 为 0.18%，表明方法重复性良好。

2.2.3 稳定性试验 吸取供试品溶液适量，分别于放置 1，2，4，6，8，12 h 后在 348 nm 处测定吸光度，RSD 为 0.16%，表明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.2.4 加样回收试验 精密称定已知含量的黄连

总生物碱粉末约 10 mg，共 9 份，分为 3 组，于每份样品中分别加入 80%，100%，120%的盐酸小檗碱对照品。置于 100 mL 的量瓶中，用 100%甲醇溶解并定容至刻度，精密量取 1 mL 置 25 mL 量瓶中，用甲醇溶解并定容至刻度，摇匀。测定吸光度，计算回收率。回收率为 99.18%，RSD 为 2.07%。

2.3 片剂的制备方法

按照 8 组处方中各个组分所占的百分比分别称取辅料和药物，粉碎，过 80 目筛，混合后加入硬脂酸镁，混匀。利用单冲式压片机，干法直接压片的方法制备片剂，调整仪器，使其片重为 0.5 g，压力 5 kg·cm^{-2}，制备得到的片剂外观为黄色。处方组成见表 1。

2.4 片剂漂浮性测定

从 8 个处方制备得到的片剂中各取 50 片，置于 900 mL 的 0.1 mol·L^{-1} HCl 中，分别记录起漂时间和最大持漂时间。结果见表 1。

表 1 8 组胃内漂浮缓释片的处方组成和漂浮性能考察

Tab. 1 Formulation composition and floating performance of 8 groups of intragastric floating sustained release tablets

处方	黄连总生物碱/g	HPMC/g	海藻酸钠/g	硬脂酸镁/g	硬脂酸/g	碳酸氢钠/g	总片重/g	起漂时间/s	持漂时间/h
处方 1	1	5.0	–	2.7	36.0	5.3	50	20	10
处方 2	1	10.0	–	2.7	31.0	5.3	50	15	12
处方 3	1	20.0	–	2.7	21.0	5.3	50	<10	12
处方 4	1	20.0	–	2.7	22.8	3.5	50	20	8
处方 5	1	20.0	–	2.7	23.8	2.5	50	25	2
处方 6	1	10.0	10.0	2.7	21.0	5.3	50	<10	12
处方 7	1	6.7	13.3	2.7	21.0	5.3	50	<10	12
处方 8	1	13.3	6.7	2.7	21.0	5.3	50	13	10

2.5 片剂体外释放度测定

按照中国药典 2015 年版四部释放度测定方法中的第一法篮法。分别测定 8 组片剂(一组 6 片)的体外释放度。释放介质为 0.1 mol·L^{-1} HCl 溶液 900 mL，介质温度为 (37±0.5)℃，转速为 100 r·min^{-1}，取样时间为 0.5，1，2，4，6，8，10，12 h。每次取 5 mL，并立即在相应溶出杯中补充 5 mL 相同温度的释放介质。将所取样品经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，在 348 nm 处测定吸光度。通过标准曲线计算出各个时间点下药物的浓度，计算累积释放度，结果见表 2。

2.6 处方结果分析

处方 1、2、3 单用 HPMC 为骨架材料，对比 3 个处方结果发现，HPMC 用量越小，药物释放速度越快，容易产生药物突释现象。处方 3、4、5 在 HPMC 用量为 40%的基础上减少了碳酸氢钠的用量，结果表明，碳酸氢钠的用量越小，药物释放速度越快，2 h 药物累积释放度就已>90%。处方 6、7、8 将 HPMC 和海藻酸钠配伍使用作为药物骨架，两者用量所占比例之和为 40%。结果表明，HPMC 和海藻酸钠比例为 1∶1 时，药物没有发生突释现象，但依然存在药物释放不完全的问题，比例为 2∶1 时，药物释放完全，但在 2 h 时，片剂发生轻微的突释现象。比例为 1∶2 时，2 h 时药物累积释放度<30%，没有出现突释现象，6 h 累积释放度为 67.15%，12 h 累积释放度>99%，符合中国药典 2015 年版四部缓释、控释和迟释制剂指导原则。8 组处方组成中，处方 7 为较优处方。

表 2 8 组片剂体外释放度考察

Tab. 2 *In vitro* release of 8 groups of tablets

时间/h	释放度/%							
	处方 1	处方 2	处方 3	处方 4	处方 5	处方 6	处方 7	处方 8
0.5	27.65	22.35	5.18	84.01	96.22	13.95	7.56	19.77
1	49.88	34.58	8.82	92.15	99.10	21.80	19.77	26.16
2	67.65	46.70	16.47	93.31	99.89	22.38	29.07	36.63
4	76.94	52.59	27.88	95.06	100.05	29.07	48.55	55.81
6	80.59	57.53	39.76	95.64	100.43	38.37	67.15	73.84
8	81.29	61.53	50.82	97.09	100.70	46.80	80.52	90.12
10	83.71	65.89	62.12	97.67	101.13	57.56	93.02	100.00
12	87.89	71.34	74.59	100.87	101.43	58.72	99.61	101.41

2.7 单因素试验考察黄连总生物碱胃内漂浮缓释片制备工艺

2.7.1 HPMC 考察 改变“2.4”项下较优处方 7 中 HPMC 用量，所占片重比例分别为 5.4%，9.4%，13.4%，17.4%，21.4%，分别测定体外释放度。结果见图 1。

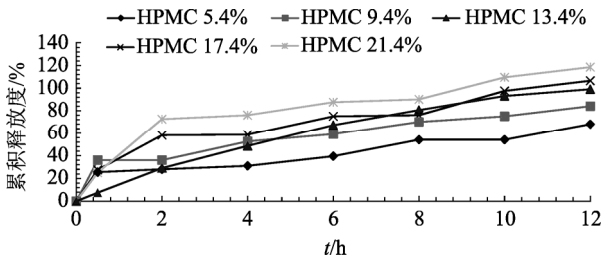

图 1 HPMC 用量考察

Fig. 1 Investigation on the dosage of HPMC

2.7.2 海藻酸钠考察 改变“2.4”项下较优处方 7 中海藻酸钠用量，所占比例分别为 18.6%，22.6%，26.6%，30.6%，34.6%，分别测定体外释放度。结果见图 2。

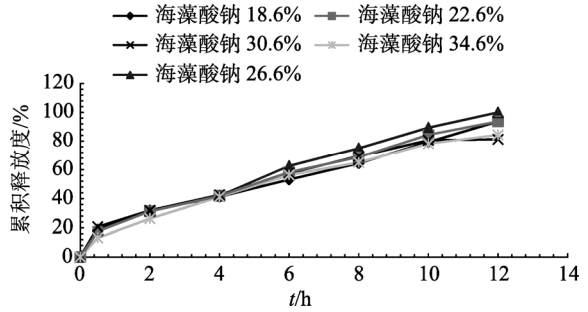

图 2 海藻酸钠用量考察

Fig. 2 Investigation on the dosage of sodium alginate

2.7.3 碳酸氢钠考察 改变“2.4”项下较优处方 7 中碳酸氢钠用量，所占比例分别为 2.6%，6.6%，10.6%，14.6%，18.6%，分别测定体外释放度。结果见图 3。

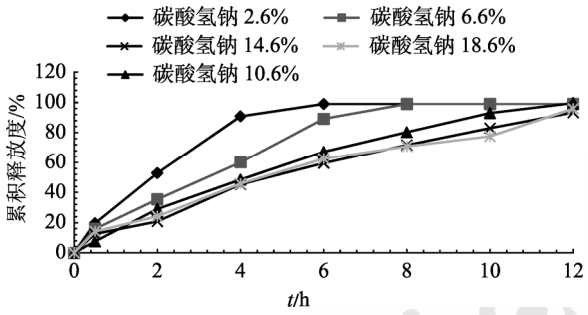

图 3 碳酸氢钠用量考察

Fig. 3 Investigation on the dosage of sodium bicarbonate

2.8 单因素试验结果分析

单因素试验结果表明，HPMC 和海藻酸钠配伍使用时，HPMC 用量越大，药物释放速度越快，当用量>13.4%，2 h 时会出现药物突释的现象，<13.4%时，会出现药物释放不完全的情况。海藻酸钠用量改变对药物释放速度影响较小，用量≥30.6%时，会出现药物释放不完全的情况。HPMC 与海藻酸钠以 1∶2 配伍时，碳酸氢钠用量越小，药物释放越快，与处方对比的结果一致。

本实验以 HPMC 和海藻酸钠作为骨架，以硬脂酸和碳酸氢钠作为助漂剂，制备得到黄连总生物碱胃内漂浮缓释片，以体外释放度为指标，确定较优处方为：HPMC 13.4%，海藻酸钠 26.6%，硬脂酸镁 5.4%，硬脂酸 42.0%，碳酸氢钠 10.6%。制备方法为，称取处方量黄连总生物碱与辅料，过 80 目筛，加入硬脂酸镁，并充分混匀，最后直接进行粉末压片，片重 0.5 g，压力 5 kg·cm^{-2}。

2.9 制备工艺

本实验以 HPMC 和海藻酸钠作为骨架，以硬脂酸和碳酸氢钠作为助漂剂，制备得到黄连总生物碱胃漂浮片剂，以体外释放度和体外漂浮性为指标，最终确定较优处方为：黄连总生物碱 10 g，HPMC 67 g，海藻酸钠 133 g，硬脂酸 27 g，硬脂酸镁 210 g，碳酸氢钠 53 g。制备方法：称取处方量黄连总生物碱与辅料，共计 500 g，过 80 目筛，加入硬脂酸镁，并充分混匀，最后直接进行粉末压片，片重 0.5 g，压力 5 kg·cm^{-2}，制成片剂 1 000 片，每片含药量为 10 mg。

2.10 工艺验证

按“2.8”项下工艺分别制备 3 批片剂，并考察其释放度及漂浮性，结果见表 3。结果表明，3 批黄连总生物碱胃漂浮片的体外释放、漂浮性能均较为稳定，体外释放过程中无突释现象，持续漂浮时间均>12 h，并且 12 h 累积释放度>95%，释放完全。符合中国药典 2015 年版四部缓释、控释和迟释制剂指导原则，释药全过程时间不低于给药间隔时间。该片剂每日给药 2 次。

3 讨论

本实验通过处方对比，以 HPMC 和海藻酸钠为 1∶1 的比例配伍使用作为黄连总生物碱胃内漂浮缓释片的亲水凝胶骨架。HPMC 是较易溶胀的亲水胶体[12]，HPMC 形成的扩散层具有良好的强度和稳定性，溶蚀性较弱。不易受溶剂破坏，其释放机制以扩散和溶蚀相结合。因其为非离子型聚合物，存在化学惰性，在不同 pH 和不同离子强度介质的条件下，均能保持药物缓释的性能[13-14]。但是，HPMC 初期的膨胀速率显著大于后期，说明随着片剂凝胶骨架体积不断地增大，水分子进去片剂骨架内部的速率变慢，会使骨架内药物后期的释放变缓慢，产生释放不完全的问题。为解决这一问题，加入海藻酸钠，使其与 HPMC 合用。

表 3 3 批片剂验证实验

Tab. 3 Validation test of 3 batches of tablets

批号	起漂时间/s	累积释放度/%					
		持漂 2 h	持漂 4 h	持漂 6 h	持漂 8 h	持漂 10 h	持漂 12 h
样品 1 批	<10	23.26	43.60	58.14	75.58	90.12	>99
样品 2 批	<10	26.16	47.67	63.95	79.36	90.99	98.84
样品 3 批	<10	25.87	47.97	64.83	78.49	91.57	>99

与 HPMC 相比，海藻酸钠膨胀速率小于 HPMC，但其所形成的凝胶层强度小于 HPMC，同时表现出较强的溶蚀性，因此骨架的溶蚀速率快于 HPMC。在释放后期，海藻酸钠骨架逐渐消失，因此，将海藻酸钠和 HPMC 合用，可以解决单用 HPMC 产生的药物释放不完全的问题，也说明 HPMC 和海藻酸钠联合使用具有交互作用。本实验后续将利用响应面或正交试验对 HPMC 和海藻酸钠配伍影响胃内漂浮缓释片溶出速率进行研究，以确定两者较优比例。

除凝胶骨架材料影响胃内漂浮片体外释药性能以外，助漂剂如碳酸氢钠也会影响体外释药性能，碳酸氢钠在接触胃液时，产生 CO_2，存在于片剂内降低片剂的密度，使其小于胃内容物，有利于片剂在胃内漂浮，延长其漂浮时间，使药物缓慢释放。但其用量过多，导致片剂内部填充 CO_2 过多，不仅阻碍药物释放，还会导致片剂破裂，失去缓释性能。碳酸氢钠在发挥助漂剂的同时也要考察其用量，以发挥较好的作用。

除辅料因素外，压力也显著影响药物释放性能[15]，压力越大，药物释放越慢。但压力过小，片剂容易破碎，药物释放太快，会产生突释作用。参考预实验的结果，最后将压力定为 5 $kg·cm^{-2}$。根据体外释放和体外漂浮性试验结果确定较优处方为 HPMC 13.4%，海藻酸钠 26.6%，硬脂酸镁 5.4%，硬脂酸 42.0%，碳酸氢钠 10.6%。

REFERENCES

[1] MEI Z W, DING M H, DONG L, et al. Pharmacokinetic differences between berberine hydrochloride in Coptidis Rhizoma extract and its monomer in rabbits *in vivo* [J]. Chin Tradit Pat Med(中成药), 2017, 39(8): 1605-1608.

[2] 刘丹, 曹广尚, 司席席, 等. 黄连中生物碱类成分抗心律失常研究概述[J]. 山东中医杂志, 2017, 36(2): 164-166, 171.

[3] 宁浩辰. 干姜对黄连中五种主要生物碱药代动力学的影响[D]. 哈尔滨: 哈尔滨商业大学, 2015: 1-29.

[4] 张亚妮, 雷剑虹. 加味黄连解毒汤治疗幽门螺杆菌阳性胃溃疡疗效及对血清炎性因子水平影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(29): 3270-3271, 3280.

[5] BAO Y Q, LING Y, SHI Y L, et al. Effects of Dahuang Huanglian Xiexin decoction on gastric ulcer and PGE2 in gastric tissue under different dipping conditions in rats [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2018, 33(1): 291-293.

[6] YIN L L. A review on pharmacological effects and modem research of Huanglian [J]. Clin J Chin Med(中医临床研究), 2016, 8(28): 144-145.

[7] WANG T T, ZHONG L Y. Analysis of mechanism of Coptidis Rhizoma processed with different ginger juice in inhibiting gastric mucosal injury [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae(中国实验方剂学杂志), 2017, 23(12): 18-22.

[8] YANG C, YANG Z J, QIU Y X, et al. Study on preparation and releasing characteristics *in vitro* of Weiyoukang intragastric floating tablet [J]. China Pharm(中国药房), 2015, 26(31): 4409-4411.

[9] WANG J L, YAN X Y, LI C Y. et al. Formula study on gastric-retention tablets of dihydromyricetin [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2014, 31(2): 182-186.

[10] WANG X D, LIU K, LI Q K, et al. Optimized formulation of levofloxacin gastric floating tablet by Box-Behnken design [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(4): 406-411.

[11] HU M Y, ZHU Z Z, WANG H. Research progress of gastroretentive drug delivery systems [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2019, 50(3): 241-251.

[12] YANG Z X, WANG Q R, ZHANG W J, et al. Study on prescription and drug release mechanism of Banxia Xiexin decoction gastric floating sustained-release tablets *in vitro* [J]. China J Tradit Chin Med Pharm(中华中医药杂志), 2017, 32(1): 270-274.

[13] NIE S F, LIU H, LIU Y L, et al. Comparison of the characteristics of several polymer materials used in hydrophilic matrix tablets [J]. Acta Pharm Sin(药学学报), 2011, 46(3): 338-343.

[14] YANG J R, YAN W W, XIAO Y X, et al. *In-vitro* drug release difference of extended release nifedipine tablets in different polymer formulations [J]. China Pharm(中国药业), 2016, 25(18): 43-46, 47.

[15] 李远辉, 冯建安, 武亚晓, 等. 混料设计优化康复新胃漂浮片处方[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 25-28.

收稿日期：2019-10-14

(本文责编：李艳芳)