

中药有效成分在血-眼屏障通透性及促透方法的研究进展

白昱旻¹, 唐由之², 王 珍³, 梁丽娜², 周尚昆², 杨永升²

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目 (No. 81102618)

作者单位:¹(510405)中国广东省广州市,广州中医药大学临床药理研究所;²(100040)中国北京市,中国中医科学院眼科医院;³(100007)中国北京市,中国中医科学院研究生院

作者简介:白昱旻,在读博士研究生,初级职称,研究方向:中西医结合治疗眼病。

通讯作者:梁丽娜,研究员,博士,留美博士后,研究方向:中西医结合治疗眼病. lianglina2001@hotmail.com;唐由之,研究员,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗眼病. lulizhu2001@126.com

收稿日期:2014-06-11 修回日期:2014-08-26

Current progress in the permeability and its enhancement approaches for TCM active ingredients across blood-eye barrier

Yu-Yang Bai¹, You-Zhi Tang², Zhen Wang³, Li-Na Liang², Shang-Kun Zhou², Yong-Sheng Yang²

Foundation item: Youth Science Fund Project of National Natural Science Foundation of China (No. 81102618)

¹Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; ²Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China; ³Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100007, China

Correspondence to: Li-Na Liang and You-Zhi Tang. Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100040, China. lianglina2001@hotmail.com; lulizhu2001@126.com

Received:2014-06-11 Accepted:2014-08-26

Abstract

• Blood-eye barrier (BEB) is one of the most important structures of organism to maintain homeostasis of the eye. However, it is the major constraint for the medication of intraocular diseases. Traditional Chinese medicines have distinctive advantages for the treatment of intraocular diseases, which can be used to regulate the physiological function of human body with low toxicity. In this article, we have briefly summarized the feature of BEB, with the domestic and foreign literatures combined, and mainly reviewed current progress in the field of study on the permeability of traditional Chinese medicines and effective components in BEB and promoting methods.

• KEYWORDS: blood-eye barriers; traditional Chinese medicine/effective components; permeability; promoting methods

Citation: Bai YY, Tang YZ, Wang Z, et al. Current progress in the permeability and its enhancement approaches for TCM active ingredients across blood-eye barrier. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2014;14(10):1801-1804

摘要

血-眼屏障(blood-eye barrier, BEB)是机体维持眼内环境稳定的重要结构之一,但同时也是药物治疗内眼疾病的主要制约因素。传统中药能调节人体生理功能,且毒副作用较低,对治疗内眼疾病有独特的优势。本文结合国内外文献报道,对 BEB 的特性作简要概括,并重点综述中药及其有效成分在 BEB 通透性及促透作用的研究进展。

关键词:血-眼屏障;中药/有效成分;通透性;促透方法

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2014.10.16

引用:白昱旻,唐由之,王珍,等. 中药有效成分在血-眼屏障通透性及促透方法的研究进展. 国际眼科杂志 2014;14(10):1801-1804

0 引言

眼部独特的解剖学特点使药物难以进入视网膜组织和玻璃体内,全身用药的有效成分利用率低,甚至不足5%^[1],其原因很大程度归结于一种特殊的生物屏障——血-眼屏障(blood-eye barriers, BEB)。BEB是由眼部多重屏障构成的特殊代谢结构,可以选择性滤过血液中的有用物质。这种功能在维持眼内环境的稳定的同时,也限制药物向眼内组织传递,从而严重影响疗效。中药治疗眼部疾病历史悠久,特别是在治疗内眼疾病,如青光眼、白内障、玻璃体出血、糖尿病所致视网膜病变、视网膜动静脉阻塞等方面具有其独特的优势,因此研究其药物渗透性具有重要的临床意义。本文从 BEB 的组织结构与生理学基础出发,综合分析中药及其有效成分在 BEB 的通透性以及目前对 BEB 的促透手段,以期为提高中药对内眼疾病的治疗作用及治疗内眼疾病中药的开发进一步提供研究思路。

1 BEB 的特性

1.1 BEB 的组织结构 BEB 主要分为血-房水屏障(blood-aqueous barrier, BAB)、血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB),对于血-视神经屏障的存在尚存争议^[2]。BAB 主要由虹膜血管内皮细胞之间的连续性紧密连接复合体和睫状体部无色素上皮细胞组成。睫状上皮

细胞间的紧密连接及基底膜是此屏障最重要的解剖结构(图1)。睫状上皮下的毛细血管管径较大,血管内皮细胞壁上有窗孔,血液中的大分子能自由通过进入组织;虹膜内毛细血管管径较小,内皮细胞间有紧密连接,血液内血浆蛋白等大分子不能通过^[3]。BRB由血-视网膜内屏障(inner blood-retinal barrier, iBRB)和血-视网膜外屏障(outer blood-retinal barrier, oBRB)构成(图1)。iBRB是由相邻的视网膜毛细血管内皮细胞之间的紧密连接、周膜细胞及其之间的基膜组成,星形胶质细胞及穆勒细胞的突起包绕其外,参与构成iBRB;oBRB由色素上皮细胞之间的紧密连接构成。这些内皮细胞与上皮细胞之间的闭锁小带在细胞周围形成完整的、连续的条索状结构,将细胞间隙封闭得十分严密^[4]。视网膜血管内皮细胞间的紧密连接使得经细胞间隙转运受限^[5]。

1.2 BEB 通透性的生理功能^[6,7] BAB主要调节血液和眼内液之间的液体交换。在房水的形成及循环过程中,BAB具有选择通透性,脂溶性物质能以高速率通过毛细血管壁进入房水,而对于大分子、中等大的分子和水溶性物质其通过速率受限。因而该屏障阻止了血浆蛋白进入房水,也限制了水溶性药物从血浆进入房水。局部炎症可能破坏屏障的完整性,导致部分药物不受限制地分布到前房^[8]。小分子和脂溶性的药物还可以通过BAB扩散到体循环中,这导致其清除率较水溶性药物要大^[9]。

BRB类似血-脑屏障,对调节视网膜的微环境,维持其稳态起重要作用。视网膜色素上皮细胞和视网膜血管内皮细胞有着极化特点,可选择性调节视网膜神经组织的局部微环境,维持血管内外渗透平衡、离子浓度和糖、脂质、氨基酸等营养物质及代谢产物的转运。钠离子、钙离子经视网膜色素上皮细胞顶部主动运输进入视网膜,而氯离子则通过视网膜基底膜被动运输到视网膜,这些离子运动的同时亦有水分子移动^[10]。此外,该屏障还能限制免疫球蛋白、白蛋白等大分子和循环中的免疫细胞进入神经视网膜,从而保护视网膜神经组织不受血液中炎症细胞及细胞毒性产物的影响。但同时,药物分布到视网膜亦要受到RPE和视网膜血管内皮细胞的限制。因此,如果没有特异性的靶向系统,从静脉或口服入血的药物只有微量可以进入视网膜和脉络膜。

目前对BRB的解剖部位尚无定论,经血给予的荧光素钠可从视乳头周围向视神经扩散,认为视神经与脉络膜之间缺少紧密连接,从结构上看血-视神经屏障是不完全的屏障,只能在生理上保持屏障功能^[11]。

2 中药有效成分在BEB通透性的研究

2.1 中药有效成分在BEB通透性的研究方法 中药多为大分子物质,BEB对于其成分有较强的屏蔽作用。而且中药具有多靶点、多成分的特点,药物进入眼内是否有成分的转化、分解、结合等都有待探讨。目前对于中药有效成分透过BEB到达眼内靶组织的观察与研究以药代动力学方法为主。中药药代动力学是借助于动力学原理,研究中药活性成分、组分、中药单、复方在体内吸收分布、代谢、排泄的动态变化以及某些中医药传统理论与药代动力学之间的关系的一门边缘学科^[12]。在中药对BEB通透性的研究中的主要检测方法包括高效液相色谱法及分光光度法等。

2.1.1 高效液相色谱法 高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)是在经典液相

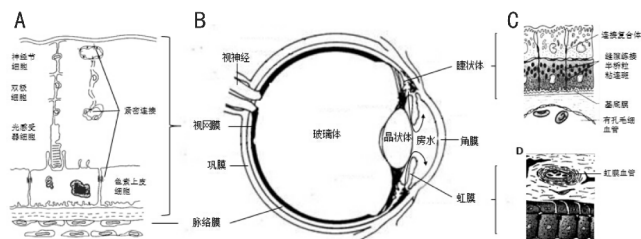


图1 BEB A:BRB主要由两种细胞间紧密连接构成:视网膜毛细血管内皮细胞及色素上皮细胞^[6];B:眼球水平切面;C:睫状体双层上皮,为构成血-房水屏障的主要部位^[7];D:虹膜。

色谱法和气相色谱法的基础上发展起来的新型分离分析技术,其采用高效固定相,以高压输送流动相,并配有各种检测器,使分离与测定组成一个统一系统^[13]。HPLC法具有适用范围广、分离效能好、分析速度快、流动相可选择范围宽、灵敏度及特异性高、高度自动化等优点,现已成为中药药代动力学研究的主要手段^[14]。孙晶等^[15]利用HPLC测定丹参素 Dhpl 在家兔血液、房水、玻璃体内的浓度。结果表明在此色谱条件下,Dhpl 的保留时间为6776min,无其他峰干扰,方法准确度和精密度符合生物样品的测定要求。说明本方法灵敏度高、准确度高、特异性强,可用于血液、房水、玻璃体中 Dhpl 质量浓度测定。

2.1.2 分光光度法 分光光度法(spectrophotometry)是通过测定物质在某些特定波长处或一定范围内的吸光度或发光强度,对物质进行定性和定量的分析方法。分光光度法仪器设备简单、投资少、成本低、操作方便,只要有一定吸收光谱的物质均能测得^[16],包括紫外-可见分光光度法,荧光分光光度法及原子吸收光谱法。紫外-可见分光光度法遵循朗伯-比尔定律,通过可见-紫外分光光度计,产生可见光,紫外线照射某些不同物质,不同浓度的吸收光谱的不同,可获得不同吸收光谱的曲线。该法具有操作简便快速、专属性和灵敏度高优点,在中药药品的分析检验中被广泛采用,包括各类眼药水、眼膏及口服药,但对于药物在眼部通透性的研究尚未见报道。巫军等^[17]采用分光光度法以虎皮素为对照品,以368nm为测定波长,对银杏叶胶囊总黄酮的含量进行测定。其线性范围在3.728~26.096Lg, $r=0.9999$;平均回收率为96.06%, $RSD=0.23\%$ 。荧光分光光度法利用物质吸收较短波长的光能后发射较长波长特征光谱的性质,对物质定性或定量分析的方法。该法灵敏度高(通常比紫外分光光度法高2~3个数量级),选择性好。杨洪滨等^[18]用该法检测房水及玻璃体中的伊文思蓝(Evans Blue, EB)浓度,从而分析中药成分在眼内的通透性。

2.2 中药有效成分在BEB通透性的特点 评价药物在眼部的疗效首先应考虑该药能否透过BEB到达作用部位。通过观察中药有效成分在眼内不同组织的含量,以明确中药成分到达的眼内靶组织。邓新国等^[19]采用给腹腔注射葛根素后的新西兰白兔在不同时间点取房水、玻璃体液,采用反相高效液相色谱法(reversed-phase HPLC, RP-HPLC)^[20]进行测定。不同时间葛根素在兔眼房水、玻璃体的药代动力学数据比较的结果显示,葛根素进入房水的药物浓度较高,消除较慢,进入玻璃体的药物浓度受限,较低。表明葛根素能透过BEB,进入房水、玻璃体,但进入玻璃体内的葛根素浓度很低,可能与葛根素药物的化学结构和物理特性有关。

不同药物或不同的有效成分通过 BAB 到达眼内组织能力差异很大,在眼内不同组织的分布差别亦很大。崔浩^[21]分别对家兔进行熊胆粉灌胃,应用氧氟沙星葡萄糖液家兔耳缘静脉注射,应用普罗碘铵进行家兔肌肉注射剂球后注射后,用高效液相色谱法及分光光度法在不同时间点测定其标志成份在血浆中、房水中、玻璃体中的含量,结果显示熊胆粉的有效成份,熊脱氧胆酸通过 BAB 能力很弱,普罗碘铵中的碘元素通过 BAB 能力较强,局部用药氧氟沙星到达玻璃体的能力极弱。

药物穿透 BEB 的能力与对一般生物膜一样,在同样的条件下,高浓度者更容易穿透^[22]。通过测定中药有效成分在眼内不同时间的浓度变化,能探索中药在眼内通透能力及代谢规律。贾智艳等^[23]分别对家兔进行黄芩苷灌胃,在用药前和用药后 0.25,0.50,0.75,1,1.5,2,3,5,8,12h 取玻璃体,采用反向高效液相色谱法进行测定。结果显示 0.25 ~ 0.75h 浓度缓慢升高,灌胃后 0.75 ~ 1h 迅速达高峰,峰值为(0.754±0.093) μg/mL,之后开始下降,3h 降至(0.077±0.002) μg/mL,5 ~ 12h 玻璃体中黄芩苷的质量浓度很微量,基本测不到。玻璃体中黄芩苷一方面来自从前面透过血-睫状体屏障的黄芩苷;另一方面来自于透过 BRB 的黄芩苷,浓度曲线开始缓慢,之后又迅速升高,推测是两个途径不平衡造成的,但哪一个途径起主要作用还不清楚。以上研究从不同角度探讨了中药有效成分通过 BEB,在眼内的动态变化和代谢规律,这对拓宽中药应用范围和防治内眼疾病都将产生十分积极的作用。但有关中药对 BEB 微观结构的影响机制尚不清楚。

3 中药促透方法研究进展

根据中药中有效成分种类和性质的不同,可采取不同的方法促进 BEB 的通透性,使药物透过率增加,以提高疗效,同时也可根据某些开启 BEB 的机制来开发新的复方制剂。

3.1 改变药物性状促透 为使药物达到有效浓度,通过 BEB,目前通过借鉴西药靶向用药新剂型,改变传统的滴眼剂、眼用凝胶等,受到国内中医眼科研究者的关注。有学者试制了长效眼用黄芩药膜^[21],对药膜强度、兔眼内释药时间和刺激性进行了研究,取得了预期的效果。近年也有将中药毛果芸香碱做成脂质体,实验证明可增强对实验诱导性青光眼的药理作用^[22]。将毛果芸香碱做成微球、乳剂或毫微粒,以达到长效或特殊靶向给药的目的^[23,24]。由于眼用制剂对制剂质量要求较为苛刻,不仅对药物粒径、澄明度、制剂 pH 有特殊限制,还要求无菌、无热原、无毒性,因此限制了许多中药品种在眼科的应用^[25]。

3.2 改变给药途径促透 常规使用的中药多数是通过胃肠口服,少数经过静脉或肌肉给药,极少数为局部给药,有学者通过观察不同的给药途径,分析不同方式对于 BEB 通透性的影响。离子电渗法^[26],又称离子导入,是一种非注射的给药方式,装置放在结膜上方,对眼部几乎无损伤,且能显著提高药物在眼部的生物利用度,特别是药物向眼后段的递送。运用这种方法许多抗生素和类固醇类药物都成功地经巩膜递送到动物眼的玻璃体中^[27]。目前这种疗法在中医眼科临床中应用较为广泛。贺林等^[28]将 112 例 176 眼视神经萎缩患者随机分为两组,治疗组 57 例 89 眼采用丹参注射液联合直流电离子导入治疗,对照组 55 例 87 眼用常规方法治疗。结果表明总有

效率治疗组达 85.39%,对照组达 60.92%,说明丹参注射液联合直流电离子导入治疗视神经萎缩疗效显著。在实验研究这种屏障通透性得到证实。Myles 等^[29]用同位素标记川芎嗪兔眼导入,探其能否导入玻璃体和视网膜以及导入的浓度,通过液体闪烁计数器作液闪计数,测得各层组织中同位素(3H)的脉冲数,证实川芎嗪能被直流电导入眼内,其中房水中川芎嗪导入所得脉冲数最高,其次为视网膜。不同的给药方式,对 BEB 通透性的特点以及增加穿透的效果的方法有何不同,目前临床及实验的对比研究较少,仍有待进一步探索^[30]。

3.3 通过配伍冰片促透 冰片^[31]又称龙脑,是小分子萜类物质,分子量 154.25,分为天然冰片和合成冰片两大类,可以内服亦可外用。现代药理学实验表明:冰片具有促进渗透及增加药物跨生理屏障传递的作用,是一种能有效促进药物透过生物屏障的辅助剂。在眼科用药中,冰片常常作为引经药加入各种滴眼液、凝胶,促进药物在眼部组织的吸收。现在对于冰片的 BEB 促透作用的研究较广泛,而其它配伍中药尚未有研究。

3.3.1 冰片自身对 BEB 通透性的影响 对于冰片“引药上行,芳香走窜”的机制,有研究发现冰片能改善血-脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性,促进其他物质透过 BBB 进入中枢神经系统,提高药物的血药浓度和生物利用度^[32,33]。在冰片对 BEB 影响的研究中,杨洪滨等^[18]采用给实验组家兔冰片在不同时间点灌胃,经耳缘静脉注射 EB 的方法,测定房水和玻璃体内 EB 的浓度。结果表明,实验组房水及玻璃体中的 EB 浓度均比对照组要高,差异具有统计学意义。说明冰片可提高家兔 BEB 的通透性,是一种有效促进药物透过 BEB 的穿透促进剂。

3.3.2 冰片促进其它药物透过 BEB 研究表明,冰片联合某些药物可以提高药物在 BEB 内的浓度,在一定程度上提高药效^[34]。Dong 等^[35]分别对实验组健康白兔经耳缘静脉注射中药丹参冻干粉加生理盐水,并在不同时间点进行冰片灌胃,测定房水和玻璃体内丹参的标志成分丹参素(Dhpl)的含量,比较实验组和未用冰片灌胃的对照组房水和玻璃体中的药代动力学参数。结果表明不同时间点房水和玻璃体中丹参素的含量实验组高于对照组,其差异有统计学意义,说明冰片可促进丹参素透过 BEB。

4 结语与展望

BEB 是维持眼内环境稳定的主要生理屏障,但同时 BEB 的存在也限制了内眼疾病治疗药物的应用,综合运用各种手段以提高药物对 BEB 的通透性,是治疗内眼疾病的重要手段。目前,中药对 BEB 通透性及促透作用的研究已日趋活跃,但仍处于实验室阶段,临床研究较少。不同给药方式、途径对 BEB 通透性影响的对比亦缺乏临床及实验研究。而对中药开放 BEB 机制的探讨尚未起步,对分子生物学方面的机制研究几乎是空白,还有待进一步深入研究。这不仅对阐明中药治疗内眼疾病的药效有一定意义,更重要的是利用中药的屏障通透性及促透作用为开发眼靶向给药系统提供一种有利的工具。综上所述,进一步探讨中药 BEB 通透性的机制研究,完善促透手段,使其逐渐成熟并最终应用于临床,以更好地发挥中医药对老年性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、视网膜中央静脉阻塞等内眼疾病的治疗作用,是广大中医眼科工作者未来研究的一个重要方向^[36,37]。

参考文献

- 1 Kompella UB, Kadam RS, Lee VH. Recent advances in ophthalmic drug delivery. *Ther Deliv* 2010;1(3):435-456
- 2 宋昊刚, 崔浩. 血-眼屏障的作用及意义. *航空航天医学* 2005; 16(2):53-54
- 3 李凤鸣. 眼科全书. 北京:人民卫生出版社 1996:257-287
- 4 Duvvuri S, Majumdar S, Mitra AK. Drug delivery to the retina: challenges and opportunities. *Expert Opin Biol Ther* 2003;3(1):45-56
- 5 Cunha-Vaz JG. The blood-ocular barriers: past, present, and future. *Doc Ophthalmol* 1997;93(1-2):140-157
- 6 Forrester JV, Heping Xu. Good news-bad news: the Yin and Yang of immune privilege in the eye. *Front Immunol* 2012;338(3):3-4
- 7 Forrester JV, Dick AD, McMenamin PG(著). 王宜强, 刘廷(译). 眼科基础医学. 第3版. 北京:人民军医出版社 2010:27-30
- 8 Bill A. The blood-aqueous barrier. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105(Pt2):149-155
- 9 Conrad JM, Robinson JR. Aqueous chamber drug distribution Volume measurement in rabbits. *J Pharm Sci* 1977;66(2):219-224
- 10 Quinn RH, Mille SS. Ion transport mechanisms in native human retinal Pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992;33(13):3513-3527
- 11 Tso MO, Shih CY, McLean IW. Is there a blood-brain barrier at the optic-nerve. *Arch Ophthalmol* 1975;93(9):815-825
- 12 崔浩. 眼用中药药代动力学研究. 第三届全球华人眼科学术大会暨中华医学会第十一届全国眼科学术大会论文汇编 2006:68-72
- 13 陈慧慧, 孙付军, 李贵海. 中药药代动力学测定方法的研究概况. *时珍国医国药* 2010;21(1):217-219
- 14 李淑芳, 吴秀君. HPLC法在中药药代动力学中的应用. *实用药物与临床* 2008;11(1):36
- 15 孙晶, 徐俭. 高效液相色谱法测定丹参素在兔眼血液、房水、玻璃体中的浓度研究. *中国伤残医学* 2010;4:51-53
- 16 厉将斌, 李海松, 张壮. 中药药代动力学研究方法评述. *北京中医药大学学报* 2002;25(6):51
- 17 巫军, 李松军. 紫外分光光度法测定银杏叶胶囊总黄酮的含量. *解放军药学报* 2002;18(2):109
- 18 杨洪滨, 李志坚, 于楠楠, 等. 冰片对血眼屏障通透性的影响. *国际眼科杂志* 2008;8(8):1576-1578
- 19 邓新国, 张清炯, 胡世兴, 等. 葛根素经全身用药在兔眼房水和玻璃体中的药代动力学. *眼科学报* 2006;22(4):275-279
- 20 Yu BS, Yan X, Zhen GB, et al. RP-HPLC determination of puerarin in Chinese traditional medicinal preparations containing pueraria. *J Pharm Biomed Anal* 2002;30(3):843-849
- 21 崔浩. 眼科药物有效成分通过屏障能力是奏效的重要因素. 第三届全球华人眼科学术大会暨中华医学会第十一届全国眼科学术大会论文汇编 2006:AB1249
- 22 Kim DH, Jung EA, Sohng IS, et al. Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. *Arch Pharm Res* 1998;21(1):17-23
- 23 贾智艳, 崔浩. 黄芩苷灌胃后在兔眼玻璃体中的药代动力学研究. *黑龙江医学* 2006;30(5):340-341
- 24 李益福, 张美玲, 金茶琴. 长效眼用黄芩药膜的试制. *中草药* 1998;29(4):238
- 25 陈滨, 张惠成, 郑超一, 等. 1%毛果芸香碱脂质体滴眼剂在兔眼房水中的药代动力学. *医学研究通讯* 2005;34(3):24-26
- 26 陆彬. 药物新剂型与新技术. 北京:人民卫生出版社 1998:421
- 27 徐岩, 陈祖基, 宋洁贞, 等. 毛果芸香碱微乳滴眼剂及滴眼液在兔眼房水中的药代动力学研究. *中华眼科杂志* 1999;35(6):446-448
- 28 贺林, 吴苏澄, 侯世祥. 近年来五官科中药制剂研究进展述评. *药学实践杂志* 2001;19(1):11-13
- 29 Myles ME, Neumann DM, Hill JM. Recent progress in ocular drug delivery for posterior segment disease: emphasis on transscleral iontophoresis. *Adv Drug Deliv Rev* 2005;57(14):2063-2079
- 30 Eljarrat-Binstock E, Domb AJ. Iontophoresis: a noninvasive ocular drug delivery. *J Control Release* 2006;110(3):479-489
- 31 王志军, 龚晓莉. 经皮中药离子导入治疗视神经萎缩的临床研究. *甘肃中医学院学报* 2006;1:31-33
- 32 张万涛, 王晋华, 王从德, 等. 同位素标记川芎嗪兔眼导入的实验研究. *中国实用眼科杂志* 1988;6(5):295-297
- 33 张丽琼, 廖敏华, 李明生, 等. 丹参静脉注射后在兔血浆和眼玻璃体中的药代动力学研究. *哈尔滨医科大学学报* 2012;46(5):415-419
- 34 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 北京:化学工业出版社 2005:40, 98-99
- 35 Dong X, Tang X, Gao Q, et al. Study on the auxo-action of borneol assisting the penetration of DDB across BBB. *Chin Pharm* 2002;37(4):275-277
- 36 Wu SR, Cheng G, He YX, et al. Studies on the effects of borneol on the distribution of rifampicin in mice. *Chin Pharm* 2004;39(4):288-291
- 37 李志坚, 崔浩, 刘学琴, 等. 冰片促丹参素到达兔眼内能力的实验研究. 第九届全国中西医结合眼科学术交流会暨第八届东北亚国际眼科学术会 2010:89