

· 研究报告 ·

## 具有 UVA、UVB 双重防护效果的防晒唇膏的研究

陈晓<sup>1,2</sup>, 谌文元<sup>1,2</sup>, 麻培培<sup>1,2</sup>, 邱海莹<sup>2</sup>, 杜丽娜<sup>1,2</sup> (山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355; 2. 军事科学院辐射医学研究所抗辐射药物研究室, 北京 100850)

**[摘要]** 目的 针对大多数唇膏对全波长紫外线照射无防护作用的现状, 研制一种兼具 UVA 和 UVB 防护功能的防晒唇膏。方法 以黏稠度和耐热性为评价指标, 采用正交实验, 优化处方中蜂蜡、蓖麻油、液体石蜡的最佳配比。评价最优处方的涂展性、稳定性及防紫外线效果。结果 蜂蜡: 蓖麻油: 液体石蜡为 8:5:4 (w/w/w) 时为最优处方, 黏稠度较大, 易于涂展、稳定性好, 对 UVA、UVB 波段紫外线防护效果好。结论 该防晒唇膏制备简便、成本低、质量稳定, 有望成为一种新型的全效防护防晒唇膏。

**[关键词]** 防晒; UVA; UVB; 唇膏

**[中图分类号]** TQ658.24

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0277-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.019

## Research on sunscreen lipstick to protect UVA and UVB

CHEN Xiao<sup>1,2</sup>, CHEN Wenyuan<sup>1,2</sup>, MA Peipei<sup>1,2</sup>, QIU Haiying<sup>2</sup>, DU Lina<sup>1,2</sup> (1. Department of Pharmacy, Shandong University of Chinese Traditional Medicine, Jinan 250355, China; 2. Department of Pharmaceutical Sciences, Beijing Institute of Radiation Medicine, Academy of Military Science, Beijing 100850, China)

**[Abstract]** **Objective** To prepare the sunscreen lipstick in order to prevent UVA and UVB. **Methods** The ratio of bees-wax, castor oil and liquid paraffin were optimized with the orthogonal test based on viscosity and heat resistance. The spreadable ability, stability and the anti-ultraviolet effect of the optimized lipstick were investigated. **Results** The best ratio of bees-wax, castor oil and liquid paraffin was 8:5:4 (w/w/w). The viscosity of the sunscreen lipstick was appropriate, easy to spread and stable, which was demonstrated the good prevention effect from UVA and UVB. **Conclusion** The advantages of the prepared sunscreen lipstick included simple preparation, low cost and stable quality. It could be a new type of sunscreen lipstick protecting from UVA and UVB.

**[Key words]** sunscreen; ultraviolet A (UVA); ultraviolet B (UVB); ointment

阳光中的紫外线根据波长可分为短波紫外线 UVC (200~280 nm)、中波紫外线 UVB (280~320 nm)、长波紫外线 UVA (320~400 nm)。其中, UVC 由于臭氧层的吸收, 几乎达不到地面。UVB 对皮肤可产生强烈光损伤, 长久照射会使皮肤产生红肿、红斑等, 被称作紫外线的晒伤(红)段<sup>[1]</sup>。UVA 对人体皮肤的穿透力比 UVB 强, 可到达皮肤真皮深处, 损伤细胞 DNA, 并损害弹性纤维、胶原纤维等, 产生皮肤松弛、老化, 甚至引起皮肤癌<sup>[2,3]</sup>。近年来, 人们对皮肤的防晒意识逐渐提高, 但对唇部的防晒意识并不强。

唇黏膜作为全身唯一的长期暴露在外的无角质

层黏膜, 相比皮肤更容易受到损伤, 抵御外界环境变化的能力更弱, 受到不良刺激后的损伤更明显, 如可引起唇炎<sup>[4]</sup>, 表现为唇裂、唇部干燥、脱皮、红肿等症状。而紫外线是可对唇部造成损伤的一类重要因素。目前, 市售唇膏多以滋润功效为主, 极少数可防护 UVB, 对 UVA 几乎无防护作用。

按作用机制不同, 防晒剂可分为化学吸收剂和物理性屏蔽剂。化学性吸收剂又称为紫外线吸收剂, 大多含有结合羰基的芳香环结构, 能吸收高能紫外线并以低能射线的方式释放能量, 从而阻止紫外线损伤皮肤<sup>[5]</sup>。甲氧基肉桂酸辛酯(octylmethoxycinnamate, OMC)是一种桂皮酸酯类紫外线吸收剂, 主要防护 UVB<sup>[6]</sup>。丁基甲氧基二苯酰甲烷(4-tert-butyl-4-methoxy-dibenzoylmethane, TBMD)是一种二苯甲酰甲烷类化学性吸收剂, 主要防护 UVA<sup>[7]</sup>。化妆品安全技术规范(2015年版)中规定: 两者在防晒制剂中的限量分别为 10% 和 5%。

**[作者简介]** 陈晓, 硕士研究生, 研究方向: 新型经皮给药系统, Tel: (010)66930216, Email: chenxiao669@163.com

**[通讯作者]** 杜丽娜, 博士, 副研究员, 研究方向: 经皮肤、黏膜给药系统, Tel: (010)66930216, Email: dulina@188.com

软膏剂(ointment)是指药物与油脂性或水溶性基质混合制成的均匀的半固体外用制剂<sup>[8]</sup>。因药物在基质中分散状态不同,有溶液型和混悬型软膏剂两种。唇膏可认为是软膏的一种,可参照软膏剂相关指标进行评价。

本研究以 OMC 作为防 UVB 成分, TBMD 作为防 UVA 成分,以蓖麻油、液体石蜡等作为基质,甘油作为滋润成分,研究一种双重防护 UVA、UVB 兼具滋润效果的防晒润唇膏。

## 1 药品、试剂与仪器

### 1.1 药品与试剂

甲氧基肉桂酸辛酯(OMC, Adamas Reagent Co., Ltd., 批号:P1036152);丁基甲氧基二苯酰甲烷(TBMD, 梯希爱化成工业发展有限公司, 批号:B3382);羊毛脂(Aladdin Industrial Corporation, 批号:C1625101);单硬脂酸甘油酯(国药集团化学试剂有限公司, 批号:20150313);白凡士林(南昌白云药业有限公司, 批号:20170104);蜂蜡(Aladdin Industrial Corporation, 批号:H1601006);蓖麻油(北京市兴津化工厂, 批号:20010927);液体石蜡(国药集团化学试剂有限公司, 批号:20150123);橄榄油(广州屈臣氏个人用品商店有限公司, 批号:20151013);薄荷脑(山东西唐生物科技有限公司, 批号:20100826);甘油(上海百雀羚日用化学有限公司, 批号:1K06M02);麝香草酚(Aladdin Industrial Corporation, 批号:L1630013);曼秀雷敦防晒唇膏(曼秀雷敦药业有限公司, 批号:6AC613)。

### 1.2 仪器

紫外分光光度计(TU-1901, 北京普析通用仪器有限公司);十万分之一电子天平(New classic, MS METTLER TOLEDO);锥入度测定仪(ZHR-2, 天大天发科技有限公司);电热恒温水浴锅(DK-98, 天津市泰斯特仪器有限公司);电热鼓风干燥箱(DHG-9140A, 上海一恒科学仪器有限公司);低速台式离心机(TDL-4, 上海安亭科学仪器有限公司);冰箱(BCD-209, 西门子);澄明度检测仪(YB-2, 天津药典标准仪器厂)。

## 2 方法与结果

### 2.1 唇膏处方及制备工艺

按处方量称取 OMC、TBMD、单硬脂酸甘油酯、蜂蜡、凡士林、羊毛脂、蓖麻油、液体石蜡等各成分于烧杯中,75℃水浴加热至熔化,搅拌均匀,灌入提前预热至75℃的空唇膏壳中,冷却至室温,即得。

### 2.2 锥入度测定

唇膏可认为是一种软膏,可参照软膏剂的评价标准。参考《中华人民共和国药典》(四部,2015年版)锥入度测定法(0983),调试锥入度测定仪,设置参数,使锥尖恰好落入中心位置。取足够量样品,装满Ⅲ号锥体的样品杯,刮平表面,将样品杯置于锥入度仪的底座上,调节位置使其尖端与样品表面刚好接触。打开仪器测试界面,点击启动,仪器自动释放锥体,即时测出锥体5s内所刺入深度。为保证不同锥体测定结果的可比性,实际测定时应将Ⅱ、Ⅲ号锥体的测定值依据以下公式换算成Ⅰ号锥体推测值: $p=3.75s+24$ 。

其中, $p$ 为Ⅰ号锥体推测值; $s$ 为Ⅱ、Ⅲ号锥体的测定值。

### 2.3 耐热性评价

将待测样品脱去唇膏壳,全部旋出,垂直放入电热鼓风干燥箱内,预先调至(45±1)℃放置12h,观察膏体是否出现弯曲、软化现象,并评分(表1)。

表1 耐热性评分标准

现象	评分
0.5 h 内膏体熔化	1
1 h 内断裂	2
3 h 内断裂	3
12 h 内断裂	4
12 h 内弯曲	5
12 h 内轻微渗油	6~8(根据实际情况)

### 2.4 处方优化

#### 2.4.1 正交试验

根据预试验结果,采用正交试验 $L_9(3^4)$ 表优选唇膏的最佳处方,以蜂蜡、液体石蜡、蓖麻油用量为考察因素(表2),以唇膏稠度和耐热性为评价指标,筛选基质的最佳配比。

表2 正交设计因素、水平表

水平	A 因素 (蜂蜡, m/g)	B 因素 (蓖麻油, m/g)	C 因素 (液体石蜡, m/g)
1	1.2	0.75	1.2
2	1.8	1.50	1.8
3	2.4	2.25	2.4

#### 2.4.2 结果分析

由极差分析结果(表3、表4)可以看出,影响唇膏稠度及耐热性的因素顺序均为:蜂蜡>液体石蜡>蓖麻油。考虑到唇膏的成型性、耐热性、涂展

性、稳定性等因素,应选择稠度较大、耐热性好的处方,因此优选出唇膏最佳处方为  $A_3B_2C_1$ ,即蜂蜡 2.4 g、蓖麻油 1.5 g、液体石蜡 1.2 g。

表3 唇膏锥入度正交试验分析表

实验号	因素			锥入度 (1/0.1 mm)
	蜂蜡 (A)	蓖麻油 (B)	液体石蜡 (C)	
1	1	1	1	126.5
2	1	2	2	162.8
3	1	3	3	177.8
4	2	1	2	130.3
5	2	2	3	105.3
6	2	3	1	107.8
7	3	1	3	90.3
8	3	2	1	74.0
9	3	3	2	87.8
$K_1$	155.7	115.7	102.8	106.5
$K_2$	114.5	114.0	127.0	120.3
$K_3$	84.0	124.5	124.5	127.4
$R$	71.7	10.5	24.2	20.9

表4 唇膏耐热性正交试验分析表

实验号	因素			耐热性 评分
	蜂蜡 (A)	蓖麻油 (B)	液体石蜡 (C)	
1	1	1	1	2
2	1	2	2	1
3	1	3	3	1
4	2	1	2	4
5	2	2	3	3
6	2	3	1	6
7	3	1	3	7
8	3	2	1	8
9	3	3	2	5
$K_1$	1.33	4.33	5.33	3.33
$K_2$	4.33	4.00	3.33	4.67
$K_3$	6.67	4.00	3.67	4.33
$R$	5.34	0.33	2.00	1.34

### 2.4.3 防晒成分的优化

依据化妆品安全技术规范(2015年版)中化妆品准用防晒剂的限量要求,按 OMC 及 TBMD 最大允许浓度分别为 10% 与 5% ( $w/w$ ),对防晒成分的比例进行优化。分别称取 0.15、0.30、0.45 g OMC 及 0.05、0.15、0.25 g TBMD,用适量无水乙醇溶解,配制成终浓度分别为 3%、6%、9% OMC 及 1%、3%、5% TBMD。将 3%、6%、9% OMC 分别与 1%、3%、5% TBMD 等质量混合,稀释后,在 200~800 nm 波长范围内进行光谱扫描(图 1)。

根据国际标准(AS/NZS 2604 1997)规定,吸收

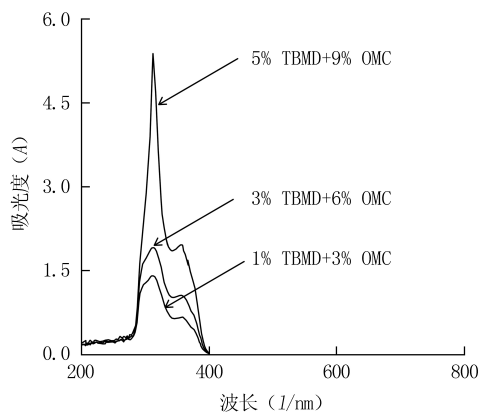


图1 唇膏防晒成分的紫外吸收图谱

度 $>1$ ,即认为对紫外线吸收(UVA)有防护作用<sup>[6]</sup>。不同 TBMD、OMC 混合物在 280~400 nm 波长范围内的紫外吸收呈浓度依赖性,浓度越高,紫外吸收越大。综合考虑效果及成本,最终确定防晒成分的加入量为 3% TBMD、6% OMC ( $w/w$ )。

### 2.5 最优处方稳定性考察

按最优处方工艺制备的防晒唇膏其外观为淡黄色均匀膏体。笔者通过耐热、耐寒、离心和光照实验考察其稳定性。

#### 2.5.1 耐热实验

取待测防晒唇膏脱去唇膏壳,全部旋出,垂直放入电热鼓风干燥箱内,预先调至(45±1)℃放置 12 h,期间观察外形改变。结果膏体无弯曲、软化现象。

#### 2.5.2 耐寒实验

取待测防晒唇膏脱去唇膏壳,全部旋出,垂直放入冰箱内(-20℃)放置 24 h,恢复室温后,将样品涂于手背,涂展性依然很好,不影响使用。

#### 2.5.3 离心实验

取待测防晒唇膏脱去唇膏壳,全部旋出,放入离心管内,400×g 离心 15 min,膏体无分层、变形现象。

#### 2.5.4 光照实验

取待测防晒唇膏脱去唇膏壳,全部旋出,置于无色透明的玻璃培养皿中,放置于光强度为4 500 lx 的光照条件下,分别于 1、3、5 d 观察其颜色变化情况,并在 280~400 nm 波长范围内进行光谱扫描,测定其紫外吸收情况。

防晒唇膏经强光照后,颜色无明显变化,且在 1、3、5 d 的紫外吸收情况相差不大(图 2),说明防晒唇膏在 4 500 lx 的光照条件下放置 5 d 稳定。

### 2.6 体外防晒效果评价

根据澳大利亚和新西兰防晒霜国家标准<sup>[9]</sup>,采

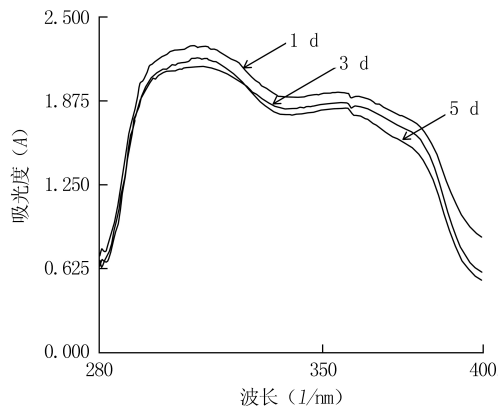


图2 不同光照时间对防晒唇膏紫外吸收的影响

用紫外分光光度计测定样品吸光度值(A)评价样品的防晒效果。采用模拟上妆的方法<sup>[10]</sup>,精密称定防晒唇膏 30 mg,均匀涂抹于石英比色皿的透光面上,使成浓度 3 mg/cm<sup>2</sup>,在 200~800 nm 波长范围内进行扫描。吸光度值(A)越大,防晒效果越好。自制防晒唇膏在 280~400 nm 范围内,吸光度值均在 1.5 以上(图 3),与阳性对照曼秀雷敦防晒唇膏相比,对 UVB、UVA 的防护效果更好。

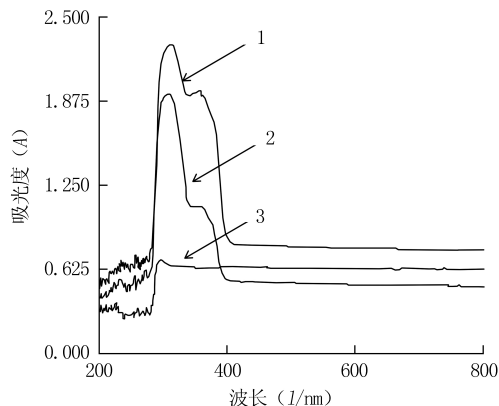


图3 浓度 3 mg/cm<sup>2</sup> 防晒唇膏的紫外吸收图谱

1.本品;2.曼秀雷敦唇膏;3.空白唇膏

### 3 讨论

唇黏膜无角质层,相比皮肤更容易受到损伤,甚至会引起唇炎等<sup>[11]</sup>。目前,市售唇膏多以滋润功效为主,少数产品能防护 UVB,对 UVA 几乎无防护作用。本研究研制了一种具有 UVA、UVB 双重防护功效的防晒唇膏,其对 UVB、UVA 的防护功效均明显优于曼秀雷敦防晒唇膏,且该防晒唇膏的 UVA、UVB 防护作用相差无几,在 280~400 nm 范围内 A 值均在 1.5 以上,能全效防护 UVA/UVB。

该防晒唇膏以液体石蜡、蓖麻油为溶剂及增黏剂,将防晒成分、蜡、油脂及添加剂糅合在一起,形成

具有防晒作用的润唇膏。OMC 是良好的 UVB 吸收剂,能有效防止 280~310 nm 的紫外线,且吸收率高,对皮肤无刺激,安全性好。TBMD 是安全、有效的 UVA 吸收剂,可有效防护 UVA<sup>[12]</sup>。本研究联合使用 OMC 与 TBMD 两种紫外线吸收剂,提高了唇膏的防晒效果。将蜂蜡作为基质,能提高膏体的熔点,也是较好的脱模剂<sup>[13]</sup>。凡士林、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂、甘油、橄榄油等有滋养、润肤之功效。薄荷脑以其清香之气除臭,且有清凉感,舒缓止痒。麝香草酚、维生素 E 分别作为防腐剂及抗氧化剂,能使膏体长时间发挥功效。经过正交试验优化得到的防晒唇膏,其黏稠度、涂展性、耐热性等均较适宜,稳定性较好,有望成为一种新型的全效防护防晒唇膏。未来还需进一步开展防晒系数(SPF)值测定、安全性评价等。

### 【参考文献】

- [1] Vilela FM, Oliveira FM, Vicentini FT, et al. Commercial sunscreen formulations: UVB irradiation stability and effect on UVB irradiation-induced skin oxidative stress and inflammation[J]. J Photochem Photobiol B: Biol, 2016, 163: 413-420.
- [2] 王刘祥, UVA 辐射对人皮肤成纤维细胞的过氧化损伤及 EGCG 的保护作用[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
- [3] 瞿欣, 赵小敏, 陈志华, 等. 防晒剂光稳定性和防晒增效作用的机理研究[J]. 日用化学品科学, 2014, 37(12): 23-28.
- [4] 王晓娟, 顾宜, 王荣, 等. 一种具有修复功能的防晒唇膏及其制备方法;CN101669889[P]. 2010.
- [5] Rai R, Srinivas CR. Photoprotection[J]. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2007, 73(2): 73-79.
- [6] Mota Ade C, de Freitas ZM, Ricci Junior E, et al. In vivo and in vitro evaluation of octyl methoxycinnamate liposomes [J]. Int J Nanomed, 2013, 8: 4689-4701.
- [7] 郑洁. 防晒剂的性能及质量评价[J]. 日用化学品科学, 2010, 33(8): 18-21.
- [8] Sulaiman A, Wan X, Fan J, et al. Analysis on curative effects and safety of 2% liranafate ointment in treating tinea pedis and tinea corporis & cruris [J]. Pak J Pharm Sci, 2017, 30(3): 1103-1106.
- [9] 王伟新, 王玉梅, 平安, 等. 海上训练防晒霜的研制与效果评价[J]. 解放军药学学报, 2004, 20(1): 40-42.
- [10] 杜小豪, 徐卫, 杜雪. 防晒化妆品 UVA 区效果评价方法的研究[J]. 日用化学工业, 2002, 32(1): 68-71.
- [11] Arora P, Ahuja A. Granulomatous cheilitis with gingival enlargement[J]. Indian J Med Res, 2016, 144(6): 946-947.
- [12] Kawakami CM, Máximo LN, Fontanezi BB, et al. Diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate (DHHB) as additive to the UV filter avobenzene in cosmetic sunscreen formulations - evaluation of the photochemical behavior and photostabilizing effect [J]. Eur J Pharm Sci, 2017, 99: 299-309.

[13] Kasparaviciene G, Savickas A, Kalveniene Z, et al. Evaluation of beeswax influence on physical properties of lipstick using instrumental and sensory methods [J]. eCAM, 2016,

2016;3816460.

[收稿日期] 2017-07-09 [修回日期] 2018-01-19

[本文编辑] 陈盛新

(上接第264页)

本研究纳入文献的发表偏倚风险很低,具有较好的同质性。

### 3 讨论

目前AD仍是一种不可逆转的老年性痴呆疾病,其病程长、致死率高且治疗难度大,常用的药物只能延缓病程,提高患者的生活质量。本研究采用系统评价的方法对多奈哌齐联合美金刚与单用多奈哌齐治疗AD的有效性和安全性进行研究,主要从以下5个方面进行疗效的对比分析:MMSE、ADL、ADAS-Cog、NPI、BEHAVE-AD。

本次研究的结果显示,在AD的疗效方面,研究组在MMSE、NPI、BEHAVE-AD方面优于对照组,而在ADL、ADAS-Cog方面与对照组无显著差异。研究组的治疗效果优于对照组的原因可能是:多奈哌齐是一种可逆性的ACEI类抑制剂,美金刚为NMDA受体拮抗药,两者联合用于AD患者时有一定的协同作用。美金刚可增加多奈哌齐对胆碱神经递质的影响,使海马和大脑皮质增加乙酰胆碱的释放,从而改善患者的认知能力,显著提高疗效。同时联合用药组可提高患者的生活能力、改善其精神状态。

总体而言,多奈哌齐联合美金刚在改善患者的精神和认知状况等方面存在明显优势,值得推广。在实际的临床应用中,应根据不同患者的不同情况来考虑联合用药还是单药治疗。所纳入的18篇研究均为RCT,各研究的方法学质量评价较好,偏倚风险也较低,且有详细的病例分配和评分结果描述。同时各研究对5个量表的评价结果相对一致,使得本研究结果具有较高的可靠性。今后需进一步开展多中心、大样本、方法学质量更高的RCT研究,以增加样本量,降低异质性,使研究结果更具可靠性。

### 【参考文献】

[1] Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2008, 23(5): 537-545.  
[2] 王戈. 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病精神行为障碍的Meta分析[D]. 青岛:山东大学, 2016.

[3] 张晓燕. 探讨乙酰胆碱酶抑制剂类药物联合盐酸美金刚治疗老年痴呆(AD)患者的临床疗效[J]. 中国医药指南, 2015, 13(11):92-93.  
[4] 张申. 联用盐酸多奈哌齐和盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2016(12):178-179.  
[5] 张大为. 胆碱酯酶抑制剂三联疗法用于血管性痴呆治疗的回顾性分析[J]. 社区医学杂志, 2016, 14(13):50-51.  
[6] 岳莉莉, 左文秀, 汪辉耀, 等. 盐酸多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知及生活能力改善的研究[J]. 疑难病杂志, 2015, 14(10):1020-1022.  
[7] 俞厚明, 俞一超, 张小平. 小剂量多奈哌齐与美金刚合用治疗阿尔茨海默病的有效性及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17):4848-4850.  
[8] 魏炯. 多奈哌齐联合美金刚对阿尔茨海默病患者认知功能与行为能力的作用及安全性[J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(3):461-463.  
[9] 王雪. 多奈哌齐联合盐酸美金刚治疗阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(14):138-139.  
[10] 谭红. 美金刚与多奈哌齐联合应用治疗高龄阿尔茨海默病52例临床疗效分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(5):105-106.  
[11] 孙红生, 任邵新, 丛向阳. 盐酸多奈哌齐联合盐酸美金刚对改善阿尔茨海默病认知功能和行为的作用[J]. 中国基层医药, 2015(10):1534-1539.  
[12] 邵红艳. 盐酸美金刚对老年痴呆患者认知功能及行为异常的效果分析[J]. 中国药业, 2015, 24(10):49-51.  
[13] 彭乐, 陈发秀. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国老年保健医学, 2015, 13(2):75-77.  
[14] 糜屈. 盐酸美金刚联合多奈哌齐治疗中、重度阿尔茨海默病的临床研究[J]. 中国现代医生, 2014, 52(18):42-44.  
[15] 李瑞. 多奈哌齐联合美金刚治疗中重度老年阿尔茨海默病的临床疗效[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15):115-116.  
[16] 李晴, 秦琴保, 于小琪. 多奈哌齐联合美金刚治疗40例阿尔茨海默病高龄患者的临床效果观察[J]. 现代医院, 2016, 16(6):812-814.  
[17] 焦迎宾. 盐酸多奈哌齐与盐酸美金刚联合治疗阿尔茨海默病患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学, 2016(12):73-74.  
[18] 蒋志宏, 蔡鸣, 谷新医, 等. 美金刚联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病疗效研究[J]. 中国药业, 2016, 25(14):55-58.  
[19] 霍江涛, 张小乔, 严洁. 美金刚联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的效果观察[J]. 中国综合临床, 2015, 31(11):969-971.  
[20] 冯荣芳, 王建华, 吕佩源, 等. 小剂量多奈哌齐联合美金刚治疗老年性痴呆的疗效及安全性[J]. 脑与神经疾病杂志, 2010, 18(6):425-428.

[收稿日期] 2017-07-27 [修回日期] 2018-02-10

[本文编辑] 李睿旻