

苯酞类化合物的结构分类与生物活性[△]

张文环^{1*},钱瀚¹,沈彤^{1,2#}(1.兰州交通大学化学与生物工程学院,兰州 730070;2.兰州世创生物科技有限公司,兰州 730070)

中图分类号 R931.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3579-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.32

摘要 目的:为苯酞类化合物的进一步研究提供参考。方法:以“苯酞”“生物活性”“共生菌”“分离提取”“血栓”“Phthalide”“Biological activity”“Isolation and extraction”“Thrombus”等为关键词,组合查询2000—2016年在PubMed、Web of Science、Wiley、中国知网、谷歌学术等数据库中的相关文献,从结构分类、生物活性两方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献209篇,其中有效文献45篇。根据苯酞类化合物C—3和苯环上的取代基不同,将其分为C—3未被取代型苯酞、C—3取代型苯酞、二聚型苯酞、天然类苯酞4种类型。苯酞类化合物具有抑菌、抗肿瘤、抗病毒、杀虫、解热、镇痛及抗炎等生物活性,在保肝、护肾、平喘、降压、改善免疫系统等方面疗效显著。尤其是已应用于临床的几种苯酞类化合物,如那可汀、黄连碱、丁苯酞等,在治疗血栓、脑血管疾病等方面发挥着重要作用。今后还需分离提取出混合物总苯酞中起重要作用的单体苯酞类化合物,进一步研究单体苯酞类化合物的作用机制。

关键词 苯酞;化学结构;生物活性

苯酞也称作邻羟甲基苯甲酸内酯,结构特征为 γ -内酯(A环)与苯(B环)的双环融合,是 γ -羟基羧酸失去1分子水而形成的内酯。苯酞类化合物不稳定,易受光照、温度等因素的影响而发生变化和相互转化,故造成该类化合物结构多样。已发现的新型苯酞类化合物主要来自植物伞形科的藁本属和当归属,还有少部分从芹菜属中分离得到,真菌、细菌等微生物的次生代谢产物中也含有苯酞类化合物。已发现的苯酞类化合物具有多种生物活性^[1-9]。笔者以“苯酞”“生物活性”“共生菌”“分离提取”“血栓”“Phthalide”“Biological activity”“Isolation and extraction”“Thrombus”等为关键词,组合查询2000—2016年在PubMed、Web of Science、Wiley、中国知网、谷歌学术等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献209篇,其中有效文献45篇。现从结构分类、生物活性两方面进行综述,以期为其进一步研究提供参考。

1 苯酞类化合物的结构分类

根据苯酞类化合物C—3和苯环上的取代基不同,将其分为C—3未被取代型苯酞、C—3取代型苯酞、二聚型苯酞、天然类苯酞4种类型。

1.1 C—3未被取代型苯酞

该类化合物的主要特征是所有取代基都在母体苯环上,C—3上没有取代基。已分离得到的C—3未被取代型的苯酞化合物主要有黑种草酞苷、Araneophthalide

△ 基金项目:甘肃省科技重大专项计划项目(No.1302NK-DA021);兰州市人才创新创业科技计划项目(No.2014-RC-65);兰州市科技计划项目(No.2013-4-77)

* 硕士研究生。研究方向:天然产物分离、提取及活性鉴定。电话:0931-4956207。E-mail:545907465@qq.com

通信作者:教授,博士生导师,博士。研究方向:天然产物化学及有机化学合成的研究与开发。电话:0931-4956207。E-mail:s-tong28@163.com

和Phthalidochromene^[10]、Austalide M、Austalide N和Austalide O^[11]、Taiwanin C和Daurinol^[12]、Excelsione^[13]、Phomorarchin A和Kampanol A^[14]。

1.2 C—3取代型苯酞

大多数的天然苯酞类化合物都属于C—3取代型苯酞。根据C—3上取代基性质的不同,将C—3取代型苯酞分为非生物碱型苯酞和生物碱型苯酞。

1.2.1 非生物碱型苯酞 非生物碱型苯酞在自然界中含量丰富,是苯酞类化合物中重要的类型,主要有3E-丁酰内酯-4,5,6,7-四氢-6R,7S-二羟基苯酞、Cytosporone E^[15]、Alcyopterosin E^[16]、Isoochracinic acid和Paecilolin A^[17]、Rubiginone H^[18]、Acremonide^[19]、Asperlide^[20]。除此之外,已分离得到的非生物碱型苯酞类化合物还有Pedicelloside、Pediglucoside、Pedirutinoside、蛇床内酯、新蛇床内酯、川芎酰内酯、瑟丹内酯、洋川芎内酯A、洋川芎内酯G、洋川芎内酯H、洋川芎内酯I、洋川芎内酯J、洋川芎内酯M、洋川芎内酯Q、洋川芎内酯R、洋川芎内酯S、梓内酯酮、藁本内酯等。

1.2.2 生物碱型苯酞 此苯酞类化合物以含有异喹啉根或氮原子侧链为显著特点,主要有Microcarpine^[21]、那可汀、Penicidone A和Penicidone B^[22]、Furanoclausamine A^[23]、Claulansine D^[24]。除此之外,已分离得到的生物碱型苯酞类化合物还有Aobamidine、Narlumicine、Narlumidine、石斛宁碱、荷包牡丹碱等。

1.3 二聚型苯酞

该类型苯酞类化合物被看作是C—3亚烷基型苯酞类化合物环化加成的产物或者狄尔斯-阿尔德反应的产物,主要有Tokinolide B、Sinaspirolide和Ansaspirolide^[25]。其中,Sinaspirolide是藁本内酯的二聚衍生物,Ansaspirolide是3-丁烯基酞内酯的二聚衍生物。除此之

外,已分离得到的二聚型苯酞类化合物还有 Angelicoline、Z-6,6',7,3a'-diligustilide、Angeolide、Z-3,3',8,8'-diligustilide、Z-6,8',7,3'-diligustilide、Tokinolide B、欧当归内酯A、新当归内酯、川芎萘呋内酯、川芎内酯O、川芎内酯P等。

1.4 天然类苯酞

此类型苯酞类化合物的结构与天然苯酞类化合物的结构类似。已分离得到的天然类苯酞化合物有 Virgatolide A、Virgatolide B、Paecilomycin C、Paecilomycin D、Quercusnins A、Quercusnins B等。

另外,通过化学修饰合成的苯酞类化合物能显著提高某些药理活性^[26-27]。已合成的苯酞类化合物有 Celephthalide A、Cytosporone P、Cytosporone Q、(+)-concentricolide、(-)-concentricolide、Fuscinarin、Basidifferquinoine B、吊灯花素、红葱酚等。

2 苯酞类化合物的生物活性研究

苯酞异喹啉类生物碱具有显著的生物活性,研究发现其结构中存在1个内酯环单元,这是使这类化合物具有生物活性的原因。在合成霉酚酸时,发现缺少内酯环单元的该类化合物对癌细胞的细胞毒活性要比正常化合物小得多。丁苯酞属C—3取代型苯酞化合物,是我国自主研究和开发的第3个新化学实体药,其生物活性已被深入研究。焦松等^[28]研究发现,丁苯酞对老年蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛疗效较好,能显著降低患者血清白细胞介素6、C反应蛋白、神经元特异性烯醇化酶水平。王鹏等^[29]研究发现,丁苯酞可通过减轻脑缺血引起的磷酸化肌球蛋白轻链表达上调而减轻脑水肿,进而缩小脑梗死体积,从而发挥神经保护作用。张晓红等^[30]研究发现,丁苯酞联合高压氧能提高血管性痴呆患者认知功能和生活能力,其作用机制可能与降低氧自由基、炎症因子水平,进而保护脑组织细胞功能有关。李琦等^[31]研究发现,丁苯酞联合血栓通治疗缺血性脑卒中对患者神经功能的恢复效果比单用血栓通或丁苯酞效果更佳。王新等^[32]研究发现,与采用常规治疗、单用丁苯酞治疗比较,丁苯酞联用尤瑞克林注射液能更有效地改善大面积脑梗死患者急性期的神经功能缺失,安全性较好。陆守荣等^[33]研究发现,与单用多奈哌齐比较,多奈哌齐联合丁苯酞治疗阿尔茨海默病的近期疗效更好,可有效地减缓患者认知功能和总体功能的衰退进程。胡君茹等^[34]报道,阿司匹林联合氯吡格雷具有协同抗血小板作用,可显著降低心脑血管事件的发生率和病死率。何兴兵^[35]报道,与阿司匹林联合氯吡格雷治疗比较,丁苯酞联合阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗可更有效优化进展性脑梗死患者的血小板及凝血功能,促进大脑中动脉血流恢复并发挥积极的神经功能保护作用。

2.1 抑菌活性

许多苯酞类化合物具有较好的抗菌活性。从真菌的次级代谢产物中分离得到的苯酞类化合物 Isoochra-

cinic acid对细菌的抑制效果很明显,是一种理想的抑菌添加剂。Rukachaisirikul V等^[19]从红树林叶的甲醇提取物中发现了对白色念珠菌、新型隐球菌均具有明显抑制作用的Acremonide苯酞类化合物。Liu J等^[17]从真菌宛氏拟青霉菌的次级代谢产物中分离得到苯酞类化合物 Paecilocin A,其对金黄色葡萄球菌和副溶血性弧菌均具有显著的抑制作用。

2.2 抗肿瘤活性

Lin G等^[2]的研究表明,某些苯酞类化合物显示出一定的细胞毒作用。苯酞类化合物 Vermistatin可有效地抑制血癌细胞P338和肿瘤细胞EAC的增殖。Zhou Y等^[11]从植物 *Tethya aurantium* 中分离得到了苯酞类化合物 Austalide M、Austalide N 和 Austalide O,这3个化合物对L5178Y细胞均有抑制作用;从植物 *Acanthopanax chisanensis* 的根部分离得到苯酞类化合物 Taiwanin C,其可通过前列腺素E₂途径抑制对细胞的增殖。刘露丝等^[36]研究发现,当归中的总苯酞提取物对抑制人结肠癌 HT-29 细胞存活表现出优于苯酞单体化合物的活性,究其原因,可能是各成分之间协同作用的结果。

2.3 解热、镇痛及抗炎作用

谢文利等^[37]研究发现,藁本内酯具有平喘和解痉作用,可治疗气管炎,同时对中枢神经系统有较强的镇痛作用。León A等^[38]从植物 *Ligusticum porteri* 和川芎的甲醇提取物中分离得到苯酞类化合物Z-藁本内酯,其对白细胞介素抑制效果非常明显,并发现其存在剂量与时间的依赖关系;还从植物 *Ligusticum porteri* 的根部分离得到苯酞类化合物 Tokinolide B,其具有显著的镇痛、解痉作用;从印度白芷和欧当归中分离得到苯酞类化合物Z-丁烯基酞内酯,其具有显著的抗炎活性。

2.4 抗病毒作用

Lin G等^[2]的研究表明,某些苯酞类化合物具有一定的抗病毒作用。Qin XD等^[39]从植物 *Daldinia concentrica* 中分离得到的苯酞类化合物(+)-concentricolide 和(-)-concentricolide 对人类免疫缺陷病毒的增殖均具有较好的抑制作用。李慧梁^[40]研究发现,植物岩黄连的活性化学成分具有肝保护和抗乙肝病毒活性。吴颖瑞等^[41]从植物岩黄连中分离得到的苯酞类化合物紫罂粟次碱对乙肝病毒具有较好的抑制作用。

2.5 杀虫作用

万传星^[42]的研究表明,许多苯酞类化合物都有一定程度的杀虫作用。Chae SH等^[43]从日本川芎中分离得到的苯酞类化合物(S)-3-丁基苯酞具有较高的杀虫活性。Shojaei ZA、Askari-Khorasgani O等^[44-45]从野芹菜中分离得到的E-丁烯基酞内酯也具有良好的杀虫活性。

2.6 其他生物活性

除上述药理活性外,苯酞类化合物还有保肝、护肾、平喘、降压、改善免疫系统等多种功效^[36]。

3 结语

综上所述,苯酞类化合物具有抑菌、抗肿瘤、抗病毒、杀虫、解热、镇痛及抗炎等生物活性,在保肝、护肾、平喘、降压、改善免疫系统等方面疗效显著。尤其是已应用于临床的几种苯酞类化合物,如那可汀、黄连碱、丁苯酞等,在治疗血栓、脑血管疾病等方面发挥着重要作用。今后还需分离提取出混合物总苯酞中起重要作用的单体苯酞类化合物,进一步研究单体苯酞类化合物的作用机制。

参考文献

- [1] Kohn LK, Pavam CH, Veronese D, et al. Antiproliferative effect of Baylis- Hillman adducts and a new phthalide derivative on human tumor cell lines[J]. *Eur J Med Chem*, 2006, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.03.006.
- [2] Lin G, Chan SK, Chung HS, et al. Chemistry and biological activities of naturally occurring phthalides[J]. *Nat Prod Chem*, 2005, 32(1):611-669.
- [3] Beck JJ, Chou SC. The structural diversity of phthalides from the Apiaceae[J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(2):891-900.
- [4] 张霞萍,俞海泓,严玉宁,等.丁苯酞治疗中晚期帕金森病的疗效观察[J].上海医药,2011,32(6):274-276.
- [5] 宋书辉,于冰,徐旭,等.当归总苯酞对大鼠脑缺血再灌注损伤的改善作用[J].中国药理学与毒理学杂志,2013,27(1):38-42.
- [6] 宋书辉,徐旭,于冰,等.当归总苯酞活血化瘀作用的实验研究[J].中草药,2012,43(5):952-956.
- [7] 张玲,刘友平,李曼,等.川芎化学成分分离鉴定与藁本内酯的含量测定[J].中国药房,2010,21(15):1381-1383.
- [8] 刘云华,易进海,邵华武,等.替代对照品法同时测定川芎中丁苯酞和藁本内酯的含量[J].药物分析杂志,2012,32(5):758-762.
- [9] Wang W, Cha XX, Reiner J, et al. Synthesis and biological activity of n-butylphthalide derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(4):1941-1946.
- [10] Liu YM, Jiang YH, Liu QH, et al. Indazole-type alkaloids from the seeds of *Nigella glandulifera*[J]. *Phytochemistry*, 2013, 6(5):556-559.
- [11] Zhou Y, Mndi A, Debbab A, et al. New austalides from the sponge-associated fungus *Aspergillus* sp.[J]. *Eur J Org Chem*, 2011, 30(2):6009-6019.
- [12] Ban HS, Lee S, Kim YP, et al. Inhibition of prostaglandin E₂ production by taiwanin C isolated from the root of *Anthopanax chiisanensis* and the mechanism of action[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 64(9):1345-1354.
- [13] Lang G, Cole ALJ, Blunt JW, et al. Excelsione, a depsidone from an endophytic fungus isolated from the New Zealand endemic tree *Knightia excelsa*[J]. *J Nat Prod*, 2007, 70(2):310-311.
- [14] Hemtasin C, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, et al. Cytotoxic pentacyclic and tetracyclic aromatic sesquiterpenes from *Phomopsis archeri*[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(2):609-613.
- [15] Brady SF, Wagenaar MM, Singh MP, et al. The cytospo-
rones, new octaketide antibiotics isolated from an endophytic fungus[J]. *Org Lett*, 2000, 2(25):4043-4046.
- [16] Palermo JA, Carla Spagnuolo A, Seldes M. Illudalane sesquiterpenoids from the soft coral *Alcyonium paessleri*: the first natural nitrate esters[J]. *J Org Chem*, 2000, 65(7):4482-4486.
- [17] Liu J, Li FM, Kim EL, et al. Antibacterial polyketides from the jellyfish-derived fungus *Paecilomyces variotii*[J]. *J Nat Prod*, 2011, 74(2):1826-1829.
- [18] Carsten P, Axel Z, Winfried B. New biologically active rubiginones from *Streptomyces* sp.[J]. *J Antibiot*, 2000, 53(4):329-336.
- [19] Rukachaisirikul V, Rodglin A, Sukpondma Y, et al. Phthalide and isocoumarin derivatives produced by an *Acremonium* sp. isolated from a mangrove *Rhizophora apiculata* [J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(6):853-858.
- [20] Klaiklay S, Rukachaisirikul V, Aungphao W, et al. Depsidone and phthalide derivatives from the soil-derived fungus *Aspergillus unguis* PSU-RSPG199[J]. *Tetrahedron Letters*, 2016, 57(39):4348-4351.
- [21] Sener B. Microcarpine, a new secophthalideisoquinoline from *Fumaria microcarpa* Boiss[J]. *Int J Crude Drug Res*, 1984, 22(1):45-46.
- [22] Ge HM, Shen Y, Zhu CH, et al. Penicidones A-C, three cytotoxic alkaloidal metabolites of an endophytic *Penicillium* sp.[J]. *Phytochemistry*, 2008, 69(2):571-576.
- [23] Ito C, Itoigawa M, Aizawa K, et al. γ -lactone carbazoles from *Clausena anisata*[J]. *J Nat Prod*, 2009, 72(4):1202-1204.
- [24] Liu H, Li CJ, Yang JZ, et al. Carbazole alkaloids from the stems of *Clausena lansium*[J]. *J Nat Prod*, 2012, 75(2):677-682.
- [25] Deng S, Chen SN, Yao P, et al. Serotonergic activity-guided phytochemical investigation of the roots of *Angelica sinensis*[J]. *J Nat Prod*, 2006, 69(2):536-541.
- [26] 段良兴.苯酞类及 α -硫辛酸类衍生物的合成及其活性研究[D].青岛:中国海洋大学,2015.
- [27] 詹玉莲.紫杉烷类化合物生物转化及手性药物左旋3-丁基苯酞生物合成的研究[D].北京:中国协和医科大学,2006.
- [28] 焦松,衣希,姚声涛,等.丁苯酞注射液对老年蛛网膜下腔出血性脑血管痉挛患者血清白细胞介素6、C反应蛋白和神经元特异性烯醇化酶的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(22):5593-5595.
- [29] 王鹏,王丽娜,刘永亮,等.丁苯酞对局灶性脑缺血大鼠脑水肿和梗死周围组织磷酸化肌球蛋白轻链表达的影响[J].国际脑血管病杂志,2014,22(5):376-380.
- [30] 张晓红,杜双霞,卢波,等.丁苯酞联合高压氧治疗老年血管性痴呆的作用机制[J].中国老年学杂志,2015,35(6):1513-1515.
- [31] 李琦,吕静,杨妹琴,等.丁苯酞联合血栓通治疗缺血性卒中患者神经功能的效果[J].中国生化药物杂志,2014,

增强三氧化二砷抗肿瘤作用及降低其毒性的中药单体化合物研究

李 燕*, 陈雨晴, 李梦媛, 张 备, 屈怀东, 阎雪莹[#](黑龙江中医药大学药学院, 哈尔滨 150040)

中图分类号 R961.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)25-3582-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.25.33

摘要 目的:为寻找能增强三氧化二砷抗肿瘤作用及降低其毒性的中药单体化合物提供参考。方法:以“三氧化二砷”“中药”“单体化合物”“抗肿瘤”“增强疗效”“降低毒性”“Arsenic trioxide”“Traditional Chinese medicine”“Antitumor”“Increase efficacy”“Attenuate toxicity”等为关键词,组合查询2010年1月—2017年2月在PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink、中国知网、维普、万方等数据库中的相关文献,对中药单体化合物增强三氧化二砷的抗肿瘤作用及降低其毒性作用进行综述。结果与结论:共检索到相关文献200篇,其中有效文献37篇。淫羊藿苷、金丝桃苷、青蒿素、鼠尾草酸、粉防己碱等中药单体化合物能增强三氧化二砷的抗肿瘤作用,而白藜芦醇、青蒿素、粉防己碱等中药单体化合物能降低三氧化二砷的毒性。今后研究重点是探讨中药单体化合物增强三氧化二砷抗肿瘤的作用机制,即研究中药单体化合物增强三氧化二砷抗肿瘤作用的信号通路和发现新的作用靶点。

关键词 三氧化二砷; 中药; 单体化合物; 抗肿瘤; 降低毒性

三氧化二砷(Arsenic trioxide, ATO)又名“砒霜”或“鹤顶红”,是一种剧毒药。近年来,ATO广泛用于急性早幼粒细胞性白血病^[1]、肝细胞癌^[2]、食管癌^[3]、宫颈癌^[4]、肺癌^[5]及其他实体瘤的治疗。然而,由于ATO具有严重的心脏毒性和潜在的心血管副作用^[6],如引起Q-T间期延长^[7]、尖端扭转型室性心动过速^[8],甚至急性中毒性心肌损害致突然死亡等,且对肝^[9]、肾^[10]及神经系统^[11]等真有毒性,导致其在临床上的应用受限。临幊上治疗癌症时,常采取联合用药^[12-13],以提高抗肿瘤效果和降低毒

性。大量研究证实,许多中药单体化合物具有抗肿瘤作用^[14-16]。笔者以“三氧化二砷”“中药”“单体化合物”“抗肿瘤”“增强疗效”“降低毒性”“Arsenic trioxide”“Traditional Chinese medicine”“Antitumor”“Increase efficacy”“Attenuate toxicity”等为关键词,组合查询2010年1月—2017年2月在PubMed、Web of Science、Elsevier、SpringerLink、中国知网、维普、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献200篇,其中有效文献37篇。现对中药单体化合物增强ATO抗肿瘤作用及降低其毒

- 34(6):107-109.
- [32] 王新,王默力,杨盛.丁苯酞软胶囊(恩必普)联用尤瑞克林注射液治疗大面积脑梗死的临床疗效研究[J].中国医科大学学报,2014,43(12):1136-1138.
- [33] 陆守荣,温浩,宋惠珠,等.丁苯酞软胶囊联合多奈哌齐片治疗阿尔茨海默病的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2016,32(22):2042-2045.
- [34] 胡君茹,姜华,刘效栓.阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗的研究进展[J].中国药房,2013,24(8):750-753.
- [35] 何兴兵.丁苯酞联合阿司匹林、氯吡格雷抗血小板治疗进展性脑梗死的神经保护作用研究[J].海南医学院学报,2016,22(22):2677-2680.
- [36] 刘露丝,彭成,熊亮.当归苯酞类化合物的研究进展[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(5):958-962.
- [37] 谢文利,李宏捷,朱江.蒿本内酯镇咳作用研究[J].武警医学,2008,19(8):701-702.
- [38] León A, Toscano RA, Tortoriello J, et al. Phthalides and other constituents from *Ligusticum porteri*; sedative and spasmolytic activities of some natural products and derivatives[J]. *Nat Prod Res*, 2011, 25(3):1234-1242.
- [39] Qin XD, Shao HJ, Dong ZJ, et al. Six new induced sesquiterpenes from the cultures of ascomycete *Daldinia concentrica*[J]. *J Antibiot*, 2008, 61(6):556-562.
- [40] 李慧梁.岩黄连活性成分系统研究及藜芦毒性成分研究[D].上海:第二军医大学,2006.
- [41] 吴颖瑞,马云宝,赵友兴,等.岩黄连的抗乙肝病毒活性成分研究[J].中草药,2012,43(1):32-37.
- [42] 万传星.藁本杀虫抑菌作用初步研究[D].杨凌:西北农林科技大学,2003.
- [43] Chae SH, Kim SI, Yeon SH, et al. Adulicidal activity of phthalides identified in *Cnidium officinale* rhizome to B- and Q-biotypes of *Bemisia tabaci*[J]. *J Agric Food Chem*, 2011, 59(15):8193-8198.
- [44] Shojaei ZA, Ebrahimi A, Salimi M. Chemical composition of three ecotypes of wild celery (*Kelussia odoratissima*) [J]. *J Herbs Spices Med Plants*, 2011, 17(1):62-68.
- [45] Askari-Khorasgani O, Mortazaeinezhad F. Chemical composition of wild celery (*Kelussia odoratissima*) cultured in-vitro and from its local habitat[J]. *J Essent Oil Bear Plants*, 2015, 18(2):489-495.

(收稿日期:2016-11-29 修回日期:2017-04-14)

(编辑:余庆华)

*硕士研究生。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:3092904188@qq.com

#通信作者:教授,博士。研究方向:缓控释制剂、中药体内代谢、中药新药研发。电话:0451-87266988。E-mail:15159267@qq.com