

水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒在大鼠在体肠灌注模型及Caco-2细胞模型中的吸收研究^Δ

何 静^{1*}, 邱妍川², 杨延音², 林凤云², 刘松青³, 江尚飞², 朱照静^{2#}(1.重庆医药高等专科学校继续教育学院, 重庆 401331; 2.重庆医药高等专科学校药学院, 重庆 401331; 3.第三军医大学第一附属医院药剂科, 重庆 400038)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0046-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.12

摘要 目的:研究水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)纳米粒在大鼠在体肠灌注模型及结肠腺癌Caco-2细胞模型中的吸收特性。方法:采用高效液相色谱法测定水飞蓟素含量,考察水飞蓟素混悬液、水飞蓟素PLGA纳米粒和水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒在大鼠在体肠灌注模型十二指肠、空肠、回肠和结肠的吸收速率常数(K_a)和表观吸收系数(K_{app})及其含低、中、高质量浓度(20、40、60 $\mu\text{g/mL}$)水飞蓟素时在Caco-2细胞模型中的表观渗透系数(P_{app})。结果:与水飞蓟素混悬液比较,水飞蓟素PLGA纳米粒和水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒在十二指肠、空肠、回肠和结肠的 K_a 、 K_{app} 均增加($P<0.05$);与对应浓度水飞蓟素混悬液比较,含低、中、高质量浓度水飞蓟素的肠溶PLGA纳米粒和PLGA纳米粒在Caco-2细胞模型中的双向 P_{app} 均增加($P<0.05$),其中水飞蓟素的肠溶PLGA纳米粒与PLGA纳米粒间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒可有效增加水飞蓟素肠内吸收及Caco-2细胞摄取和跨膜转运速率。

关键词 水飞蓟素;肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒;在体肠灌注模型;结肠腺癌Caco-2细胞;吸收

Study on the Absorption of Silymarin Enteric Coated-PLGA Nanoparticles in Rat *in situ* Intestine Perfusion Model and Caco-2 Cell Model

HE Jing¹, QIU Yanchuan², YANG Yanyin², LIN Fengyun², LIU Songqing³, JIANG Shangfei², ZHU Zhaojing²(1.College of Extended Education, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 2.College of Pharmacy, Chongqing Medical and Pharmaceutical College, Chongqing 401331, China; 3.Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital to Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the absorption features of Silymarin enteric coated-poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) nanoparticles in rat *in situ* intestine perfusion model and colonic adenoma Caco-2 cell model. METHODS: HPLC method was used to determine the content of silymarin. The absorption rate constant (K_a) and apparent absorption coefficient (K_{app}) of Silymarin suspension, Silymarin PLGA nanoparticles and Silymarin enteric coated-PLGA nanoparticles were investigated in duodenum, jejunum, ileum and colon of rat *in situ* intestine perfusion model; the apparent permeability coefficient (P_{app}) of those drugs containing low-concentration, medium-concentration and high-concentration (20, 40, 60 $\mu\text{g/mL}$) of silymarin in Caco-2 cell model were also investigated. RESULTS: Compared with Silymarin suspension, K_a and K_{app} of Silymarin PLGA nanoparticles and Silymarin enteric coated-PLGA nanoparticles were all increased in duodenum, jejunum, ileum and colon ($P<0.05$); compared with the corresponding concentration Silymarin suspension, two-way P_{app} of Silymarin PLGA nanoparticles and Silymarin enteric coated-PLGA nanoparticles containing low-concentration, medium-concentration and high-concentration of silymarin were all increased in Caco-2 cell model ($P<0.05$); there was no statistical significance between Silymarin PLGA nanoparticles and Silymarin enteric coated-PLGA nanoparticles ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Silymarin enteric coated-PLGA nanoparticles can effectively increase the intestinal absorption, cellular uptake and transmembrane transport rate of silymarin.

KEYWORDS Silymarin; Enteric coated-PLGA nanoparticle; *in situ* intestine perfusion model; Colonic adenoma Caco-2 cell; Absorption

水飞蓟素(Silymarin)是从菊科植物水飞蓟中提取精制而成的一类具有抗肝炎病毒活性的黄酮类化合物

^Δ 基金项目:重庆市科技攻关计划项目(No.cstc2012gg-yyjs10008);重庆市医学科研计划项目(No.2012-2-256)

* 副教授,硕士。研究方向:缓控释制剂。电话:023-61969212。E-mail:hejingt@126.com

通信作者:教授,博士。研究方向:制剂研究。电话:023-61969994。E-mail:zhaojing6271@126.com

的总称,临床上广泛用于急慢性病毒性肝炎、药源性肝损伤、肝硬化等多种肝脏疾病的治疗^[1]。水飞蓟素主要由水飞蓟宾、异水飞蓟宾、水飞蓟宁和水飞蓟亭等组成,其中水飞蓟宾及其异构体异水飞蓟宾含量最高,约占该化合物的60%~70%,且具有最强的药理活性^[2]。但是,由于水飞蓟素难溶于水,口服生物利用度很低,严重影响了其临床疗效的发挥和在临床的应用。已有研究显

示,其大鼠口服给药后的绝对生物利用度约为0.95%^[3]。

目前,市售水飞蓟素多为片剂或胶囊剂,患者用药剂量较大,需每天使用1.2~1.5 g。笔者前期采用纳米沉淀法以羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)为肠溶材料、聚乳酸-乙醇酸共聚物(PLGA)为载体制备了水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒和水飞蓟素PLGA纳米粒,结果显示,水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒的稳定性较好,能有效抑制水飞蓟素在人工胃液中的释放^[4]。本试验通过大鼠在体肠灌流模型及结肠腺癌Caco-2细胞模型,进一步评价其吸收特性。

1 材料

1.1 仪器

LC-2010C HT 高效液相色谱仪(日本 Shimadzu 公司);倒置显微镜(日本奥林巴斯公司);超速离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);MK3 酶标仪(赛默飞世尔科技公司);EVOM2 上皮细胞电压电阻仪(美国 WPI 公司);康宁 3412 Transwell 系统(美国康宁公司)。

1.2 药品与试剂

水飞蓟素对照品(西安瑞林生物科技有限公司,批号:130802,纯度:>98%);水飞蓟素肠溶 PLGA 纳米粒和水飞蓟素 PLGA 纳米粒(重庆医药高等专科学校药剂学实验室自制,批号:均为 20140801,含量:53.15 mg/g);水飞蓟素片(商品名:益肝灵片,沈阳东陵药业股份有限公司,批号:130302,规格:每片 38.5 mg);0.25% 胰蛋白酶(美国 Amresco 公司);胎牛血清(FBS,美国 Hyclone 公司);DMEM 培养基、非必需氨基酸、0.25% 胰蛋白酶-乙二胺四乙酸(EDTA)、HBSS 缓冲液(美国 Gibco 公司);甲醇、乙腈为色谱纯,水为去离子水。

1.3 细胞株与动物

Caco-2 细胞株由美国组织培养中心提供。SD 大鼠,♂,体质量为 220~250 g,由重庆大学实验动物中心提供,合格证号为 SCXK(渝)2014-0002。

2 方法与结果

2.1 水飞蓟素含量测定方法

2.1.1 色谱条件与专属性试验 色谱柱:Dikma-C₁₈(150 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:乙腈-0.2% 磷酸液(35:65, V/V),流速:1 mL/min;检测波长:288 nm;柱温:30 °C;进样量:20 μL。该色谱条件下,取水飞蓟素对照品、结肠空白灌流液、空肠灌流液和给药 30 min 后细胞样品进样测定。水飞蓟素和异水飞蓟素的出峰时间分别为 16.2、17.9 min,以两者峰面积之和进行水飞蓟素含量的计算,其他辅料不影响水飞蓟素的含量测定。色谱图见图 1。

2.1.2 肠灌流液中水飞蓟素的测定 精密称取水飞蓟素对照品 10.2 mg,用甲醇超声溶解,用空白 K-R 缓冲液^[5]稀释成质量浓度分别为 0.102、0.204、0.51、2.04、10.2、20.4 μg/mL 的系列溶液,经 0.45 μm 微孔滤膜过滤后,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积

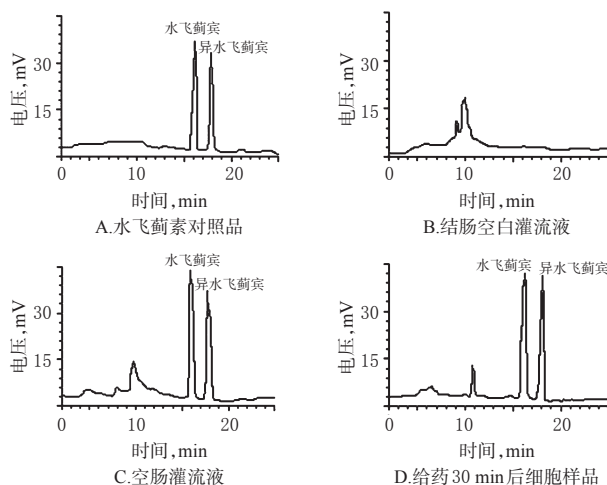


图 1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标进行回归分析,得回归方程为 $y=332\ 578.6x+496.6$ ($r=0.999\ 8$),水飞蓟素检测质量浓度的线性范围为 0.102~20.4 μg/mL。取 0.204、2.04、10.2 μg/mL 的水飞蓟素系列溶液同日内进样 5 次,连续进样 3 d 考察日内、日间精密度的结果日内、日间 RSD 均小于 2%。方法回收率为 98.55%~100.26% (RSD=4.15%, $n=3$),37 °C 下 2.5 h 内稳定性试验的 RSD=5.68% ($n=5$)。空白小肠段黏膜层与空白灌流液稀释所得的水飞蓟素系列溶液在 37 °C 条件下孵育 2 h 后取样测定, RSD=6.32% ($n=5$)。

2.1.3 细胞样品中水飞蓟素的测定 取甲醇溶解的水飞蓟素溶液,用 HBSS 缓冲液稀释成质量浓度分别为 0.102、0.204、0.51、2.04、10.2、20.4 μg/mL 的系列溶液,按“2.1.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以峰面积(y)为纵坐标、质量浓度(x)为横坐标进行回归分析,得回归方程为 $y=456\ 635x+752.1$ ($r=0.999\ 9$),水飞蓟素检测质量浓度的线性范围为 0.102~20.4 μg/mL。取 0.204、2.04、10.2 μg/mL 的水飞蓟素系列溶液同日内进样 5 次,连续进样 3 d 考察日内、日间精密度的结果日内、日间 RSD 均小于 2%,方法回收率为 99.62%~100.22% (RSD=3.45%, $n=3$)。

2.2 大鼠在体肠灌流试验

SD 大鼠禁食 12 h 后,以 0.9% 戊巴比妥钠麻醉并固定,照文献[5]报道的方法进行手术和药物灌流。各考察肠段(包括十二指肠、空肠、回肠、结肠)均取约 10 cm 进行试验,于试验结束后剪下试验肠段测量长度和半径。分别考察质量浓度为 100 μg/mL 的水飞蓟素肠溶 PLGA 纳米粒、水飞蓟素 PLGA 纳米粒、水飞蓟素混悬液(水飞蓟素片以去离子水重新分散)灌流后,水飞蓟素在不同肠段的吸收情况,采用质量法校正灌流液体积,计算 3 种样品在各肠段的吸收速率常数(K_a)和表观吸收系数(K_{app})。采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,两两比较采用方差分析。3 种样品在大鼠在体肠灌流模型中 K_a 、

K_{app} 的测定结果见表1。

表1 3种样品在大鼠在体肠灌流模型中 K_a 、 K_{app} 的测定结果($\bar{x} \pm s, n=6$)

Tab 1 K_a and K_{app} of 3 samples in rat *in situ* intestines model($\bar{x} \pm s, n=6$)

参数	肠段	水飞蓟素混悬液	水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒	水飞蓟素PLGA纳米粒
$K_a, \times 10^{-2} L/s$	十二指肠	1.68±0.82	5.45±1.55*	5.37±1.62*
	空肠	1.22±0.65	4.33±1.48*	4.29±1.63*
	回肠	0.98±0.44	3.62±1.29*	3.59±1.54*
	结肠	0.67±0.32	3.58±1.22*	3.26±1.35*
$K_{app}, \times 10^{-3} cm/s$	十二指肠	5.25±1.69	14.39±4.62*	14.08±5.98*
	空肠	2.68±1.09	10.28±2.57*	8.96±3.64*
	回肠	2.31±1.22	8.44±2.48*	8.21±3.59*
	结肠	1.65±1.03	6.58±2.52*	6.92±3.74*

注:与水飞蓟素混悬液比较, * $P<0.05$

Note: vs. silymarin suspension, * $P<0.05$

由表1结果显示,与水飞蓟素混悬液比较,水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒与水飞蓟素PLGA纳米粒在十二指肠、空肠、回肠和结肠的 K_a 、 K_{app} 均增加($P<0.05$),但二者比较差异无统计学意义($P>0.05$)。可见,将水飞蓟素制备成为PLGA纳米粒后,可明显增加其在肠道的吸收。

2.3 Caco-2细胞模型双向转运试验

2.3.1 Caco-2细胞模型的建立 参考文献[6]进行Caco-2细胞培养,采用倒置显微镜观察细胞接种培养23 d后细胞单分子层的形态。结果显示,细胞呈紧密单层,边界清晰,并且在细胞间形成了良好的紧密连接,细胞跨膜电阻 $>600 \Omega/cm^2$ 。采用普蔡洛尔转运试验^[7]测得细胞的表观渗透系数(P_{app})为 $(28.57 \pm 0.25) \times 10^{-6} cm/s$,表明本试验建立的Caco-2细胞模型有紧密的细胞单分子层,具有较好的完整性和渗透性,满足试验需要。Caco-2细胞形态图见图2。

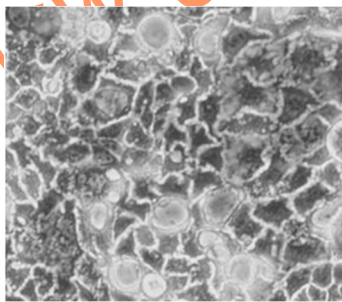


图2 Caco-2细胞形态图($\times 400$)

Fig 2 Caco-2 cellular morphology($\times 400$)

2.3.2 质量浓度的选择 采用MTT法测定水飞蓟素对Caco-2细胞的毒性,结果显示,水飞蓟素质量浓度在20~100 $\mu g/mL$ 范围内其吸光度无突然下降的现象,表明在该范围内给药对Caco-2细胞无毒性。本试验选择水飞蓟素质量浓度为20、40、60 $\mu g/mL$ 的水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒、水飞蓟素PLGA纳米粒、水飞蓟素混悬液进行试验。

2.3.3 双向转运试验 取水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒、水飞蓟素PLGA纳米粒和水飞蓟素片粉末,以HBSS缓

冲液分散稀释,分别制备成低、中、高质量浓度(20、40、60 $\mu g/mL$)的供试液。在肠腔侧(AP)→基底侧(BL)的转运试验中,于AP侧加入供试液0.5 mL, BL侧加入HBSS缓冲液1.5 mL; BL→AP的转运试验中,于BL侧加入供试液1.5 mL, AP侧加入HBSS缓冲液0.5 mL。37 $^{\circ}C$ 条件下振荡孵育,分别于10、20、30、45、60、90、120 min吸取接收液0.1 mL测定,同时加入等量HBSS缓冲液于Transwell板中,试验完成后,测定跨膜电阻以保证细胞膜完整性。计算3种样品在Caco-2细胞中的累积吸收量(AP→BL)、累积分泌量(BL→AP)和 P_{app} ,以 P_{app} (BL→AP)与 P_{app} (AP→BL)的比值计算外排比率(ER),结果见表2。

表2 不同质量浓度的3种样品在Caco-2细胞中累积吸收量、分泌量、 P_{app} 和ER的测定结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

Tab 2 Accumulative absorption volume, secretory volume, P_{app} and ER of different concentrations of 3 samples in Caco-2 cell($\bar{x} \pm s, n=3$)

样品	质量浓度, $\mu g/mL$	累积吸收量, μg	累积分泌量, μg	$P_{app}, \times 10^{-6} cm/s$		ER
				BL→AP	AP→BL	
水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒	20	4.85±0.08*	5.22±0.09*	9.64±0.58*	9.86±0.76*	1.02
	40	9.58±0.25*	10.33±0.21*	9.52±0.69*	9.88±0.48*	1.04
	60	14.57±0.59*	14.85±1.28*	9.31±0.78*	9.67±0.62*	1.04
水飞蓟素PLGA纳米粒	20	4.33±0.11*	4.32±0.18*	9.22±0.64*	9.45±0.47*	1.02
	40	9.85±0.45*	9.03±0.84*	9.46±0.89*	9.15±1.08*	0.97
	60	14.03±1.33*	4.22±1.56*	9.04±1.06*	9.62±1.57*	1.06
水飞蓟素混悬液	20	1.33±0.03	1.26±0.05	3.22±0.15	3.09±0.18	0.96
	40	2.89±0.56	2.69±0.84	3.65±0.11	3.35±0.21	0.92
	60	4.08±1.03	4.21±0.99	3.59±0.18	3.63±0.25	1.01

注:与同质量浓度的水飞蓟素混悬液比较, * $P<0.05$

Note: vs. silymarin suspension with corresponding concentration, * $P<0.05$

由表2可知,与同质量浓度水飞蓟素混悬液比较,含低、中、高质量浓度水飞蓟素的肠溶PLGA纳米粒和PLGA纳米粒在Caco-2细胞模型中的双向 P_{app} 均增加($P<0.05$),其中水飞蓟素的肠溶PLGA纳米粒与PLGA纳米粒间差异无统计学意义($P>0.05$)。可见,将水飞蓟素制备成为PLGA纳米粒后,可明显增加其细胞转运的 P_{app} 。

3 讨论

水飞蓟素作为肝疾病的辅助用药广泛应用于临床,其不仅可有效保护肝细胞,拮抗肝纤维化,近年来越来越多的研究显示其还具有除肝保护作用以外的药理效应,在抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抗炎等方面都具有良好的研发和临床应用前景^[8-10],故进一步开发稳定性好、毒性小、制备工艺简单的新型水飞蓟素给药系统具有很好的临床实用价值^[11-12]。

从本试验所得的 K_{app} 与 P_{app} 均可以看出,将水飞蓟素制备为PLGA纳米粒之后,可显著改善其体内的溶解性和渗透性,有利于增加其口服给药的生物利用度。此外,本研究还对不同剂量水飞蓟素制剂在Caco-2细胞模型中的双向转运进行考察,结果显示,其双向转运可能

荧光光谱法和分子对接研究拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦与牛血清白蛋白的相互作用及机制^Δ

刘 荣*(上海市公共卫生临床中心药剂科,上海 201508)

中图分类号 O657.3;R978.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)01-0049-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.01.13

摘要 目的:研究拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦与牛血清白蛋白(BSA)的相互作用及其机制。方法:通过荧光光谱法研究不同温度下不同浓度的拉米夫定、依非韦伦、替诺福韦与BSA的结合反应,分别测定其荧光强度,根据Stern-Volmer方程等公式计算动态猝灭常数(K_{sv})、表观猝灭常数(K_q)、结合常数(K_A)、结合位点(n)和热力学焓变(ΔH)、自由能变(ΔG)、熵变(ΔS),并运用Sybyl 6.7 Flex X模块建立这3种药物与BSA的分子对接模型。结果:3种药物与BSA相互作用的 K_q 均大于 2.0×10^{10} L/(mol·s),且随温度的升高而降低, n 均接近于1,其热力学函数 $\Delta G < 0$ 、 $\Delta S < 0$ 、 $\Delta H < 0$ 。分子对接模型显示,3种药物主要与BSA的Sudlow部位I亚结构域发生结合。结论:3种药物与BSA之间存在相互作用,荧光猝灭方式以静态猝灭为主,结合反应为自发分子作用过程,结合作用力均以氢键和范德华力为主。荧光试验和分子对接研究结果一致,两者可相互补充。

关键词 拉米夫定;依非韦伦;替诺福韦;牛血清白蛋白;荧光光谱法;分子对接

与剂量无关,提示水飞蓟素在体内主要以被动扩散为主进行吸收,且ER均接近1,表明其吸收过程可能不受外排转运蛋白的影响,但具体情况需进一步研究确定^[13-14]。

PLGA是目前开发最为成功的一种生物可降解聚合物,具有较好的生物相容性,可用于多种药物制剂的处方,包括亲水性、疏水性药物,也包括各种大分子或小分子药物,可有效延缓药物在体内的释放,降低药物在体内的代谢速度以及实现药物的靶向给药^[15-16]。从本研究结果看,将水飞蓟素制备为肠溶PLGA纳米粒或PLGA纳米粒后,可有效改善其吸收特征。与水飞蓟素PLGA纳米粒比较,预计水飞蓟素肠溶PLGA纳米粒可减小水飞蓟素对胃部的刺激,降低其胃部不良反应的发生次数和程度。

参考文献

- [1] Vargas-Mendoza N, Madrigal-Santillán E, Morales-González A, et al. Hepatoprotective effect of silymarin[J]. *World J Hepatol*, 2014, 6(3): 144-149.
- [2] Cacciapuoti F, Scognamiglio A, Palumbo R, et al. Silymarin in non alcoholic fatty liver disease[J]. *World Journal of Hepatology*, 2013, 5(3): 109-113.
- [3] Cao X, Fu M, Wang L, et al. Oral bioavailability of silymarin formulated as a novel 3-day delivery system based on porous silica nanoparticles[J]. *Acta Biomaterialia*, 2012, 8(6): 2104-2112.
- [4] 何静,邱妍川,杨延音,等.水飞蓟素肠溶聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒的制备及其体外释药研究[J]. *中国药房*, 2016, 27(34): 4842-4844.
- [5] 吴浩,狄留庆,单进军,等.在体单向肠灌注模型研究红景

Δ 基金项目:上海市公共卫生临床中心科研课题计划面上项目(No.2014M07)

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析。电话:021-37990333-5313。E-mail: liurong@shaphc.org

天昔的大鼠肠吸收特性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(7): 130-134.

- [6] 闫文丽.姜黄素在大鼠单向肠灌注模型和Caco-2细胞模型中的吸收机制研究[D].广州:广州中医药大学,2012.
- [7] 孙亚彬,李国锋,唐中昆,等.甘草与甘遂的配伍对大鼠肠黏膜P-gp的影响[J]. *药学学报*, 2010, 45(4): 510-516.
- [8] 李青权,周强,牛俊奇,等.水飞蓟素药理机制新进展及临床价值再探讨[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(2): 315-316.
- [9] 张鹏,乔昆,任雨笙,等.水飞蓟素对内皮祖细胞增殖、迁移功能的影响研究[J]. *重庆医学*, 2014, 43(11): 1341-1343.
- [10] 胡琴,吴凡,刘维,等.保肝药物治疗药物性肝损伤系统评价的再评价[J]. *中国药房*, 2016, 27(9): 1214-1218.
- [11] 庄珊珊,陈菊明,王文月,等.提高水飞蓟素生物利用度新技术的研究概况[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(24): 2158-2161.
- [12] 杨刚,赵亚平,冯年平,等.超临界流体抗溶剂法制备水飞蓟素纳米颗粒及其体外释放研究[J]. *中国药学杂志*, 2015, 50(9): 784-788.
- [13] 郭慧玲,胡律江,胡志方,等. Caco-2细胞模型在中药成分吸收机制研究中的应用[J]. *江西中医药大学学报*, 2014, 26(2): 64-66.
- [14] 杨秀伟,杨晓达,王莹,等.中药化学成分肠吸收研究中Caco-2细胞模型和标准操作规程的建立[J]. *中西医结合学报*, 2007, 5(6): 634-641.
- [15] Danhier F, Ansorena E, Silva JM, et al. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2): 505-522.
- [16] 罗宇燕,成晓岚,郭喆霏,等.微球中聚乳酸羟基乙酸共聚物浓度与微球结构、释药、降解的关系研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(7): 986-991.

(收稿日期:2016-04-05 修回日期:2016-06-22)

(编辑:邹丽娟)