

益母草炮制方法的历史沿革及现代药学研究进展^Δ

刘霞*,徐冲,郭小红,孙全,杨敏,冷静[#](重庆市中医院药剂科,重庆 400021)

中图分类号 R283 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3147-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.33

摘要 目的:为进一步研究和开发益母草炮制品提供参考。方法:以《历代中药炮制资料辑要》一书为线索,回溯核查本草原著8部;对新中国成立以来共10个版本的《中国药典》与《全国中药炮制规范》以及18个省、市、自治区制定的地方炮制规范进行文献调查;以“益母草”“炮制”“*Leonurus japonicus* Houtt.”“Processing”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对益母草炮制方法的历史沿革和益母草的现代研究进行综述。结果:古代记载益母草炮制方法多样,包括炒制、制炭、酒制、醋制、蜜制和四制益母草等,但沿用至今的有生品、酒制品和益母草炭,其他方法现已很少用或不用。在炮制对益母草的化学成分影响方面,益母草药材经过炮制后生物碱及黄酮类含量明显降低;经酒炙后活血祛瘀、调经止痛作用增强的有效成分是丁香酸,而不是芦丁;炒炭后益母草总生物碱(有效成分)损失36%,认为益母草因止血而炭炒是不合理的。在炮制对益母草的药理作用影响方面,传统的将益母草晒干和煎煮入药的方法可能造成其有效成分的损失,用新鲜的益母草取代传统的干草入药在药效上具有合理性。在炮制对益母草的毒副作用影响方面,炮制可降低益母草的毒性,但不同炮制方法的减毒作用存在差异。结论:目前对益母草炮制品研究较少,基础研究非常薄弱,发挥功效的药效物质基础尚不明确,质量控制方法和技术手段仍比较落后。今后应深入研究益母草炮制品的物质基础、质量控制方法以及炮制机制。

关键词 益母草;炮制;历史沿革;现代研究

益母草为传统常用中药,来源于唇形科植物益母草(*Leonurus japonicus* Houtt.)的新鲜或干燥地上部分。其味苦、辛,性微寒,归肝、心包、膀胱经,具有活血调经、利尿消肿、清热解毒之功效,常用于月经不调、痛经闭经、恶露不尽、水肿尿少、疮疡肿毒^[1]。

益母草始载于《神龙本草经》,名“茺蔚”,列为上品,但无炮制方法记载。历代医方本草对益母草炮制方法记载颇多,但尚无文献对其作系统阐述。笔者以《历代中药炮制资料辑要》一书为线索,回溯核查本草原著8部;对新中国成立以来共10个版本的《中国药典》与《全国中药炮制规范》以及北京、上海、重庆、四川、陕西、河南、黑龙江、贵州、云南、浙江、湖南、福建、吉林、江苏、山东、安徽、江西、广西等18个省、市、自治区制定的地方炮制规范进行文献调查;以“益母草”“炮制”“*Leonurus japonicus* Houtt.”“Processing”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。现对益母草炮制方法的历史沿革和益母草的现代药学研究进行综述,以期为进一步研究和开发益母草炮制品提供参考。

1 益母草炮制方法的历史沿革

1.1 古代炮制方法

^Δ 基金项目:国家中医药管理局2015年中医药部门公共卫生专项;重庆市科技研发平台支持项目(No. cstc2015pt-nsjg10003);重庆市中医院院内培育课题(No.2016-1-39)

* 药师,硕士。研究方向:医院制剂。电话:023-67063732。E-mail:lx19870905@126.com

[#] 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:中药制剂、医院药学。电话:023-67063732。E-mail:ljlengjing@sina.com

综合历代本草制法,其炮制方法大致分为净制、切制和炮炙3类。

1.1.1 净制 最早提及益母草须净制的是明代张浩的《仁术便览》,载有“去根,枝叶子全用,忌铁器”^[2];明代武之望在《济阴纲目》中也提出了“东流水洗净,烘干为末”的净制方法^[3]。

1.1.2 切制 明代陈嘉谟在《本草蒙荃》中最早记载了“细剉”的炮制方法^[4];随后明代张介宾在《景岳全书》中也提出了“不见铁器,晒,杵为末”^[5]。

1.1.3 炮炙 炒炭法始载于宋代王怀隐的《太平圣惠方》^[6]。明代陈嘉谟在《本草蒙荃》中记载“细剉醋炒,马啮堪敷”^[4]。清代屠道和在《本草汇纂》中载有“微炒”^[7]。清代鲍相璈在《验方新编》中有“烧灰存性”的记载^[8]。清代严西亭的《得配本草》中载有“蜜水炒”“酒拌蒸”^[9]。

1.2 现代炮制方法

与古代炮制方法比较,益母草的现代炮制方法并不复杂,但由于历史等多方面的原因,炮制方法目前尚没有完全统一,各地在继承传统经验时均保留了地方特点。在净制和切制方面比较统一,即除去杂质、洗净、略润、切段、干燥。在炮炙方面,主要沿袭了古代的酒制方法。笔者通过对文献进行调查发现,酒制法全国有6个地区沿用,但酒制方法和酒的种类不完全相同,各地用酒量也不统一,详见表1^[10-16]。

2 益母草的现代药学研究

2.1 炮制对益母草化学成分的影响

目前从益母草属植物中分离鉴定出的化合物约140个,主要包括生物碱类、黄酮类、二萜类、苯乙醇(苷)类、

表1 益母草酒制方法

| 出处 | 酒制方法 | 酒种类 | 每100 kg益母草酒的用量,kg |
|----------------------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| 《全国中药炮制规范》 ^[9] | 取益母草段,喷酒黄酒拌匀,闷至润透,置锅内用文火加热,炒干 | 黄酒 | 15 |
| 《江西省中药饮片炮制规范》 ^[10] | 取益母草段,喷酒,润透,小火炒干 | 黄酒 | 10~15 |
| 《重庆市中药饮片炮制规范及标准》 ^[11] | 取益母草段,照酒炙法炒干 | 白酒 | 10 |
| 《四川省中药饮片炮制规范》 ^[12] | 取益母草段,照酒炙法炒干 | 白酒 | 10 |
| 《湖南省中药饮片炮制规范》 ^[14] | 取益母草,照酒炙法,喷酒拌匀,闷润至透,置锅内用文火加热,炒干 | 黄酒或含乙醇35%~39%的白酒 | 15 |
| 《福建省中药炮制规范》 ^[15] | 取益母草,照酒炙法炒干 | 黄酒 | 10~15 |
| 《陕西省中药饮片标准》 ^[16] | 取饮片益母草,照酒炙法炒干 | 黄酒 | 15 |

脂肪酸类、环形成多肽等^[17-18]。生物碱是益母草主要化学成分,也是其主要活性成分。但到目前为止,从益母草中仅分离鉴定出益母草啶、益母草宁、益母草碱和水苏碱4个生物碱类化合物^[19]。其中,益母草碱和水苏碱是研究最多的,除两者同时被2010年版和2015年版《中国药典》(一部)收载用于作为益母草质量控制的考察指标外,水苏碱也常被用于作为含益母草复方制剂的质量控制指标^[20-21]。

程轩轩等^[22]对益母草不同炮制方法下的益母草碱、芦丁和金丝桃苷含量采用高效液相色谱法进行测定发现,不同炮制品中有效成分含量比较生品>醋炙品>酒炙品,表明益母草药材经过炮制后生物碱及黄酮类含量明显降低。江海燕等^[23]采用紫外分光光度法对益母草不同炮制品的生物碱含量进行对比分析发现,不同炮制方法下益母草生物碱的含量比较醋炙品>生品>酒炙品>炒黄品;不同温度、不同时间下,益母草酒炙品的生物碱含量差异很大,且以140℃、20 min下酒炙品生物碱含量最高。这提示不同炮制方法和炮制温度对益母草中生物碱含量影响较大。丛悦等^[24]采用高效液相色谱-紫外法测定不同产地益母草和酒炙益母草中芦丁和丁香酸的含量发现,河南栾川采收的益母草中芦丁和丁香酸含量最高;益母草经酒炙后,芦丁含量降低,丁香酸含量升高,表明益母草经酒炙后活血祛瘀、调经止痛作用增强的有效成分是丁香酸,而不是芦丁。宋崎等^[25]以益母草炮炙时的干燥时间与温度为考察因素,以盐酸水苏碱含量、含水量为考察指标,采用综合加权评分法对测定结果进行分析发现,益母草的最佳炮制工艺为干燥温度40℃,干燥时间3.5 h。马亚民等^[26]以盐酸水苏碱量计算总生物碱含量发现,益母草炒炭后总生物碱(有效成分)损失36%,认为益母草因止血而炒炭是不合理的。

2.2 炮制对益母草药理作用的影响

益母草中的很多化学成分具有良好的体内或体外生物活性,尤其是生物碱具有明显的心血管保护和子宫调节作用^[27-28]。刘新华^[29]用化学全合成的方法得到益母草碱,采用乳鼠心肌细胞缺氧、H9C2细胞系氧化应激、大鼠急性心肌梗死和心力衰竭的体外模型来研究益

母草碱对心血管的保护作用,结果发现益母草碱主要通过抗氧化对心肌细胞有直接的保护作用。单晓莉、赵培等^[30-31]分别采用Ⅱ型胶原酶分离新生大鼠心肌细胞和改良的Simpson法培养乳鼠心肌细胞来研究水苏碱对去甲肾上腺素诱导的新生大鼠和乳鼠心肌细胞肥大的作用,结果显示水苏碱能抑制去甲肾上腺素诱导的心肌细胞肥大。秦美蓉等^[32]研究盐酸益母草碱和盐酸水苏碱对大鼠离体子宫收缩的影响时发现,盐酸益母草碱和盐酸水苏碱作用于未处理大鼠离体子宫时均未见对子宫肌产生明显收缩作用,而对缩宫素致大鼠离体子宫收缩则分别呈现出抑制和增强(或协同)的作用。益母草还具有改善微循环及心肌缺血、防止血小板聚集和降低血液黏度、促进淋巴微循环及T淋巴细胞增殖、利尿、抗炎、镇痛等方面的作用^[33-34]。

杨明华等^[35]对不同生长时期采收的益母草以及同一批新鲜益母草和晒干益母草的缩宫效应进行比较时发现,相同剂量下,不同生长时期益母草的缩宫作用比较营养期>花前期>盛花期;相同剂量下,鲜益母草榨汁液的缩宫作用明显强于同一批次的干草煎煮液,故认为传统的将益母草晒干和煎煮入药的方法可能造成其有效成分的损失,用新鲜的益母草取代传统的干草入药在药效上具有合理性。

2.3 炮制对益母草毒副作用的影响

益母草虽被《神龙本草经》列为上品,一般认为毒性不大,但近年来益母草及其制剂的不良反应报道日益增多,其中以益母草导致肾损伤最为引人关注^[36-37]。

孙蓉等^[38]将益母草水煎液按高、低剂量组(90、30 g/kg)连续给大鼠灌胃90 d,研究益母草对大鼠的肾毒性时发现,高剂量组大鼠血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、肌酐(Cr)及尿素氮(BUN)水平均明显增高;高剂量组中50%大鼠肾髓质的间质中有纤维组织增生,40%大鼠肾小管上皮有明显浊肿,表明益母草大剂量会造成不同程度的肾形态学改变。黄伟等^[39]进行了长期、大量给予益母草醇提取物导致大鼠肾毒性的机制研究,将益母草醇提取物按高、中、低剂量组(120、60、30 g/kg)连续给大鼠灌胃90 d,检测血中丙二醛(MDA)、总巯基(-SH)、还原型谷胱甘肽(GSH)以及超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)的活性,结果益母草醇提取物可导致血中总-SH、MDA含量增加,GSH含量降低,SOD、GSH-Px活性下降,这些变化随剂量的增加而逐渐加重,与空白对照组比较有明显差异。这表明益母草醇提取物导致大鼠肾毒性损伤途径与引起机体的氧化应激诱导肾细胞脂质过氧化作用增强有关,也与机体氧化应激后诱导脂质过氧化和组织内活性分子-SH损耗而造成肾组织损伤有关。

罗毅等^[40-41]将益母草总生物碱提取物(AE)按高、低剂量[1.23、0.615 g/(kg·d)]给小鼠连续灌胃15 d,将益母

草石油醚提取物按 60 g/(kg·d) 剂量给大鼠连续灌胃 15 d, 测定血清中 ALT、AST、Cr、BUN、尿蛋白(Upro)、尿 N-乙酰氨基葡萄糖苷酶水平, 考察益母草 AE 和石油醚提取物对大鼠肝、肾的亚急性毒性作用。结果, AE 高剂量组小鼠血清中 AST 明显增高, 其余各肝、肾功能指标无明显改变, 而 AE 低剂量组小鼠各指标无明显异常; 给药组小鼠肝、肾组织均未见明显病理改变。这表明 AE 灌胃对小鼠并没有明显的肝肾毒性, 仅高剂量时可影响小鼠肝功能。而益母草石油醚提取物的血清中上述指标水平明显升高, 肝、肾组织可见肿胀、少量炎细胞浸润等病理损伤; 停药后 Upro 水平依然升高, 其余肝、肾功能指标水平均降低, 组织病理损伤有所减轻。这表明益母草石油醚提取物有明显的肝肾毒性, 对 Upro 水平的影响短期内不可逆, 其余毒性影响均具有可逆性, 提示益母草的毒性成分可能主要存在于其石油醚提取物中。

黄伟等^[42]通过比较鲜益母草、干益母草、酒炙益母草 3 种炮制品的 95% 乙醇回流提取物对小鼠急性毒性, 发现益母草不同炮制品对小鼠急性毒性大小依次为鲜益母草 > 干益母草 > 酒炙益母草, 其中鲜益母草、干益母草的半数致死剂量分别为 83.089、102.93 g/kg。这提示炮制可降低益母草的毒性, 但不同炮制方法的减毒作用存在差异。

3 结语

综上所述, 古代记载益母草炮制方法多样, 包括炒制、制炭、酒制、醋制、蜜制和四制益母草等, 但沿用至今的有生品、酒制品和益母草炭, 其他方法现已很少用或不用。在炮制对益母草的化学成分影响方面, 益母草药材经过炮制后生物碱及黄酮类含量明显降低; 经酒炙后活血祛瘀、调经止痛作用增强的有效成分是丁香酸, 而不是芦丁; 炒炭后益母草总生物碱(有效成分)损失 36%, 认为益母草因止血而炭炒是不合理的。在炮制对益母草的药理作用影响方面, 传统的将益母草晒干和煎煮入药的方法可能造成其有效成分的损失, 用新鲜的益母草取代传统的干草入药在药效上具有合理性。在炮制对益母草的毒副作用影响方面, 炮制可降低益母草的毒性, 但不同炮制方法的减毒作用存在差异。

目前对益母草炮制品研究较少, 基础研究非常薄弱, 发挥功效的药效物质基础尚不明确, 质量控制方法和技术手段仍比较落后。今后应深入研究益母草炮制品的物质基础、质量控制方法以及炮制机制。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2015 年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 290-291.
[2] 明·张浩. 仁术便览[M]. 北京: 商务印书馆, 1957: 339.
[3] 明·武之望. 济阴纲目[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1998: 179.
[4] 明·陈嘉谟. 本草蒙荃[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2009:

68.
[5] 明·张介宾. 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1185.
[6] 宋·王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1958: 1218.
[7] 清·屠道和. 本草汇纂[M]. 北京: 国医砥柱社, 1936: 69-70.
[8] 清·鲍相璈. 验方新编[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 294.
[9] 清·严西亭. 得配本草[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1958: 92.
[10] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 全国中药炮制规范[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1988: 234-235.
[11] 江西省食品药品监督管理局. 江西省中药饮片炮制规范[S]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 424-425.
[12] 重庆市食品药品监督管理局. 重庆市中药饮片炮制规范及标准[S]. 重庆: 重庆市卫生局, 2006: 381-382.
[13] 四川省药品监督管理局. 四川省中药饮片炮制规范[S]. 成都: 四川省药品监督管理局, 2002: 378.
[14] 湖南省食品药品监督管理局. 湖南省中药饮片炮制规范[S]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2010: 379-380.
[15] 福建省卫生厅. 福建省中药炮制规范[S]. 福州: 福建科学技术出版社, 1988: 405-406.
[16] 陕西省食品药品监督管理局. 陕西省中药饮片标准[S]. 西安: 陕西科学技术出版社, 2008: 176-177.
[17] 张雪, 宋玉琴, 杨雨婷, 等. 益母草活血化瘀化学成分与药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2015, 38(2): 214-217.
[18] 李锴, 王树真, 李乐, 等. 益母草的化学成分和药理作用研究进展[J]. 广东化工, 2014, 41(2): 54-55.
[19] Shang X, Pan H, Wang X, et al. Leonurus japonicus Houtt.: ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional Chinese medicine[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(1): 14-32.
[20] 朱友林. HPLC 法测定癉闭舒胶囊中盐酸水苏碱的含量[J]. 中国药房, 2011, 22(16): 1509-1511.
[21] 方慧祥, 孔艳娥. HPLC 法测定八珍益母片中盐酸水苏碱的含量[J]. 中国药房, 2014, 25(16): 1517-1519.
[22] 程轩轩, 桑雪雨, 杨全, 等. 不同炮制方法及提取溶剂对益母草有效成分含量的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(22): 1850-1852.
[23] 江海燕, 陈国佩, 宁海梅. 益母草不同炮制品的质量研究[J]. 中成药, 2002, 24(4): 271-272.
[24] 丛悦, 王艳, 谢欣梅, 等. HPLC-UV 法测定益母草和酒炙益母草中丁香酸和芦丁的含量[J]. 河南大学学报(自然科学版), 2010, 40(5): 507-510.
[25] 宋崎, 周小初, 宋英, 等. 益母草炮制工艺的优化[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(3): 709-710.
[26] 马亚民, 梁景武, 聂惠生. 从益母草炭总生物碱的损失看益母草炭用药的不合理[J]. 陕西中医学院学报, 1994, 17(2): 32-33.

甘草次酸的抗肝癌作用机制及其作为肝靶向配体的研究进展^Δ

梁劲康^{1,2*}, 吴志玲¹, 吴广辉¹, 张桂君^{1#}(1.广东温氏大华农生物科技有限公司, 广东 云浮 527400; 2.广东药科大学药学院, 广州 510006)

中图分类号 R94;R28 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)22-3150-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.22.34

摘要 目的:为甘草次酸作为肝靶向配体的开发应用提供参考。方法:以“甘草次酸”“肝癌”“肝靶向”“给药系统”“Glycyrrhetic acid”“Liver cancer”“Hepatocellular carcinoma”“Liver targeting”“Drug delivery system”等为关键词,组合查询1990—2016年在PubMed、ScienceDirect、中国知网、万方、泉方学术等数据库中的相关文献,从甘草次酸的抗肝癌药理活性、肝靶向作用机制以及作为肝靶向修饰配体的研究等方面进行综述。结果与结论:共检索到相关文献2796篇,其中有效文献34篇。甘草次酸可通过多种途径抑制肝癌细胞的增殖。甘草次酸具有毒性低、易结合的特点,不仅可以作为前药的靶向配体,而且其修饰的药物载体也能特异性地靶向至肝癌病变部位。但是,甘草次酸介导的靶向给药体系在肝疾病模型中能否达到理想的肝靶向作用以及如何避免损伤正常肝组织,仍需进一步的研究探索。

关键词 甘草次酸;肝癌;作用机制;肝靶向;配体;给药系统

肝靶向药物递送系统主要采用物理或化学的方法将特定的配体引入药物载体,通过配体与细胞膜上的相应受体发生特异性结合,介导细胞实现对修饰有配基的载体材料的高效内吞,提高被包载药物在肝的累积量、延长药物半衰期,从而达到减少给药剂量和次数、降低药物毒副作用的目的。目前在肝靶向给药系统的研究中,应用较广泛的肝靶向配体包括识别去唾液酸糖蛋白

受体的半乳糖和乳糖、识别胆酸受体的胆酸盐、识别清道夫受体的高密度脂蛋白、识别甘露糖受体的甘露糖、识别甘草酸/甘草次酸受体的甘草酸以及甘草次酸等^[1-4]。但是,王蔚等^[5]认为,去唾液酸糖蛋白受体的密度和结合活性会随着生理病理条件的变化而发生改变,可能会导致其对半乳糖配基的特异性识别作用减弱;而胆酸及清道夫受体介导的肝靶向给药系统在体内并无显著的肝

- [27] 宋韶鹤, 苗明三. 益母草碱的研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(3): 141-143.
- [28] 叶绿萍. 水苏碱的药理作用研究进展[J]. 河北医药, 2016, 38(1): 118-121.
- [29] 刘新华. 益母草碱的合成及其对心血管保护作用的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2009.
- [30] 单晓莉, 章忱, 廖月玲, 等. 益母草水苏碱抑制去甲肾上腺素诱导心肌细胞胚胎基因再表达的作用[J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(2): 70-72.
- [31] 赵培, 吕嵘, 卫洪昌. 益母草水苏碱干预NE诱导乳鼠心肌细胞肥大的作用[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 16-19.
- [32] 秦美蓉, 王平, 王晓炜, 等. 盐酸益母草碱和盐酸水苏碱对大鼠离体子宫收缩的影响[J]. 今日药学, 2013, 23(7): 410-412.
- [33] 赵彩霞, 蔡长春, 张增巧, 等. 益母草的药理作用及临床应用研究进展[J]. 临床误诊误治, 2011, 24(2): 82-84.
- [34] 梁大华. 益母草的药理学研究进展[J]. 中外医学研究, 2015, 13(3): 160-162.
- [35] 杨明华, 王万青, 金祖汉, 等. 新鲜益母草缩宫作用的研究[J]. 基层中药杂志, 2001, 15(3): 61-62.
- [36] 孙蓉, 冯群, 赵庆华, 等. 益母草毒性研究进展[J]. 中国药物警戒, 2014, 11(2): 70-73.
- [37] 赵红, 李世民, 窦立雯, 等. 益母草生物碱药理毒理学研究进展[J]. 中国药物警戒, 2015, 12(12): 722-726.
- [38] 孙蓉, 吴旭东, 刘建伟, 等. 雷公藤、关木通、益母草对大鼠肾毒性的比较研究[J]. 中药药理与临床, 2005, 21(2): 26-28.
- [39] 黄伟, 孙蓉. 益母草肾毒性与氧化损伤机制的相关性研究[J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 54-56.
- [40] 罗毅, 冯晓东, 刘红燕, 等. 益母草总生物碱对小鼠肝、肾的亚急性毒性作用[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30(1): 7-10.
- [41] 罗毅, 刘红燕, 马郁文, 等. 大鼠口服益母草石油醚提取物的毒性研究[J]. 中国药学杂志, 2008, 43(7): 499-502.
- [42] 黄伟, 孙蓉, 张作平. 益母草不同炮制品的小鼠急性毒性实验研究[J]. 中国药物警戒, 2010, 7(2): 65-69.

^Δ 基金项目:广东省科技计划项目(No.2012A020800004)

* 硕士。研究方向:药物新剂型与新技术研究。电话:0766-2929830。E-mail:liang_jingkang123@163.com

通信作者:博士。研究方向:兽医药理学与毒理学研究。电话:0766-2929830。E-mail:lczgj1987@163.com

(收稿日期:2016-09-27 修回日期:2017-02-14)

(编辑:余庆华)