

# 芹菜素在大鼠体内代谢产物的鉴定与分析<sup>Δ</sup>

张亚洲<sup>1,2\*</sup>, 王涛<sup>1</sup>, 邹树良<sup>1</sup>, 刘海林<sup>1</sup>, 晏晨<sup>3#</sup>(1.贵州理工学院制药工程学院, 贵阳 550003; 2.广西药用植物园, 南宁 530000; 3.安顺市医院, 贵州安顺 561000)

中图分类号 R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0479-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.15

**摘要** 目的:阐明芹菜素在大鼠体内的生物转化形式,推测其可能的代谢途径。方法:取大鼠分为空白组和给药组(灌胃给予芹菜素,200 mg/kg),每组6只。给药24 h内分别收集两组的尿液和粪便,进行相应处理后同时在正离子模式和负离子模式下采用高效液相串联离子阱飞行时间多级质谱法进行分析检测。结果:从给药组的大鼠尿液中鉴定出9个代谢产物,分别为芹菜素发生2,3位双键还原(U1、U7、U8、U9)、与葡萄糖醛酸结合(U2、U3、U4)、与硫酸酯结合(U5、U6、U7、U8、U9)、与葡萄糖结合的产物(U2);从给药组的大鼠粪便样品中鉴定出4个代谢产物,分别为芹菜素发生2,3位双键还原(代谢产物F3)、与葡萄糖醛酸结合(F2)、与葡萄糖结合的产物(F1)。结论:芹菜素在大鼠体内主要以原型药物存在,推测在肠道细菌的作用下可发生2,3位双键的还原,在肠道与体内排泄时均可形成葡萄糖醛酸或葡萄糖结合产物,而形成硫酸酯结合产物则仅在体内排泄时发生。

**关键词** 芹菜素;高效液相串联离子阱飞行时间多级质谱法;大鼠;尿液;粪便;代谢产物;鉴定;分析

## Identification and Analysis of Apigenin Metabolites in Rats

ZHANG Yazhou<sup>1,2</sup>, WANG Tao<sup>1</sup>, ZOU Shuliang<sup>1</sup>, LIU Hailin<sup>1</sup>, YAN Chen<sup>3</sup>(1.School of Pharmaceutical Engineering, Guizhou Institute of Technology, Guiyang 550003, China; 2.Guangxi Medicinal Botanical Garden, Nanning 530000, China; 3.Anshun Municipal Hospital, Guizhou Anshun 561000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To clarify the bio-transformation form of apigenin in rats, and to speculate its possible metabolic pathway. **METHODS:** Rats were divided into blank group and medication group (apigenin 200 mg/kg, i.g.) with 6 rats in each group. Urine and feces samples were collected from 2 groups within 24 h after medication. After corresponding treatment, urine and feces samples were analyzed and detected by HPLC-IT-TOF-MS<sup>n</sup> under cation mode and anion mode. **RESULTS:** 9 metabolites were identified in urine sample of rats from medication group, i.e. 2,3-double bond reduction of apigenin (U1, U7, U8, U9), bonded to glucuronic acid (U2, U3, U4), bonded to sulphate (U5, U6, U7, U8, U9) and bonded to glucose (U2). 4 metabolites were identified in feces sample of rats from medication group, i.e. 2,3-double bond reduction of apigenin (F3), bonded to glucuronic acid (F2) and bonded to glucose (F1). **CONCLUSIONS:** Apigenin mainly exists in form of prototype drug in rats. The reduction happens on 2,3-double bond by the intestinal bacteria, and the product of apigenin bonded to glucuronic acid or glucose can be formed when excreting in intestinal tract and rats *in vivo*, while the product of apigenin bonded to sulphate can be formed only when excreting in rats *in vivo*.

**KEYWORDS** Apigenin; HPLC-IT-TOF-MS<sup>n</sup>; Rats; Urine; Feces; Metabolites; Identification; Analysis

芹菜素(Apigenin, 5,7,4'-三羟基黄酮)是一种分布广泛的黄酮类化合物,又称芹黄素、洋芹菜素,其分子式为C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>5</sub>,相对分子质量为270,广泛分布于温带的蔬菜和水果中,尤以芹菜中含量为最高。芹菜素在一些药用植物如车前子、络石藤等中也有很高的含量,植物源性饮料如茶以及一些调味品中也有分布<sup>[1-4]</sup>。近年来对芹菜素药理作用的研究较为活跃,发现其具有多方面的药理活性,其对肿瘤的化学预防作用及其机制研究已较为深入;此外,芹菜素还具有抗炎、降血压、抗动脉硬化和血栓、抗焦虑、抗菌、抗病毒以及抗氧化等多方面的生物学活性<sup>[5-9]</sup>。但对其在体内过程的研究目前仅有给予芹菜素后的相关检测分析,而其体内代谢的物质基础尚未完全明确<sup>[7-11]</sup>。本研究在给予大鼠芹菜素后收集生物样品,对其代谢

产物进行高分辨质谱(MS)分析,以鉴定和明确芹菜素可能的代谢产物及代谢途径,阐述芹菜素体内可能的化学变化。

芹菜素的化学结构式见图1。

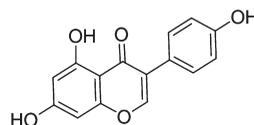


图1 芹菜素的化学结构图

Fig 1 The structure of apigenin

## 1 材料

### 1.1 仪器

高效液相色谱(HPLC)仪,包括LC-20AD泵、CTO-20A柱温箱、SIL-20AC自动进样器、SPD-M20A PDA检测器、CBM-20A控制系统、离子阱串联飞行时间MS仪(日本Shimadzu公司)。

### 1.2 对照品与试剂

芹菜素对照品(成都维克奇生物技术有限公司,批号:20121107,纯度:99.5%);乙腈、甲醇均为色谱级;水为自制纯

<sup>Δ</sup>基金项目:广西自然科学基金项目(No.2013GXNSFBA019187);贵州理工学院高层次人才科研项目(No.XJGC20141106)

\*副教授,博士。研究方向:天然药物的活性成分和代谢。电话:0851-88210721。E-mail:zhangyazhou@git.edu.cn

#通信作者:主任药师,博士生导师。研究方向:天然活性成分代谢。电话:023-68765997。E-mail:liusongqing@hotmail.com

化水。

### 1.3 动物

SPF级SD大鼠, ♂, 体质量220~250 g, 6个月, 北京大学医学部动物中心提供, 实验合格证号: SYXK(京)2006-0025。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与色谱条件

色谱柱: Phenomenex Gemini C<sub>18</sub> (250 mm×4.6 mm, 5 μm); Phenomenex Security Guard 预柱 (4 mm×3.0 mm, 5 μm); 保护柱: Phenomenex C<sub>18</sub>; 流动相: 乙腈(A)-水(B) (含甲酸, 100:0.1, V/V), 流速: 1.0 ml/min, 梯度洗脱; 柱温: 30 °C; 进样量: 20 μl。梯度洗脱程序见表1<sup>[6]</sup>。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution procedure

组分	时间, min							
	0→10	10→20	20→40	40→55	55→65	65→75	75→85	
A, %	5	5→15	15→40	40→65	65→100	100	100→5	
B, %	95	95→85	85→60	60→35	35→0	0	0→95	

MS条件: 正、负离子切换模式(多级MS<sup>3</sup>), 电喷雾离子源(ESI)离子源; 扫描范围: 100~1 000 Da (MS<sup>1</sup>); m/z: 50~1 000 Da (MS<sup>2</sup>, MS<sup>3</sup>); 接口温度: 200 °C; 氮气流速: 1.5 L/min; 喷雾电压: ±4.0 kV; 相对碰撞诱导解离能: 50%。所有数据均用LC MS Solution Software Version 3.60 (日本 Shimadzu 公司) 处理。其余参数均为系统优化产生。

### 2.2 样品的收集、处理与分析

2.2.1 样品的收集 大鼠分成空白组和给药组, 每组6只, 按体质量ig 芹菜素(在1%的羧甲基纤维素钠水溶液中混悬, 质量浓度20 mg/ml) 200 mg/kg<sup>[6]</sup>。24 h内分别收集两组尿液和粪便(样品收集处理后, 称取1.0 g用于分析检测), 进行相应的样品处理后备用。

2.2.2 样品的处理 取收集到的粪使用烘箱50 °C烘干、研细; 尿液的处理为旋转蒸发至干。称取1.0 g, 加入甲醇30 ml进行超声30 min处理, 离心(半径20 cm, 30 min)后用微孔滤膜过滤即得。

2.2.3 样品的分析 取“2.2.2”项样品同时在正离子模式(PI)、负离子模式(NI)下检测, 采用HPLC串联离子阱高分辨飞行时间多级MS对各样品进行分析与对比, 结果在NI模式下的总离子流色谱(TIC)图中, 发现了尿中代谢产物9个、粪便中代谢产物3个。NI模式下样品的TIC图见图2。

### 2.3 芹菜素的MS裂解碎片与裂解规律分析

在NI模式下得到了芹菜素的MS<sup>1</sup>、MS<sup>2</sup>裂解图谱, 对离子碎片进行总结分析, 其结果见图3。

通过分析得出芹菜素在NI模式下的碎片裂解方式、裂解的碎片离子分子式、离子误差及丢失的可能中性碎片(见表2), 并进一步推测出芹菜素在NI模式下分子可能会发生的裂解(见图4)。

根据以上对芹菜素的MS碎片离子裂解的分析总结, 可以根据二级碎片离子对比, 来鉴定可能来源于芹菜素的代谢产物, 并对其进行分析。

### 2.4 代谢产物分析

2.4.1 尿液中样品代谢产物分析 本试验共从大鼠尿液中鉴定了9个代谢产物, 分别为芹菜素发生2,3位双键还原的产物(U1、U7、U8、U9)、与葡萄糖醛酸结合的醛酸化产物(U2、U3、

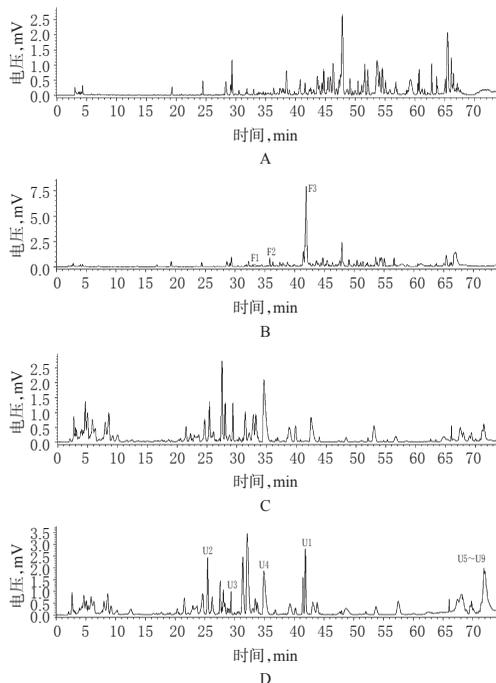


图2 NI模式下各样品的TIC图

A. 空白组粪便样品; B. 给药组粪便样品; C. 空白组尿液样品; D. 给药组尿液样品; F1~F3. 粪便中代谢产物; U1~U9. 尿液中代谢产物

Fig 2 TIC figure of samples in NI model

A. feces sample of blank group; B. feces sample of medication group; C. urine sample of blank group; D. urine sample of medication group; F1-F3. metabolites of feces sample; U1-U9. metabolites of urine sample

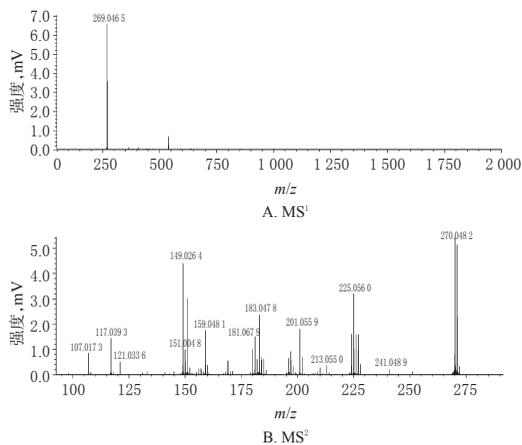


图3 NI模式下芹菜素MS的碎片裂解MS<sup>1</sup>、MS<sup>2</sup>图

Fig 3 MS<sup>1</sup> and MS<sup>2</sup> of apigenin ion fragment in NI model

U4)、与硫酸酯结合的磺酸化产物(U5、U6、U7、U8、U9)、与葡萄糖结合的糖苷化产物(U2), 见表3、图2D。

2.4.2 粪便中样品代谢产物分析 本试验共从大鼠粪便样品中鉴定了3个代谢产物, 分别为芹菜素发生2,3位双键还原的产物(F3)、与葡萄糖醛酸结合的醛酸化产物(F2)、与葡萄糖结合的糖苷化产物(F1), 见表3、图2B。

### 2.5 芹菜素给药后在大鼠体内可能的代谢途径

根据大鼠尿样检测结果, 可看出主要的代谢产物为芹菜素发生2,3位双键还原、与葡萄糖醛酸结合、与硫酸酯结合和与葡萄糖结合的产物。在粪便样品中则发现代谢产物为芹菜素发生2,3位双键还原、与葡萄糖醛酸结合、与葡萄糖结合的产物, 但是在粪便中也发现了二相结合代谢产物。芹菜素在

表2 NI模式下芹菜素的多级碎片离子[M-H]<sup>-</sup>

**Tab 2 The fragment ion [M-H]<sup>-</sup> of apigenin in NI model**

[M-H] <sup>-</sup>	离子丰度, %	分子离子与碎片离子分子式	误差, ppm	分子式
269.046 5		[M-H] <sup>-</sup>	3.72	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>
270.048 2	100			
149.026 4	40.73		8.72	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>
225.056 0	23.44	[M-H] <sup>-</sup> , -CO <sub>2</sub>	-1.78	C <sub>14</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
151.004 8	21.71			
183.047 8	20.50	[M-H] <sup>-</sup> , -H <sub>2</sub> O, -C <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	2.19	C <sub>13</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
159.048 1	14.22			C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>
181.067 9	13.54			C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> O
201.055 9	14.22	[M-H] <sup>-</sup> , -C <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	0.99	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
117.039 3	14.05			C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O
107.017 3	7.98			
121.033 6	3.82			
213.055 0	2.87	[M-H] <sup>-</sup> , -CO, -CO	-3.29	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>
241.048 9	0.67	[M-H] <sup>-</sup> , -CO		C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub>

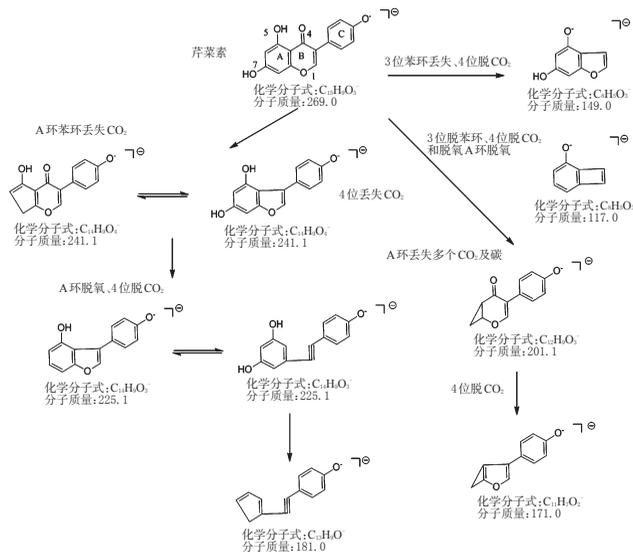


图4 NI模式下芹菜素可能的碎片裂解途径

Fig 4 The possible pathway of ion fragment from apigenin in NI model

表3 大鼠粪便和尿液样品中质谱鉴定的代谢产物

**Tab 3 Metabolite of feces sample and urine sample of rats**

样品或代谢物	保留时间, min	[M-H] <sup>-</sup>	[M+H] <sup>+</sup>	分子式	误差, ppm	碎片离子 m/z	代谢途径
尿液样品(U)							
芹菜素	41.927	269.045 1		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-1.49		原型
U1	41.447	271.060 6		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-2.21		还原产物
U2	25.227	607.138 7		C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	-4.45	607, 431, 269	糖苷化及葡萄糖醛酸产物
U3	30.428	431.109 3		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	-4.83	431, 269	葡萄糖醛酸产物
U4	34.222	445.078 6		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	2.25	445, 269	葡萄糖醛酸产物
U5	60.100	349.001 1		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-1.15	349, 269	磺酸化产物
U6	62.412	349.002 1		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-0.86		磺酸化产物
U7	64.543	351.016 7		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-3.70		还原, 磺酸化产物
U8	66.467	351.018 4		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	1.14		还原, 磺酸化产物
U9	68.028	351.016 3		C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-4.27		还原, 磺酸化产物
粪便样品(F)							
F1	32.158	431.097 9		C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>10</sub>	-1.16	431, 269	葡萄糖苷产物
F2	33.445	447.093 8		C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	3.58	447, 271	葡萄糖醛酸产物
F3	41.438	271.060 0		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-4.43		还原产物
芹菜素	41.678	269.044 3		C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	-4.46		原型

大鼠体内可能的代谢产物的化学结构图见图5(尿中代谢产物

用U表示, 粪便中代谢产物用F表示)。

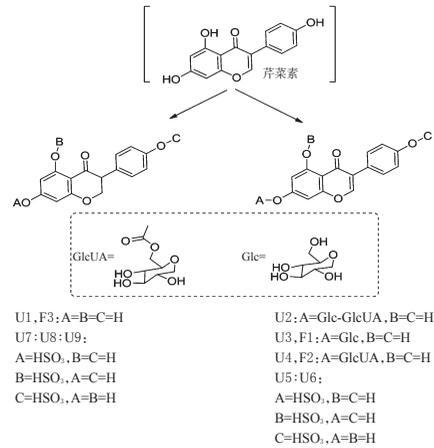


图5 芹菜素在大鼠体内的可能的代谢产物结构图

注: 图中A、B、C指取代基, H指氢

Fig 5 The structure of possible metabolites from apigenin in rats

Note: A, B and C mean substituent group, H means hydrogen

在图5中, A、B、C表示取代基, 取代基分别可能是H(氢)、HSO<sub>3</sub>(磺酸基)、Glc(葡萄糖)和GlcUA(葡萄糖醛酸); U1~U9表示为尿样中代谢产物的编号, F1~F3表示为粪样中代谢产物的编号。其中“U1, F3”“U3, F1”“U4, F2”表示尿样中发现的这些代谢产物与粪样中发现的这些代谢产物有可能是同一个代谢产物; 而“U5: U6”“U7: U8: U9”则表示这些代谢产物的取代基相同, 只是链接的位置不同, 当不能明确确定其结构时, 这几种代谢产物之间的化学结构是可以互换的。

### 3 讨论

在本次实验中, 根据芹菜素的多级MS裂解规律来分析鉴定可能来源于芹菜素的代谢产物是一种切实可行的方法, 同时也为高分辨MS在代谢产物鉴定中的应用提供了借鉴。

芹菜素在大鼠体内主要的代谢过程推测为在肠道发生2, 3位双键还原; 与葡萄糖结合也可能发生在肠道, 或是吸收后在体内发生; 硫酸酯结合产物只发生在体内, 于尿中排泄; 发生2, 3位双键还原则是由肠道细菌完成。由此说明芹菜素黄酮和类似黄酮类化合物可以用特定的肠道细菌转化为2, 3位双键还原的代谢产物; 与硫酸酯、葡萄糖醛酸的结合物则明确了芹菜素从体内清除的方式; 另外, 基本明确了芹菜素是其体内的活性物。

芹菜素是一种黄酮类化合物, 不但广泛存在于自然界中, 且易于人工合成, 体外研究或动物实验显示芹菜素具有多方面的药理作用, 因此具有广阔的开发前景。然而, 目前芹菜素的药理作用研究大多处于体外试验和动物模型阶段, 与临床应用还有一定的距离, 还有待于进一步研究。本研究可为后续研究提供一定的借鉴。

### 参考文献

[1] 王海娣, 刘艾林, 杜冠华. 芹菜素药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2008, 17(18): 1561.

[2] 孙斌, 瞿伟菁, 张晓玲. 芹菜素的药理作用研究进展[J]. 中药材, 2004, 27(7): 531.

[3] 杨周萍, 臧林泉, 黄婕, 等. 芹菜素抗肿瘤SPC-A1细胞增殖和诱导凋亡作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20

# 癌痛巴布剂中细辛脂素释放度和离体透皮率的测定<sup>Δ</sup>

周燕萍<sup>1\*</sup>, 瞿 娇<sup>2</sup>, 杨全伟<sup>3</sup>, 徐宏峰<sup>3</sup>, 张 耕<sup>3</sup>, 胡作为<sup>3#</sup>(1.湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430061; 2.湖北中医药大学临床医学院, 武汉 430061; 3.武汉市第一医院, 武汉 430022)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)04-0482-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.04.16

**摘要** 目的:测定癌痛巴布剂中细辛脂素释放度和离体大鼠透皮率。方法:采用自制的释放度装置以及改良的Franz扩散池,以离体的大鼠皮肤为屏障、生理盐水为溶剂,采用高效液相色谱法测定细辛脂素含量,考察癌痛巴布剂20、50、80、120 min内的释放度和2、4、8、12、24 h内的透皮量,计算累计释放度和累计透皮率。结果:癌痛巴布剂中细辛脂素的120 min累计释放度为73.01%;24 h离体透皮率为26.01%,细辛脂素的透皮动力学方程为 $Q=5.717 7t^{1/2}-0.385 4$ ( $r=0.979$ )。结论:癌痛巴布剂具有良好的释放及透皮性能,透皮动力学符合Higuchi方程。

**关键词** 癌痛巴布剂;细辛脂素;释放度;离体透皮率;高效液相色谱法

## Determination of Release Rate and *in vitro* Transdermal Rate of Asarinin in Cancer Pain Cataplastm

ZHOU Yanping<sup>1</sup>, QU Jiao<sup>2</sup>, YANG Quanwei<sup>3</sup>, XU Hongfeng<sup>3</sup>, ZHANG Geng<sup>3</sup>, HU Zuowei<sup>3</sup>(1.Clinical College of TCM, Hubei University of TCM, Wuhan 430061, China; 2.Clinical Medicine College, Hubei University of TCM, Wuhan 430061, China; 3.Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To determinate the release rate and *in vitro* transdermal rate of asarinin in Cancer pain cataplastm. METHODS: Using homemade devices and modified France diffusion, isolated skin of rats as barrier, normal saline as solvent, the content of asarinin was determined by HPLC. Release rate of Cancer pain cataplastm within 20, 50, 80 and 120 min and transdermal amount within 2, 4, 8, 12, 24 h were investigated, and accumulative release rate and accumulative transdermal rate were calculated. RESULTS: Accumulative release rate by 120 min of asarinin in Cancer pain cataplastm was 73.01%; 24 h *in vitro* transdermal rate was 26.01%, and transdermal kinetics equation of asarinin was  $Q=5.717 7t^{1/2}-0.385 4$  ( $r=0.979$ ). CONCLUSIONS: Cancer pain cataplastm has good release and transdermal performance. Its transdermal kinetics is in line with Higuchi equation.

**KEYWORDS** Cancer pain cataplastm; Asarinin; Release rate; *in vitro* transdermal rate; HPLC

癌痛巴布剂为武汉市第一医院肿瘤科胡作为主任医师临床经验方,其处方为川乌、细辛、蚤休、莪术、乳香、没药、龙血竭、蟾酥、冰片、薄荷脑,全方以温经散寒通络、解毒活血化痰立法<sup>[1]</sup>,临床上取得了较好疗效。其制法为:按处方比例称取川乌、细辛、蚤休3味药材,用70%乙醇按优选的最佳提取工艺

回流提取,将所得药液水浴挥发浓缩成稠膏;按比例称取乳香、没药、莪术,粉碎成10~30目,过4号筛,用超临界-CO<sub>2</sub>萃取法按最佳提取工艺萃取挥发油;按比例称取龙血竭、蟾酥、冰片、薄荷脑4味药材,粉碎,过100目筛;将上述所得稠膏,加基质调成药膏,加入乳香、没药、莪术所提取的挥发油,加入龙

(1):115.

- [4] 李星霞,万丽丽,朱金辉,等. HPLC法测定络石藤中黄酮苷元成分[J]. 中国药房, 2008, 19(6): 436.
- [5] 赵秀娟,夏薇,赵艳,等. 芹菜素人体内代谢研究[J]. 中国公共卫生, 2008, 24(4): 446.
- [6] 赵秀娟,吴坤. 芹菜素代谢动力学研究进展[J]. 中国公共卫生, 2007, 23(8): 1 020.
- [7] 娄月芬,唐跃年,孙朝荣,等. 用HPLC法测定大鼠血浆和胆汁中芹菜素的浓度[J]. 药学服务与研究, 2009, 9(3): 203.
- [8] Zhang YZ, Xu F, Dong J, *et al.* Profiling and identifica-

- tion of the metabolites of calycosin in rat hepatic 9 000×g supernatant incubation system and the metabolites of calycosin-7-O-β-D-glucoside in rat urine by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS<sup>n</sup> technique[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2012, 70(11): 425.
- [9] Zhang YZ, Xu F, Yi T, *et al.* Chemical profile analysis and comparison of two versions of the classic TCM formula Danggui Buxue Tang by HPLC-DAD-ESI-IT-TOF-MS<sup>n</sup> [J]. *Molecules*, 2014, 19(5): 5 650.
- [10] 赵秀娟,赵艳,张宇秋,等. 高效液相色谱电化学法检测人体血浆中芹菜素和相关黄酮类化合物[J]. 分析化学, 2007, 35(10): 1 517.
- [11] 丁健桦,王兴祥,张慧,等. 芹菜素的电喷雾萃取电离串联质谱[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(8): 1 714.

(收稿日期:2015-05-27 修回日期:2015-08-18)

(编辑:刘 萍)

Δ 基金项目:武汉市科技攻关项目(No.2013060602010263)  
\* 副教授,博士。研究方向:温病治则、方药的临床应用与实验研究。电话:027-68889038。E-mail:zhouyp0515@sina.com  
# 通信作者:主任医师,博士。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。电话:027-85332014。E-mail:huzouwei@sohu.com