

不同产地丫蕊花不同部位中3种皂苷成分含量测定及差异分析[△]

陈 帅*,张 美,袁崇均#,罗 森,王 笏(四川省中医药科学院中药药学研究所,成都 610041)

中图分类号 R917;R284.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)03-0325-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.03.14

摘 要 目的:建立测定丫蕊花中重楼皂苷Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ含量的方法,比较不同产地丫蕊花不同部位中这3种皂苷成分的含量差异。方法:采用高效液相色谱法测定10个产地丫蕊花的全草部位和地下部位中重楼皂苷Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ的含量,色谱柱为Kromasil C₁₈,流动相为乙腈-水(梯度洗脱),流速为1.0 mL/min,柱温为35 ℃,检测波长为203 nm,进样量为10 μL。以3种皂苷成分的含量为指标,对20批次丫蕊花进行聚类分析和偏最小二乘判别分析,对样品进行聚类区分,并确定其主要差异性成分。结果:重楼皂苷Ⅱ、重楼皂苷Ⅵ、重楼皂苷Ⅶ的检测质量线性范围分别为0.051~2.04、0.007~0.28、0.168~6.72 μg($r \geq 0.999 5$);检测限分别为1.92、1.75、1.87 ng,定量限分别为6.40、5.87、6.23 ng;精密度、重复性、稳定性(24 h)的RSD均小于2%($n=6$);平均回收率分别为99.29%、101.38%、99.64%,RSD分别为1.17%、2.64%、0.75%($n=6$)。20批次样品的重楼皂苷Ⅱ含量为0.615~1.875 mg/g,重楼皂苷Ⅵ含量为0~0.095 mg/g,重楼皂苷Ⅶ含量为3.158~12.354 mg/g。聚类分析结果显示,20批次样品被聚为两类,批次S9~S12为一类,其余16批次样品被聚为一类;偏最小二乘判别分析结果显示,20批次样品分为3个区,批次S1、S2、S8、S14、S16、S20被分为Ⅰ区,批次S9~S12被分为Ⅱ区,其余样品被分为Ⅲ区。不同产地的丫蕊花存在品质差异,且全草和地下部位中3种皂苷成分无差异性。权重排序结果显示,重楼皂苷Ⅶ为丫蕊花药材中主要差异性成分,其中彭州和大邑县产丫蕊花药材中重楼皂苷Ⅶ最高。结论:本方法简单方便、灵敏度高,可用于丫蕊花中3种皂苷成分的含量测定。以彭州和大邑县产丫蕊花活性成分含量较高、质量较好。

关键词 高效液相色谱法;丫蕊花;重楼皂苷Ⅱ;重楼皂苷Ⅵ;重楼皂苷Ⅶ;聚类分析;偏最小二乘判别分析

Content Determination and Difference Analysis of 3 Saponins in Different Parts of *Ypsilandra thibetica* from Different Producing Areas

CHEN Shuai, ZHANG Mei, YUAN Chongjun, LUO Sen, WANG Jia (Institute of TCM, Sichuan Academy of TCM Sciences, Chengdu 610041, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for content determination of polyphyllin II, VI, VII in *Ypsilandra thibetica*, and to compare the differences of 3 saponins in different parts of *Y. thibetica* from different producing areas. METHODS: HPLC method was adopted to determine the contents of polyphyllin II, VI, VII in whole grass part and underground part of *Y. thibetica* from 10 producing areas. The determination was performed on Kromasil C₁₈ column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (gradient elution) at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was 35 ℃, and detection wavelength was set at 203 nm; sample size was 10 μL. With the contents of 3 saponins as the index, 20 batches of *Y. thibetica* were analyzed by cluster analysis and PLS-DA analysis; the aggregation of samples was analyzed and determined the primary difference components. RESULTS: The linear range of polyphyllin II, polyphyllin VI and polyphyllin VII were 0.051-2.04, 0.007-0.28, 0.168-6.72 μg, respectively ($r \geq 0.999 5$); the detection limits were 1.92, 1.75, 1.87 ng, respectively; and the quantitative limits were 6.40, 5.87, 6.23 ng, respectively; RSD of precision, reproducibility and stability tests (24 h) were all lower than 2% ($n=6$); the average recovery rates were 99.29%, 101.38% and 99.64%, with RSDs of 1.17%, 2.64%, 0.75% ($n=6$), respectively. The content of polyphyllin II was 0.615-1.875 mg/g, that of polyphyllin VI was 0-0.095 mg/g, and that of polyphyllin VII was 3.158-12.354 mg/g. Cluster analysis showed that 20 batches of samples were clustered into two groups, batch S9-S12 were clustered in to one group, and the other 16 batches of samples were clustered into another group. PLS-DA analysis showed that 20 batches of samples were divided into 3 areas, batch S1, S2, S8, S14, S16, S20 were included in area I; batch S9-S12 included in area II; and the

△ 基金项目:四川省公益性科研院所基本科研业务专项(No. A-2017N-35);中医药公共卫生服务补贴专项“全国中药资源普查项目”(No.财社[2017]66号)

* 副研究员。研究方向:中药化学。电话:028-85237395。E-mail:csdctcm@126.com

通信作者:主任中药师。研究方向:天然活性成分研究与开发。E-mail:86071401@qq.com

rest of the samples included in area III. The quality of *Y. thibetica* from different habitats was different, and there was no difference in the saponin composition between the whole grass and the underground part. Weight ranking found that polyphyllin VII was the main difference component in *Y. thibetica*, and the content of polyphyllin VII in *Y. thibetica*

from Pengzhou city and Dayi county was the highest. CONCLUSIONS: The established method is simple, convenient and sensitive. It can be used for the content determination of 3 saponins in *Y. thibetica*. The content of active components is higher and the quality is better in *Y. thibetica* from Pengzhou city and Dayi county.

KEYWORDS HPLC; *Ypsilandra thibetica*; Polyphyllin II; Polyphyllin VI; Polyphyllin VII; Cluster analysis; PLS-DA analysis

丫蕊花(*Ypsilandra thibetica* Franch)为百合科丫蕊花属植物,据《中华本草》记载,丫蕊花在民间以全草入药,具有清热、解毒、止血、活血、散结、利小便之功效,主治瘰疬、小便不利、水肿^[1-3]。研究发现,丫蕊花主要成分为甾体皂苷,迄今为止,已报道的从丫蕊花中分离出的甾体皂苷类化合物有50余种,还分离出了黄酮类化合物和糖酯类化合物^[4-6],丫蕊花提取物具有与重楼提取物相似的药理活性^[7]。由于目前重楼的市场年消耗量远超出其年生长量,加之重楼资源再生周期长,为此有必要从其他植物资源中寻找重楼的替代品。基于此,本文参照2015年版《中国药典》(一部)重楼的质量控制方法^[8]和文献方法^[9-12],建立丫蕊花中重楼皂苷II、VI、VII的含量测定方法,并采用聚类分析和偏最小二乘判别(PLS-DA)分析10个产地丫蕊花全草部位和地下部位中上述3种皂苷成分含量的差异,为丫蕊花药材的质量控制提供参考,也为丫蕊花替代重楼奠定了基础。

1 材料

1.1 仪器

Agilent 1100型高效液相色谱(HPLC)仪(美国Agilent公司);BP 211D型十万分之一电子天平(德国Sartorius公司);KQ-500E型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Integral 3型超纯水机(美国Millipore公司)。

1.2 药品与试剂

丫蕊花采摘于四川屏山、什邡、宝兴、古蔺、彭州、大邑、兴文、泸州、仁寿、浦江等地,由四川省中医药科学院资源与种植研究所张美副研究员鉴定为百合科丫蕊花属植物丫蕊花的全草或根茎,依次记为批次S1~S20;重楼皂苷II对照品(批号: MUST-17021906,纯度: >98%)、重楼皂苷VI对照品(批号: MUST-17052210,纯度: >98%)、重楼皂苷VII对照品(批号: MUST-17052211,纯度: >98%)均购自成都曼斯特生物科技有限公司;乙腈为色谱纯;乙醇、甲醇为分析纯;水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Kromasil C₁₈(150 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相: 乙腈(A)-水(B), 梯度洗脱(0→30 min, 30%A→60%A);流速: 1.0 mL/min;柱温: 35 °C;检测波长: 203 nm;进样量: 10 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取重楼皂苷II、VI、VII各对照品适量,分别置于10 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,分别制成含重楼皂苷II 1.02 mg/mL、重楼皂苷VI 0.14 mg/mL、重楼皂苷VII 1.68 mg/mL的对照品贮备液。分别精密量取重楼皂苷II对照品贮备液1 mL、重楼皂苷VI对照品贮备液1 mL、重楼皂苷VII对照品贮备液2 mL,置于同一10 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,制成含重楼皂苷II 0.102 mg/mL、重楼皂苷VI 0.014 mg/mL、重楼皂苷VII 0.336 mg/mL的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 取丫蕊花粉末(过三号筛)约0.50 g,精密称定,置于具塞锥形瓶中,精密加入乙醇25 mL,密塞,称定质量后,加热回流30 min,放冷,再称定质量,用乙醇补足减失的质量,摇匀,过滤,取续滤液,即得供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量空白对照液(甲醇溶液)、混合对照品溶液和供试品溶液,按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果,重楼皂苷II、VI、VII与其他组分色谱峰的分度均大于1.5,理论板数均大于5 000,空白对照对其测定无干扰。高效液相色谱图见图1(空白对照溶液图略)。

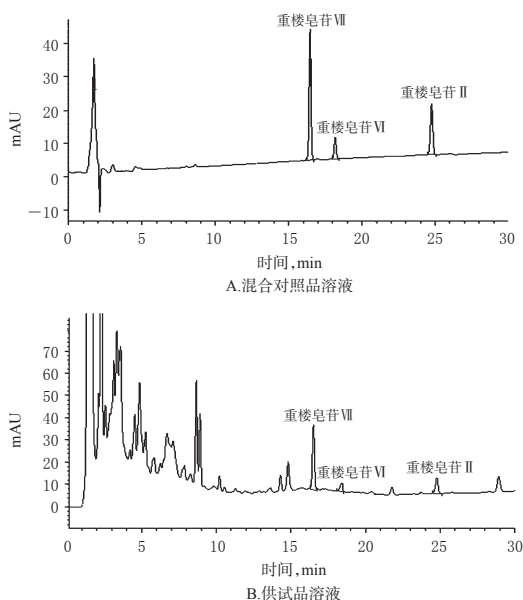


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.1”项下混合对照品溶液 0.5、1、2、5、10、15、20 μL ,按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测成分进样量为横坐标(x)、峰面积为纵坐标(y)进行线性回归分析,结果见表1。

表1 线性关系考察结果

Tab 1 Results of linear relationship investigation

待测成分	回归方程	r	线性范围, μg
重楼皂苷II	$y=304.9x+0.869$	0.999 7	0.051~2.04
重楼皂苷VI	$y=459.3x+0.703$	0.999 5	0.007~0.28
重楼皂苷VII	$y=339.1x-0.486$	0.999 9	0.168~6.72

2.5 检测限与定量限考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,以甲醇逐级稀释,按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。当信噪比为3:1、10:1时,分别测得检测限和定量限。结果,重楼皂苷II、VI、VII的检测限分别为1.92、1.75、1.87 ng,定量限分别为6.40、5.87、6.23 ng。

2.6 精密度试验

精密吸取“2.2.1”项下混合对照品溶液 10 μL ,按照“2.1”项下色谱条件连续进样6次,记录峰面积。结果,重楼皂苷II、VI、VII峰面积的RSD分别为0.52%、0.88%、0.27% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,室温下放置0、2、4、6、12、24 h后,按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,重楼皂苷II、VI、VII峰面积的RSD分别为0.65%、0.97%、0.40% ($n=6$),表明供试品溶液在室温条件下放置24 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

取同一批丫蕊花粉末(批次:S5)6份,每份0.5 g,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算重楼皂苷II、VI、VII的含量。结果,重楼皂苷II、VI、VII的平均含量分别为0.782、0.095、7.265 mg/g, RSD分别为1.06%、1.35%、0.64% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

取已知含量的丫蕊花粉末(批次:S5)6份,每份0.25 g,精密称定,分别精密加入重楼皂苷II、VI、VII对照品适量,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按照“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,代入回归方程计算重楼皂苷II、VI、VII的含量并计算回收率,结果见表2。

2.10 样品含量测定

分别取20批次的丫蕊花粉末各0.5 g,按照“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按照“2.1”项下色谱条件进

样测定,代入回归方程计算重楼皂苷II、VI、VII的含量,平行测定2次,取均值,结果见表3。

表2 加样回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery tests

待测成分	取样量, mg	待测成分已知含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %		
					计算值	平均值	RSD
重楼皂苷II	251.88	0.197	0.204	0.404	101.49	99.29	1.17
	237.83	0.186	0.204	0.386	98.05		
	263.47	0.206	0.204	0.408	99.00		
	253.74	0.198	0.204	0.401	99.30		
	247.65	0.194	0.204	0.396	99.19		
	257.80	0.202	0.204	0.403	98.73		
重楼皂苷VI	251.88	0.024	0.028	0.053	103.83	101.38	2.64
	237.83	0.023	0.028	0.050	97.88		
	263.47	0.025	0.028	0.054	103.47		
	253.74	0.024	0.028	0.053	103.20		
	247.65	0.024	0.028	0.052	101.69		
	257.80	0.024	0.028	0.052	98.25		
重楼皂苷VII	251.88	1.830	1.680	3.511	100.06	99.64	0.75
	237.83	1.728	1.680	3.405	99.83		
	263.47	1.914	1.680	3.577	98.98		
	253.74	1.843	1.680	3.514	99.44		
	247.65	1.799	1.680	3.458	98.74		
	257.80	1.873	1.680	3.566	100.78		

表3 20批丫蕊花样品含量测定结果($n=2$)

Tab 3 Results of content determination of 20 batches of *Y. thibetica* samples ($n=2$)

批次	产地	部位	含量, mg/g		
			重楼皂苷II	重楼皂苷VI	重楼皂苷VII
S1	屏山	地下	1.875	-	4.873
S2	屏山	全草	1.547	0.078	3.158
S3	什邡	地下	0.823	0.074	7.386
S4	什邡	全草	0.615	0.071	7.689
S5	宝兴	地下	0.782	0.095	7.265
S6	宝兴	全草	0.701	0.085	6.584
S7	古蔺	全草	0.877	0.083	3.497
S8	古蔺	地下	1.465	-	4.387
S9	彭州	全草	1.109	0.077	11.978
S10	彭州	地下	1.412	0.069	12.354
S11	大邑	全草	1.045	0.063	9.753
S12	大邑	地下	1.317	0.058	9.237
S13	兴文	全草	0.846	0.072	6.238
S14	兴文	地下	1.330	0.059	4.069
S15	泸州	全草	0.879	0.089	4.587
S16	泸州	地下	1.245	-	5.472
S17	仁寿	全草	0.845	0.055	4.398
S18	仁寿	地下	1.056	0.067	3.564
S19	浦江	全草	0.897	0.086	4.578
S20	浦江	地下	0.974	-	6.253

注:“-”表示未检出

Note:“-” means not detected

2.11 聚类分析

聚类分析是一种根据样品自身的属性,用数学方法按照某种相似性或差异性指标,定量地确定样品之间的亲疏关系,并按这种亲疏关系程度对样品进行聚类的探索性分析方法^[13]。本研究以重楼皂苷II、VI、VII含量作

为指标,采用SPSS 22.0软件对20批次的丫蕊花样品进行聚类分析,结果见图2。

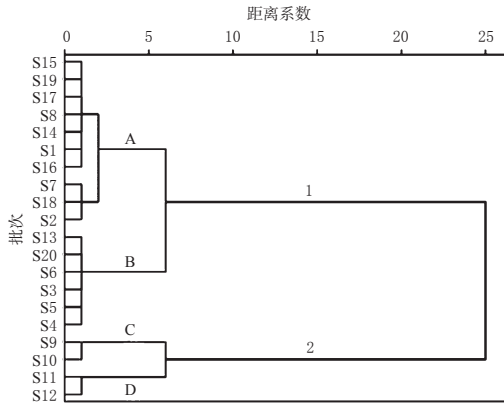


图2 20批丫蕊花样品中3种皂苷成分含量的聚类分析图

Fig 2 Cluster analysis plot of 3 saponin contents in 20 batches of *Y. thibetica* samples

由图2显示,20批次的丫蕊花样品一共聚为两大类,其中批次S1~S8、S13~S20聚为第一大类,批次S9~S12聚为第二大类。随着距离系数的减小,第一大类可继续分为A、B两类,第二大类继续分为C、D两类,四类区分明显,直接显示出不同产地的丫蕊花存在品质差异。分析同一地区不同部位样品的类别发现,同一地区丫蕊花的全草部位和地下部位未被明显区分,表明全草部位和地下部位中3种皂苷成分未出现明显差异。

2.12 PLS-DA

PLS-DA是一种可靠、稳健的判别分析统计方法,适用于样品质量控制及类别预测,可显示出样本之间差异主要是由哪些变量引起的。为了更好地分析20批次丫蕊花之间重楼皂苷II、VI、VII含量的差异,本研究选取该20批次样品为观察对象,记为Y变量,以3种皂苷成分含量记为X变量,采用SIMCA-P 11.5软件进行PLS-DA。结果,监督模型解释率为0.786、模型预测率为0.705,两者相近且大于0.5,证明模型稳定、预测能力较好。20批次丫蕊花样品被分成3区,批次S1、S2、S8、S14、S16、S20被分为I区,批次S9~S12被分为II区,其余样品被分为III区,3个区区分明显,直观显示出样品间的差异。分析同一地区丫蕊花全草部位和地下部位中3种皂苷成分含量,两者未显示出显著性差异。以含量较高的重楼皂苷VII为主成分1、重楼皂苷II为主成分2,以其投影的得分值 $t[1]$ 、 $t[2]$ 为坐标生成PLS-DA得分图。20批丫蕊花样品的PLS-DA得分图见图3。

进一步分析重楼皂苷II、VI、VII的变量权重重要性排序值(VIP),筛选出影响样品分区的主要差异性成分。结果,重楼皂苷VII色谱峰的VIP>重楼皂苷II色

峰的VIP>重楼皂苷VI色谱峰的VIP,其中重楼皂苷VII色谱峰的VIP>1,表明重楼皂苷VII为丫蕊花药材的主要差异性成分。3种皂苷成分的VIP图见图4。

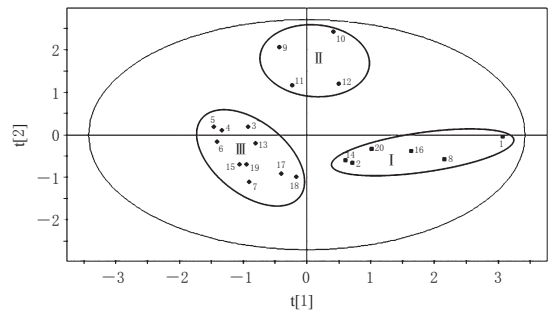


图3 20批丫蕊花样品的PLS-DA得分图

Fig 3 PLS-DA score plot of 20 batches of *Y. thibetica* samples

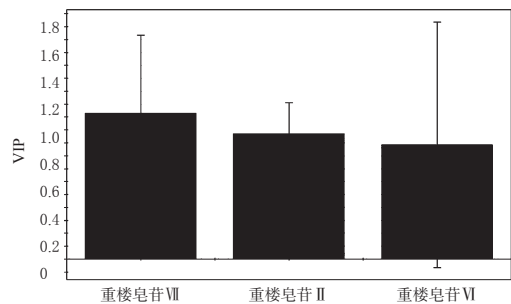


图4 3种皂苷成分的VIP图

Fig 4 VIP plot of 3 saponins

3 讨论

3.1 提取方法的筛选

笔者前期对丫蕊花药材的提取溶剂(甲醇、乙醇)、提取工艺(水浴回流、超声)、提取时间(15、30、60 min)等影响因素进行考察。结果,以乙醇回流超声30 min提取后,色谱峰数量及响应值均不再增加,提示所测成分已基本提取完全,且该提取工艺简单、耗时短、易操作、毒副作用小,故以此作为本研究丫蕊花药材的提取方法。

3.2 不同产地丫蕊花不同部位的差异

本研究结果显示,不同产地丫蕊花的重楼皂苷II、VI、VII成分含量存在差异,其中彭州(地下部位)的丫蕊花中重楼皂苷VII含量最高,达到12.36 mg/g,屏山(地下部位)的丫蕊花中重楼皂苷II含量最高,达到1.88 mg/g,少数地区的丫蕊花药材未检出重楼皂苷VI。分析聚类分析和PLS-DA结果显示,虽然二者的分区结果稍有区别,但均将样品S9~S12聚为一类,原因可能是这4批次的丫蕊花中重楼皂苷II、VI、VII含量均比较高,与其余批次丫蕊花样品区分明显,可间接说明彭州和大邑县非常适合丫蕊花药材的生长及栽培,且地下部位和全草部位中3种皂苷成分的含量差异不明显;VIP结果提示重楼皂苷VII为丫蕊花药材的主要差异性成分。

3.3 丫蕊花的市场价值

药理研究表明,丫蕊花具有显著的抗肿瘤作用,对皮肤癌、子宫癌、肝癌、肺癌、咽喉癌、胰腺癌等肿瘤细胞的增殖具有抑制作用^[14-15];Xie BB等^[16]研究发现丫蕊花中的2种螺甾皂苷对5种人肿瘤细胞株(K562、SPC-A-1、BGC-823、Eca-109、AGS)具有体外毒性,对多种植物病原真菌和动物致病性细菌具有抑制作用;Liu HY等^[17]研究发现丫蕊花皂苷P对非小细胞肺癌A549细胞和急性粒细胞白血病HL-60细胞具有抑制作用;陈昌祥等^[18]还从丫蕊花中提取分离出一种高含量的止血活性成分Y-1,适用于出血性疾病,完成了妇科止血新药“峨眉苷胶囊”及其原料药“峨眉苷”的临床前研究。由此表明,丫蕊花具有值得深入开发利用的市场价值。

此外,本研究考察了不同产地丫蕊花不同部位中重楼皂苷Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ的含量,结果显示,多数产地的丫蕊花均能达到2015年版《中国药典》(一部)对重楼中相关皂苷成分含量的规定(重楼皂苷Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ、Ⅶ总含量不得少于0.6%)^[8],为丫蕊花替代重楼奠定了基础。

3.4 问题和不足

由于本研究为普查项目,目前的采收产地仅限于四川境内,样品数量代表性不够充分,下一步研究将考察省外产地,丰富样本数量,并对彭州和大邑县的丫蕊花药材进行深入调研,包括气候、海拔、土壤等自然因素和人工培育技术,并利用化学方法分离、纯化丫蕊花的专属成分,以助于充分开发利用丫蕊花药材资源。

参考文献

[1] 国家中医药管理局中华本草编委会.中华本草:8册[M].上海:上海科技出版社,1999:149.

[2] 中国科学院中国植物志编委会.中国植物志:24卷[M].北京:科学出版社,2000:86.

[3] 陈文红,税玉民,喻智勇.滇东南丫蕊花属(百合科)一新种及其生物地理学意义[J].植物研究,2003,23(3):267-268.

[4] 卢毅.丫蕊花的化学成分研究[D].昆明:西南林业大学,2009.

[5] 杜丙源.丫蕊花的化学成分研究[D].南京:中国药科大学,2011.

[6] 杨俊芸.丫蕊花和梨果薯的的化学成分研究以及 taccalonnide A 的化学结构修饰[D].昆明:云南中医学院,2008.

[7] 周俊,陈昌祥,倪伟.丫蕊花(Ypsilandra)属植物在制备治疗出血性疾病药物中的应用,中国:03117694.1[P].2003-04-15.

[8] 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,2015:260.

[9] 韩平,阮成江,王海明,等.HPLC法测定重楼块根中4种重楼皂苷含量研究[J].大连民族大学学报,2018,20(1):17-20.

[10] 谭麒冉,周梦娣,龙淑贤,等.重楼替代药材丫蕊花研究进展[J].中草药,2017,48(1):203-210.

[11] 袁会琼,刘江,夏从龙,等.毛重楼药材的质量标准研究[J].中国药房,2017,28(21):2985-2988.

[12] 金琳,吴钰颖,戴雪雯,等.基于多指标成分含量测定及HPLC指纹图谱的多茎重楼品质评价[J].中草药,2019,50(13):3178-3186.

[13] 张严,谢岩黎,孙淑敏.近红外光谱结合化学计量学方法在油脂检测中的应用[J].粮油与油脂,2015,28(1):66-68.

[14] 夏黎,郭强,张水英,等.百合科药用植物丫蕊花的研究进展[J].中国中药杂志,2013,38(20):3413-3418.

[15] NORIO K, YASUHIKO T, NORIAKI U, et al. *Extraction of anticancer steroidal saponins from Ypsilandra thibetica*, Japan:08040914[P].1996-02-13.

[16] XIE BB, LIU HY, NI W, et al. Ypsilandrosides C-G, five new spirostanol saponins from Ypsilandra thibetica[J]. *Steroids*, 2009,74(12):950-955.

[17] LIU HY, CHEN CX, LU Y, et al. Steroidal and pregnane glycosides from Ypsilandra thibetica[J]. *Nat Prod Bioprospect*, 2012,2(1):11-15.

[18] 陈昌祥,周俊,倪伟,等.妇科止血新药峨眉苷胶囊及其原植物丫蕊花药材的研究[C]//2011年全国药物化学学术会议:药物的源头创新论文摘要集,北京:中国药学会,2011:116.

(收稿日期:2019-11-11 修回日期:2019-12-15)

(编辑:邹丽娟)

《中国药房》杂志——中文核心期刊,欢迎投稿、订阅