

发酵工艺对连翘砒溶液活性成分及体外抑菌活性的影响

白俊毅^{1,2} 熊婷婷³ 傅超美² 杨向东¹ (1. 成都肛肠专科医院 成都 610000; 2. 成都中医药大学; 3. 四川省妇幼保健院)

摘要 目的: 研究发酵前后连翘砒溶液活性成分及体外抑菌活性的变化情况。**方法:** 采用 HPLC 法测定连翘砒溶液发酵前后活性成分的变化情况; 采用肉汤稀释法, 以庆大霉素为阳性对照, 检测连翘砒溶液发酵前后以及发酵后不同部位对变形杆菌、大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抑菌活性和最低抑菌浓度 (MIC)。**结果:** 发酵后连翘砒溶液部分色谱峰的峰面积发生显著变化, 并有新的色谱峰生成; 发酵后的连翘砒溶液抑菌活性明显增强, 其苯和氯仿萃取样品几乎无抑菌活性, 碱沉部分对 3 种菌有不同程度的抑菌活性, 90% 乙醇醇沉部分对金黄色葡萄球菌具有一定的抑制作用。**结论:** 发酵工艺可显著提高连翘砒溶液的抑菌活性; 发酵过程中连翘砒溶液中部分活性成分之间发生相互转化, 并生成新的成分, 其可能是发酵后抑菌活性增强的物质基础。

关键词 连翘砒溶液; 发酵; 活性成分; 体外抑菌作用

中图分类号: R965. 1 文献标识码: A 文章编号: 1008-049X(2020)03-0566-04

Effects of Fermentation Process on the Active Ingredients and Antibacterial Activity *in vitro* of Lianzhifan Solution

Bai Junyi^{1,2}, Xiong Tingting³, Fu Chaomei², Yang Xiangdong¹ (1. Chengdu Anorectal Hospital, Chengdu 610000, China; 2. Chengdu University of TCM; 3. Sichuan Provincial Hospital for Women and Children)

ABSTRACT Objective: To study the changes of active ingredients and antibacterial activity *in vitro* of Lianzhifan solution before and after fermentation. **Methods:** HPLC was used to determine the changes of active ingredients before and after fermentation. Using gentamicin as the positive control, the micro-broth dilution method was used to determine the antibacterial activity and minimum inhibitory concentration (MIC) of Lianzhifan solution before and after fermentation on *Proteus*, *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Results:** After fermentation, the peak area of some active ingredients in Lianzhifan solution changed significantly and some new chromatographic peaks appeared. After fermentation, the antibacterial activity of Lianzhifan solution increased obviously, benzene and chloroform extraction samples showed mild bacteriostatic activity, the alkali-sedimentation part had different bacteriostatic activity to the three kinds of bacteria, and the 90% alcohol concentration had some inhibitory effect on *staphylococcus aureus*. **Conclusion:** The fermentation process can significantly improve the antibacterial activity of Lianzhifan solution. In the fermentation process, some active components in Lianzhifan solution transform into each other resulting in new components, and it may be the material basis for the enhancement of bacteriostatic activity after fermentation.

KEY WORDS Lianzhifan solution; Fermentation; Active ingredients; Bacteriostasis *in vitro*

连翘砒溶液原名黄连霉液, 是我国痔瘕泰斗黄济川先生所创治疗内痔的秘方, 具有抗菌、抗炎和清热解毒的功效^[1]。其由黄连、梔子、白矾经提取浓缩液经自然发酵获得。为成都肛肠专科医院的院内制剂(川药制字 Z 20080191) 传承沿用至今已有 80 余年的应用历史, 近些年每年应用近 6 000 例患者, 在肛肠科的临床中发挥了显著的临床疗效^[2-5], 临床应用中发现处方药味提取液经微生物转化后临床疗效显著高于水提液。物质基础决定着临床疗效, 水提液经微生物转化后其物质基础发生了怎样的变化, 其抑菌活性的是否随之变化。本研究采用 HPLC 法对发酵前后连翘砒溶液活性成分的种类和含量变化进行检测, 并选用痔瘕部位菌群中最常见的大肠埃希菌、革兰阳性球菌(金黄色葡萄球菌)和变形杆菌为目标菌种^[6], 对连翘砒溶液发酵前后及不同部位样品的体外抑菌活性进行评价, 为其后续研究开发和临床应用提供实验依据。

1 仪器与材料

1.1 仪器

JJ523BC 电子天平(美国双杰兄弟); BCS-1300 II A2 型生物安全柜(苏净集团苏州安泰空气技术有限公司); AUY120 型电子天平(日本岛津公司); 3111 型 CO₂ 培养箱(赛默飞世尔科技中国有限公司); ST16R 冷冻离心机(赛默飞世尔科技中国有限公司); SX700 高压灭菌锅(日本 TOMY); HH-WO 型恒温水浴锅(巩义市予华仪器有限责任公司); e2695 高效液相色谱仪(美国沃特世); R-200 型旋转蒸发仪(瑞士 Buchi 公司); DZF-6021 型真空干燥箱(上海景迈仪器设备有限公司); UV-1750 紫外分光光度计(日本岛津公司)。

1.2 试药与菌株

黄连药材饮片(四川博仁药业有限责任公司, 批号:

基金项目: 四川省科技计划项目(编号: 2018JY0091)

通讯作者: 熊婷婷 Tel: 15882423500 E-mail: 40844239@qq.com

171201); 梔子药材饮片(四川博仁药业有限责任公司,批号:1801101); 白矾(四川省中药饮片有限责任公司,批号:170922); 硫酸庆大霉素(上海索宝生物科技有限公司,批号:20180512); MH(B)培养基(上海索宝生物科技有限公司,批号:20180112); 氯化钠注射液(四川科伦药液股份有限公司,批号:15010906)。其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

大肠埃希菌(ATCC8739,批号:20180813)、金黄色葡萄球菌(ATCC29213,批号:20180827)、变形杆菌(CMCC49027,批号:20180722)均购自上海士锋生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 连梔砒溶液(发酵前) 取黄连、梔子药材,加水浸泡24 h,煎煮3次,白矾分3次等量加入,合并3次煎液,过滤,滤液浓缩,即得。

2.1.2 连梔砒溶液 取发酵前的连梔砒溶液敞口室温静置自然发酵3周,待液面产生灰白色霉菌群后,滤过,收集滤液,即得。

2.1.3 碱沉样品 取连梔砒溶液50 ml,用NaOH溶液调节pH至12,充分搅拌后离心(11 180×g,5 min),取沉淀减压干燥后,加纯化水溶解并定容至50 ml,即得。

2.1.4 醇沉样品 取连梔砒溶液20 ml,边加无水乙醇边搅拌至含醇量达到90%,静置,离心(11 180×g,5 min),取沉淀减压干燥后,加入纯化水溶解并定容至20 ml,即得。

2.1.5 苯和氯仿萃取样品 取连梔砒溶液50 ml,先用苯萃取,剩余药液用氯仿萃取,分别减压旋蒸回收苯和氯仿,真空干燥,加入纯化水溶解并定容至50 ml,即得。

2.1.6 硫酸庆大霉素样品 将硫酸庆大霉素用无菌生理盐水溶解,制成质量浓度均为10 μg·ml⁻¹的药液,该浓度由本课题组根据文献报道的抑菌活性及前期预试验结果设定^[7]。试验前所有样品均于超净台内,采用0.22 μm滤膜过滤除菌。

2.2 菌种的活化及菌悬液的制备

按无菌操作法^[8-10],将各标准菌株接种在MH(B)培养基中,在37℃孵箱中培养18~24 h;转接1次,利用紫外分

光光度仪测定培养菌液的吸光度(A)值,并使用MH(B)培养基调整菌液浓度使其A₆₀₀值落在0.08~0.1之间,此时菌液浓度约10⁸ cfu·ml⁻¹,继续使用MH(B)培养基稀释1 000倍,得浓度约10⁵ cfu·ml⁻¹的菌悬液,备用。

2.3 连梔砒溶液发酵前后主要活性成分检测

取“2.1”中制备的连梔砒溶液(发酵前)和连梔砒溶液样品,分别用纯化水稀释10倍,过0.22 μm滤膜后作为相应的液相检测样品。采用课题组前期研究建立的连梔砒溶液含量测定方法^[11],分别测定发酵前后样品的HPLC色谱图,并以小檗碱对照品的含量为基准,对发酵前后样品中峰面积占比大于0.5%的峰相对小檗碱对照品的含量进行计算,结果见表1和图1。发酵后连梔砒溶液中色谱峰4、色谱峰5、色谱峰6、色谱峰7和色谱峰10的峰面积发生显著变化(变化幅度均大于20%);色谱峰2和梔子苷的色谱峰消失,且出现了新的色谱峰3。

表1 连梔砒溶液发酵前后主要活性成分色谱峰变化情况

| 峰名称 | 保留时间(min) | 相对含量(mg·ml ⁻¹) | |
|-----|-----------|----------------------------|------|
| | | 发酵前 | 发酵后 |
| 峰1 | 13.517 | 0.17 | 0.20 |
| 峰2 | 17.167 | 0.07 | — |
| 峰3 | 20.242 | — | 0.08 |
| 峰4 | 27.893 | 0.37 | 0.14 |
| 峰5 | 28.576 | 0.10 | 0.40 |
| 峰6 | 29.076 | 0.08 | 0.10 |
| 梔子苷 | 35.198 | 1.50 | — |
| 峰7 | 42.265 | 0.10 | 0.58 |
| 峰8 | 42.9 | 0.09 | 0.08 |
| 峰9 | 46.642 | 0.13 | 0.12 |
| 峰10 | 48.086 | — | 0.09 |
| 峰11 | 52.506 | 1.40 | 1.51 |
| 峰12 | 54.226 | 0.71 | 0.68 |
| 峰13 | 55.463 | 0.51 | 0.49 |
| 峰14 | 56.572 | 0.39 | 0.46 |
| 峰15 | 68.823 | 6.52 | 7.12 |
| 小檗碱 | 72.537 | 1.47 | 1.54 |

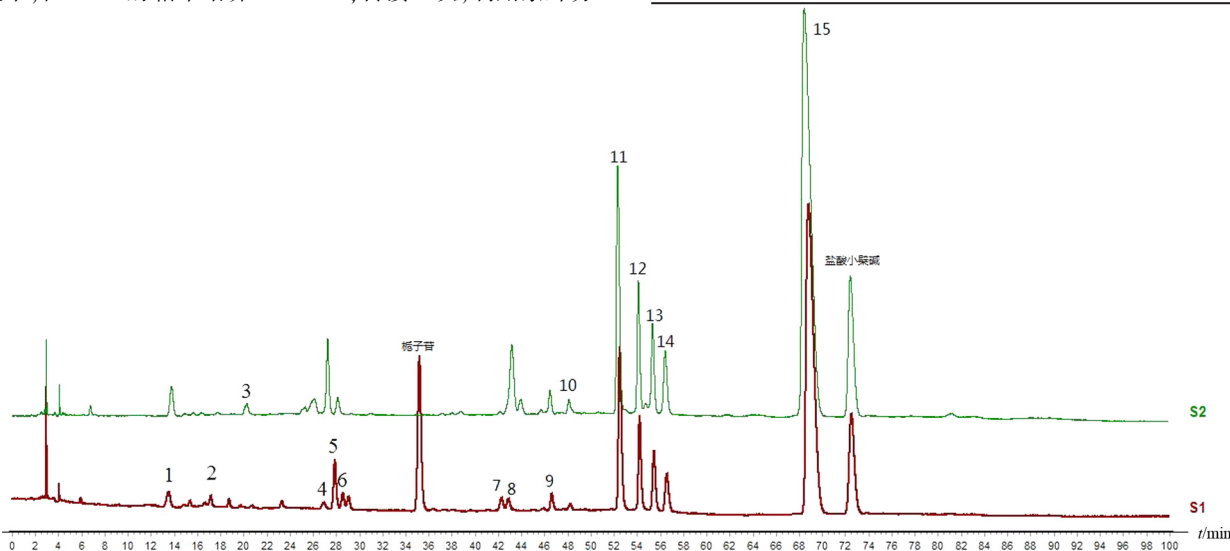


图1 连梔砒溶液发酵前后样品HPLC色谱图

2.4 连翘砵溶液发酵前后体外抑菌作用考察

采用微量肉汤稀释法^[12-14],按无菌操作规程,取一次性无菌96孔板(每排12孔),向第2~10列各加入MH(B)培养基100 μl,再分别吸取连翘砵溶液(发酵前)、连翘砵溶液、碱沉样品、醇沉样品、苯和氯仿萃取样品以及硫酸庆大霉素样品100 μl加入第1孔和第2孔,混匀后从第2孔吸取100 μl加入第3孔,从第3孔吸取100 μl加入第4孔,如此连续倍比稀释至第10孔,第10孔中吸取100 μl弃去,此10个孔作为试验组;第11孔只加培养基100 μl,用以观察培养基是否适合菌株生长,作为空白对照组;吸取浓度为 1.0×10^5 cfu · ml⁻¹的菌悬液100 μl,依次加入到上述1~11孔中,充分混匀,此时各孔菌浓度均为 0.5×10^5 cfu · ml⁻¹;第12孔只加培养基200 μl,用以观察培养基是否被污染,作为阴性对照组。将96孔板加盖置于37℃恒温培养箱中培养24 h后,取出观察菌株生长情况,在黑色背景光源下,如肉汤浑浊或孔底出现浑浊,则判断为有菌生长^[15]。将无菌生长的试验孔所对应的最低药物浓度记为该药物的MIC,每个样品平行测定3次,3次试验中只要有1次出现浑浊,即判定为有菌生长,结果见表2~4。连翘砵溶液(发酵前)对变形杆菌、金色葡萄球菌和大肠埃希菌的MIC分别为稀释8倍、稀释4倍和稀释4倍后的样品浓度;连翘砵溶液对变形杆菌、金色葡萄球菌和大肠埃希菌的MIC分别为稀释32倍、稀释16倍和稀释8倍后的样品浓度;碱沉组对变形杆菌、金色葡萄球菌和大肠埃希菌的MIC分别为稀释2倍、稀释1倍和不稀释后的样品浓度;90%乙醇醇沉部分对变形杆菌、金色葡萄球菌具抑制作用,对大肠埃希菌无抑制作用;苯和氯仿萃取部位对上述3种菌均不具有抑制作用。

表2 连翘砵溶液发酵前后对变形杆菌体外抑菌作用测定结果(n=3)

| 试验样品 | 样品稀释倍数 | | | | | | | | | | 空白对照 | 阴性对照 |
|------------|--------|---|---|---|---|----|----|----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | | |
| 连翘砵溶液(发酵前) | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | - |
| 连翘砵溶液 | - | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | - |
| 碱沉样品 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 醇沉样品 | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 苯萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 氯仿萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 硫酸庆大霉素样品 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | - |

注:“-”为无菌生长;“+”为有菌生长。

表3 连翘砵溶液发酵前后对金色葡萄球菌体外抑菌作用测定结果(n=3)

| 试验样品 | 样品稀释倍数 | | | | | | | | | | 空白对照 | 阴性对照 |
|------------|--------|---|---|---|---|----|----|----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | | |
| 连翘砵溶液(发酵前) | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 连翘砵溶液 | - | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | - |
| 碱沉样品 | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 醇沉样品 | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 苯萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 氯仿萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 硫酸庆大霉素样品 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | - |

注:“-”为无菌生长;“+”为有菌生长。

表4 连翘砵溶液发酵前后对大肠埃希菌体外抑菌作用测定结果(n=3)

| 试验样品 | 样品稀释倍数 | | | | | | | | | | 空白对照 | 阴性对照 |
|------------|--------|---|---|---|---|----|----|----|-----|-----|------|------|
| | 0 | 1 | 2 | 4 | 8 | 16 | 32 | 64 | 128 | 256 | | |
| 连翘砵溶液(发酵前) | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 连翘砵溶液 | - | - | - | - | - | + | + | + | + | + | + | - |
| 碱沉样品 | - | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 醇沉样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 苯萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 氯仿萃取样品 | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | - |
| 硫酸庆大霉素样品 | - | - | - | + | + | + | + | + | + | + | + | - |

注:“-”为无菌生长;“+”为有菌生长。

3 讨论

连翘砵溶液处方中黄连主要活性成分盐酸小檗碱和栀子主要活性成分栀子苷均具有抑菌活性^[16,17],故在考察连翘砵溶液发酵前后抑菌活性变化的物质基础时,本研究首选HPLC法对发酵前后连翘砵溶液中盐酸小檗碱和栀子苷类具有抑菌活性的成分的变化情况进行检测。研究结果显示,发酵后抑菌活性较强的盐酸小檗碱含量无显著变化,但栀子苷和其他部分活性成分的含量发生显著改变,并有新的色谱峰出现,表明发酵过程中,活性成分之间可能发生了相互转化或有新的活性成分生成,该转化或新生成的活性成分可能为连翘砵溶液发酵后抑菌活性显著增强提供了物质基础,其具体转化机制或新生成的活性成分类别尚待后期做进一步的研究。

本研究选择对革兰阴性和阳性菌有良好的抑制效果的庆大霉素作为阳性对照药物,开展连翘砵溶液体外抑菌试验,结果显示,经发酵处理后,连翘砵溶液抑菌活性显著提高2~4倍,约与 $20 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的庆大霉素相当。为了筛选和发现连翘砵溶液抑菌活性有效部位,本研究采用萃取、碱沉和醇沉等中药提取物常用的分离方法,对连翘砵溶液中不同理化性质部位的活性成分进行提取和分离,并制备相应的样品开展抑菌活性检测。研究结果显示,采用苯和氯仿仅能萃取出连翘砵溶液中的色素类非活性成分,抑菌活性检测结果显示其无相应的抑菌活性。由于发酵后连翘砵溶液呈酸性,其pH为3左右,故采用碱沉的方法对其可能存在的碱不溶性成分进行提取和分离,并进行抑菌活性检测,结果显示,碱沉部分具有明显的抑菌活性,但其抑菌活性低于连翘砵溶液,说明连翘砵溶液中还有成分具有抑菌活性或能与碱沉部分起协同抑菌作用。90%乙醇醇沉样品中主要成分为淀粉、多糖、蛋白质、无机盐类等,抑菌试验结果显示,该部分对变形杆菌和金色葡萄球菌均具有一定的抑制作用,但活性较弱,说明抑菌活性成分应该不在该部位。

综上所述,本研究结果表明,连翘砵溶液具有明显的抑菌活性;发酵后,连翘砵溶液中化合物的种类和数量发生显著变化,抑菌活性明显增强,说明发酵工艺是提高连翘砵溶液临床疗效的重要手段;连翘砵溶液中具抑菌活性的成分主要集中在酸性水溶液中,发酵后其抑菌活性增强的原因可能是部分活性成分在微生物的作用下发生转化生成具有抑菌活性或抑菌活性更强的成分所致,后续尚需对发生变化的成

分做进一步的分离和活性测定,明确发酵过程中连翘砒溶液活性成分转化途径,为筛选或发现新的抑菌成分提供参考。

参 考 文 献

- 袁学刚,王战国,邹亮,等. 连翘砒溶液促进大鼠肛周脓肿创面愈合作用研究[J]. 成都中医药大学学报, 2016, 39(1): 39-43
- 余腾江,杨向东,理习阳. 连翘砒溶液联合康复新液对41例肛漏术后换药的疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(1): 45-46
- 彭国琴,彭昭国,彭旗. 连翘砒溶液联合康复新液保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床疗效观察[J]. 四川中医, 2016, 34(1): 137-138
- 杨向东,孙弋洪,李振宇,等. 连翘砒溶液保留灌肠治疗肛门坠胀53例临床观察[J]. 结直肠肛门外科, 2011, 17(2): 112-113
- 洪彪. 复方黄柏液与连翘砒溶液保留灌肠对慢性溃疡性直肠炎的疗效对比探究[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, 31(8): 956-957
- 邓兵,梁建生,徐桂兰,等. 肛肠疾病肛周菌群调查与手术切口感染致病菌分析[J]. 中国消毒学杂志, 2009, 26(3): 298-300
- 左儒楠,刘筱,王雅倩,等. 复方庆大霉素注射液的质量控制及体外抑菌效果[J]. 中国兽医科学, 2018, 48(5): 649-657
- 杜连祥,路福平. 微生物学实验技术[M]. 北京: 中国轻工业出版社, 2006: 7-12

- 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版北京: 人民卫生出版社, 1989: 1340-1360
- 李建志,刘旭红,杨丽珍,等. 11种中草药抗菌作用实验研究[J]. 中医药信息, 2009, 26(3): 82-83
- 熊婷婷,白俊毅,傅超美,等. 连翘砒溶液 HPLC 指纹图谱研究[J]. 中国药师, 2019, 22(2): 218-221
- 刘兰,黄家宇,陈俊,等. 苗药赤胫散提取物的体外抑菌活性研究[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1343-1347
- 刘瑶,蔡进,陈瑞,等. 苗药大乌泡叶提取物的体外抑菌作用考察[J]. 中国药房, 2017, 28(1): 72-75
- 黄一攀,黄明政,陈朝,等. 壮药痔疮熏洗液的止血、镇痛、抗炎和抗菌作用研究[J]. 中国药房, 2016, 27(34): 4817-4820
- 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 1647-1662
- 刘彦辰. 盐酸小檗碱的抑菌抗炎作用机理研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2017
- 余荷秀,潘丽,卢再群. 对中药提取物体外抗菌活性的研究[J]. 生物技术世界, 2015, (8): 156

(2019-06-05 收稿 2019-10-09 修回)

哮喘凝胶贴膏皮肤安全性考察

王薇^{1,2} 何志伟³ 杨柳^{1,2} 孙晓静^{1,2} 李力^{1,2} 李婷^{1,2} 解小霞^{1,2} 张义生^{1,2} 范彦博¹ (1. 武汉市中医医院 武汉 430040; 2. 武汉市中医药研究所国家中管局中药制剂三级试验室; 3. 襄阳市中医医院)

摘要 目的: 制备哮喘凝胶贴膏,并进行皮肤安全性评价。**方法:** 将处方药材经水煎煮提取、浓缩制成一定比例的药液,加入凝胶贴膏基质并快速涂抹,制成凝胶贴膏;分别进行大鼠皮肤急性毒性、家兔皮肤刺激性、豚鼠皮肤过敏性试验,观察哮喘凝胶贴膏对动物经皮给药的急毒性、刺激性和过敏性。**结果:** 皮肤急性毒性试验中,大鼠完整皮肤及破损皮肤均未出现红斑及水肿;皮肤刺激性试验中,家兔完整及破损皮肤组未出现异常情况;豚鼠皮肤过敏性试验中,哮喘凝胶贴膏低剂量及高剂量组均无过敏反应。**结论:** 哮喘凝胶贴膏临床剂量用于大鼠、家兔及豚鼠皮肤安全、可靠。

关键词 凝胶贴膏; 皮肤安全性; 急性毒性; 刺激性; 过敏性

中图分类号: R965.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-049X(2020)03-0569-04

Study on the Skin Safety of Kechuan Cataplasms

Wang Wei^{1,2}, He Zhiwei³, Yang Liu^{1,2}, Sun Xiaojing^{1,2}, Li Li^{1,2}, Li Ting^{1,2}, Xie Xiaoxia^{1,2}, Zhang Yisheng^{1,2}, Fan Yanbo¹ (1. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430040, China; 2. Traditional Chinese Medicine Laboratory, Wuhan Research Institute of Chinese Medicine; 3. Xiangyang Hospital of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective: To prepare Kechuan cataplasms and evaluate the skin safety. **Methods:** The medicinal materials in the formula were boiled and extracted by water, and concentrated to make a certain proportion of medicinal solution. The cataplasm matrix was added and quickly applied to make the gel paste. The acute skin toxicity in rats, skin irritation in rabbits, and skin sensitization in guinea pigs were carried out to observe the acute toxicity, irritation and allergic effect of Kechuan cataplasms on transdermal administration of animals. **Results:** In the acute skin toxicity test, there was no erythema and edema in the intact skin and damaged skin of rats. In the skin irritation test, there was no abnormality in the intact and damaged skin group of rabbits. In the guinea pig skin allergy test, there was no allergic reaction in Kechuan cataplasms at low and high dose groups. **Conclusion:** The clinical dose of Kechuan cataplasms is safe and reliable for the skin of rats, rabbits and guinea pigs.

KEY WORDS Kechuan cataplasms; Skin safety; Acute toxicity; Irritation; Allergy

某中医医院经过传统工艺炼制的哮喘黑膏药贴剂,经过大量的临床观察,其预防及治疗咳嗽、哮喘等症具有显著

效。该制剂在临床已经运用多年。然而,原制剂作为一种传统黑膏药剂型,亦有皮肤刺激性大、高温煎炸损失药效等工

基金项目:武汉市临床医学科研项目(编号:WZ17B06);武汉市科技计划项目(编号:2017060201010219)
通讯作者:张义生 Tel: (027)83087205 E-mail: 865186110@qq.com
范彦博 Tel: (027)83087097 E-mail: 392327748@qq.com