

图 2 CS (A)、OMT (B)、氧化苦参碱和甘珀酸钠物理混合物(C)、氧化苦参碱的-甘珀酸钠复合物(D)的 X-射线粉末衍射图

Fig. 2 X-ray Diffraction pattern of CS (A), OMT (B), physical mixture of OMT and CS (C), and OMT-CS complex (D)

照组、CCl₄ 损伤组、氧化苦参碱-甘珀酸钠 1 : 1 复合物、甘珀酸钠-氧化苦参碱 2 : 1 复合物、CS 组、OMT 组。正常对照组和 CCl₄ 损伤组 im NS(0.1 mL/10 g), 其余各组按 1/3 LD₅₀ im 相应药物, 即 1 : 1 复合物组 125 mg/kg、2 : 1 复合物组 95 mg/kg、OMT 组 70 mg/kg、CS 组 65 mg/kg, 连续 7 d, 末次给药后 24 h, 除对照组 ip 花生油 0.1 mL/10 g 外, 其他各组均 ip 0.5% CCl₄ 花生油溶液 0.1 mL/10 g。24 h 后小鼠断头取血, 测血清 AST 和 ALT。实验结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间对照用 SPSS 统计软件包进行方差分析。结果见表 2。

3 讨论

与纯的 OMT 相比, 复合物紫外最大吸收波长蓝移 11 nm; OMT 的 IR、¹H-NMR、熔点数据的改变标志着形成 1 : 1 的复合物。经甘珀酸钠复合后, 复合物的熔点较 OMT 熔点有很大提高, 说明复合物中 OMT 与 CS 的分子间作用力极强。

表 2 待测药物对 CCl₄ 肝损伤小鼠血清 AST 及 ALT 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of OMT-CS complex on serum AST and ALT in CCl₄ hepatic injured models of mice ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	AST/(IU · L ⁻¹)	ALT/(IU · L ⁻¹)
正常对照	61.20 ± 14.42	41.91 ± 26.53
CCl ₄ 损伤	108.09 ± 24.81**	188.60 ± 63.02**
CS : OMT=1 : 1	69.92 ± 32.88△	118.05 ± 57.56**△
CS : OMT=2 : 1	64.31 ± 18.27△△	94.81 ± 38.41△△
OMT	92.74 ± 18.89**	225.10 ± 43.65**
CS	78.63 ± 18.31**	178.13 ± 54.91**

与正常对照组比较: ** P < 0.01

与 CCl₄ 损伤组比较: △ P < 0.05 △△ P < 0.01

** P < 0.01 vs normal control group

△ P < 0.05 △△ P < 0.01 vs CCl₄ injured group

本研究采用 CCl₄ 制备小鼠急性肝损伤模型, 观察药物对小鼠血清 AST、ALT 的影响。结果显示, 氧化苦参碱-甘珀酸钠复合物均能显著降低小鼠 AST、ALT 水平, CS 只对 AST 有显著降低作用, 而 OMT 无降低小鼠血清 AST、ALT 作用。本实验还显示甘珀酸钠-氧化苦参碱以不同比例复合后可明显降低其毒性, 对肝脏保护作用明显增强。

References :

[1] Li D, Wang P Q, Zhang N S. Research progress and clinical application of matrine type [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1996, 27(5): 308-311.
 [2] Yin J, Guo L G. *The Modern Research of Traditional Chinese Medicine and the Clinical Application* (中药现代研究与临床应用) [M]. Beijing: Xueyuan Press, 1994.
 [3] Takahashi K, Shibata S, Yano S, et al. Chemical modification of glycyrrhetic acid in relation to the biological activities [J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, 28(11): 3499-3452.
 [4] Gusakov V N, Maistrenko V N, Safiullin P P. Thermodynamics of formation of molecular complexes of aromatic nitro derivatives with lincomycin and β-glycyrrhizic acid [J]. *Russian J General Chem*, 2001, 71(8): 1307-1310.

酶法修饰人参茎叶总皂苷及其 HPLC 图谱研究

喻春皓^{1,2}, 魏峰², 何志敏¹

(1. 天津大学化工学院 化学工程与技术博士后流动站, 天津 300072; 2. 天士力集团有限公司研究院 博士后工作站, 天津 300402)

摘要: 目的 研究生物酶制剂对人参茎叶总皂苷的修饰及其修饰前后 HPLC 图谱的变化。方法 利用复酶制剂 A 对人参茎叶总皂苷进行酶法修饰, 采用 TLC 法鉴别修饰前后的变化, 并比较修饰前后的 HPLC 图谱的变化。结

收稿日期: 2006-04-09

作者简介: 喻春皓(1974—), 男, 天津大学化学工程与技术专业博士后, 研究方向为中草药生物转化研究与开发。
 Tel: (022) 81834576 E-mail: chunhaoyu@sina.com, chunhaoyu@hotmail.com

果 在设定的积分事件下,复酶制剂 A 修饰人参茎叶总皂苷后色谱特征峰由 34 个减至 16 个,其中有 13 个特征色谱峰相对峰面积和相对峰高均明显降低,21 个色谱峰检测不到相应信号,产生 4 个明显增加或新色谱峰。结论 复酶制剂 A 能够有效地修饰人参茎叶总皂苷,采用 HPLC 图谱能够很好的监测其变化。

关键词:人参茎叶总皂苷;复酶制剂 A;高效液相色谱

中图分类号:R286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2007)01-0046-05

Enzymatic modification of total ginsenosides in *Panax ginseng* stems and leaves and their HPLC chromatograms

YU Chun-hao^{1,2}, WEI Feng¹, HE Zhi-min²

(1. Mobile Postdoctoral Center of Chemical Engineering and Technology, School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300072, China; 2. Postdoctoral Programme, Tasly R&D Institute, Tasly Group Co., Ltd., Tianjin 300402, China)

Abstract: Objective To investigate the modification of total ginsenosides in *Panax ginseng* stems and leaves by biological enzyme preparations, and their HPLC chromatogram changes. **Methods** Complex enzyme A was used for modifying the total ginsenosides in *P. ginseng* stems and leaves. Changes before and after modification were determined by TLC analysis and quantitatively described with HPLC fingerprints. **Results** At assured integration events, numbers of chromatographic peaks were decreased from 34 to 16 after total ginsenosides in *P. ginseng* stems and leaves modified by complex enzyme A, among which relative peak area and height of 13 peaks were significantly reduced, the relevant signals of 21 peaks could not be detected, four new peaks appeared. **Conclusion** Complex enzyme A has great potential modification on total ginsenosides in *P. ginseng* stems and leaves and HPLC fingerprints could remarkably monitor the changes of modification on total ginsenosides in *P. ginseng* stems and leaves.

Key words: the total ginsenosides in *Panax ginseng* C. A. Meyer stems and leaves; complex enzyme A; HPLC

人参皂苷是五加科人参属人参、西洋参、三七等的主要活性成分,具有多种药理活性,已从人参属植物分离出 100 余种^[1~4]。人参属药材中含较多的皂苷如人参皂苷 Rb₁、Rc、Rd、Re、Rg₁ 等被认为是前药,口服后肠内菌群代谢转化为低极性人参皂苷,如人参皂苷 Rg₃、Rh₁~Rh₄、Compound K、Rg₅、Rk₁~Rk₄ 等后,被吸收入血液而发挥药效,抑制癌细胞转移,诱导肿瘤细胞凋亡,为极具开发前景的抗癌和抗肿瘤药物^[4~7]。肠道菌群代谢实质上是肠道微生物产生系列生物催化剂,包括有糖基水解酶、脂酶、氧化还原酶等,对人参皂苷加以修饰产生系列低极性活性成分,亦即药物前体代谢产物。

口服中药制剂后,生物利用度与疗效存在明显个体差异性,生物利用个体差异性的原因之一是人与人之间肠道菌群代谢能力的差异性。用合适生物催化剂对药物前体加以结构修饰,降低生物利用个体差异性,提高普适性。运用酶工程技术对中药成分活性前体的结构修饰,选用合适酶制剂或微生物对复杂中药成分进行系列结构改造或修饰,以提高中药制剂的高效性、普适性。本实验对人参茎叶总皂苷进行了酶法修饰,并考察了修饰前后 HPLC 图谱的变化。

1 仪器与材料

Agilent Series 1100 型高效液相色谱仪, G1314A VWD 检测器, G1313A 型自动进样器, G1311A 型四元泵, G1322A 型在线脱气系统, CBL100 型柱温箱, HP Instrument 色谱工作站; Mettler Toledo AG135 型电子分析天平(瑞士); GFL1092 恒温水浴摇床(德国); 昆山 KQ-100 型超声波清洗仪。

乙腈和甲醇(色谱纯,美国 Merck 试剂公司); Millipore MILLI-Q 超纯水; 人参茎叶总皂苷购自吉林省宏久生物科技有限公司, UV 法测定大于 80%; 纤维素酶分别购自天津佳益酶制剂公司和天津利华酶制剂公司, 分别标记为酶 M1 和酶 M4; 果胶酶分别购自天津佳益酶制剂公司和天津利华酶制剂公司, 分别记为酶 M2 和酶 M5; 葡聚糖苷酶购自沈阳诺维信, 记为酶 M3; 转苷酶购自无锡杰能科酶制剂公司, 记为酶 M6; 复酶制剂 A (ENZYMEs-A), 为实验室自行复合配制的酶制剂, 其组成为酶 M1、M2、M3、M5、M6 5 种酶各等量充分混合而成, 记为酶 M7; 预制薄层硅胶 G 板购自烟台市芝罘黄务硅胶开发试验厂; 其他试剂均为分析纯。三七皂苷 R₁、人参皂苷 Rb₁、Re、Rg₁、Rg₃ 对照品均由中国药品生物制品检

定所提供;人参皂苷 Rc (>98%, HPLC)、Rd (>98%, HPLC) 和 Rh₂ (>98%, HPLC) 对照品均购自昆明风山渐医药研究有限公司。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 酶液的制备:分别取上述固体酶制剂 1.0 g, 溶于 10 mL 1.0mmol/L pH 4.5 磷酸缓冲液 B(其中含 10%乙醇),充分混匀,1 000 r/min 低温离心,取上清液备用。

2.1.2 对照人参茎叶总皂苷供试品溶液的制备:准确称取 1 g 人参茎叶总皂苷,用 10 mL 磷酸缓冲液 B 溶解,超声 10 min 充分溶解,冷至室温后加入 1mL 磷酸缓冲液 B,在 180 r/min, 37 °C 恒温水浴摇床中培养 48 h,用 11 mL 水饱和的正丁醇萃取,取 5 mL 超纯水洗正丁醇相 3 次,减压回收正丁醇至干,得残渣,用 10 mL 甲醇充分溶解残渣,并经 0.45 μm 有机系滤膜滤过,即为对照人参总皂苷供试品溶液 TG-M0。

2.1.3 人参茎叶总皂苷酶法处理供试品溶液的制备:将准确称取的 1 g 人参茎叶总皂苷,用 10 mL 磷酸缓冲液 B 溶解,超声 10 min 充分溶解,冷至室温后加入上述的酶液 1 mL,制备对照人参茎叶总皂苷供试品溶液,得系列酶法处理供试品溶液 TG-M1~TG-M7。

2.1.4 人参皂苷对照品溶液的制备:分别取人参皂苷 R₁、Rb₁、Rc、Rd、Re、Rg₁、Rg₃、Rh₂ 对照品 1.92、2.51、1.94、3.34、2.12、1.70、1.23、1.71 mg 置 8 个小试剂瓶中,加 1.50 mL 甲醇溶解并超声处理,并经 0.45 μm 有机系滤膜滤过处理,即得单一对照品溶液。取人参皂苷 R₁、Rb₁、Rc、Rd、Re、Rg₁、Rg₃、Rh₂ 对照品 1.00、1.20、0.33、0.83、0.29、0.74、0.26、1.09 mg 于 1 小试剂瓶中,加 1.84 mL 甲醇溶解并超声处理,经 0.45 μm 有机系滤膜滤过,即得混合对照品溶液 (Sts)。

2.2 薄层色谱法定性鉴别:在薄层色谱硅胶 G 板上,用 2~20 μL Gilson 吸液器吸取 4.0 μL 对照品和各供试品溶液点样于距板底 1.5 cm 的点上,置预先饱和好展开剂氯仿-甲醇-水(65:35:10)下层的层析缸中,密封盖,待展开至 7.5 cm 后,取出吹干溶剂,喷 10% H₂SO₄ 乙醇溶液后,105 °C 显色 10 min 后观察。结果见图 1。比较 TG-M1~TG-M7 与 TG-M0 的 TLC 图之间的差异,发现复酶制剂 A 对人参茎叶总皂苷修饰效果明显,因此选择复酶制剂 A 对人参茎叶总皂苷修饰前后 HPLC 图谱进行比较。

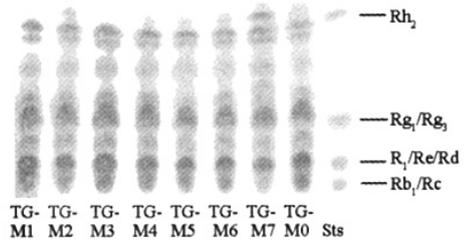


图 1 不同酶制剂修饰人参茎叶总皂苷的 TLC 图谱比较
Fig. 1 TLC Comparison of total ginsenosides in *P. ginseng* stems and leaves modified by various enzyme preparations

2.3 人参皂苷的 HPLC 测定条件和和方法学考察

2.3.1 色谱条件:色谱柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相的 A 相为超纯水,B 相为乙腈,梯度洗脱,0~25 min B 相从 18%线性上升为 30%,25~40 min B 相升到 50%,40~50 min B 相升为 70%,50~60 min B 相升为 82%,60~75 min B 相升为 100%,75~77 min B 相降为 18%;运行时间:75 min,延迟 5 min 再运行;进样量:10 μL;检测波长:203 nm。

2.3.2 精密度试验:取同一供试品溶液连续进样 5 次,测定,结果主要色谱峰相对峰面积 RSD<5%。

2.3.3 重现性试验:取同一样品 5 份,制备供试品溶液,进样测定,结果主要峰相对峰面积 RSD<5%。

2.3.4 稳定性试验:取置于 4 °C 冰箱的同一供试品溶液分别在 0、1、5、10、30 d 测定,结果主要峰相对峰面积 RSD<5%,表明供试品溶液在 4 °C 冰箱可长期存放。

2.4 复酶制剂 A 的修饰对 HPLC 图谱的影响

2.4.1 色谱峰的标定:为了更好地比较复酶制剂 A 对人参皂苷的修饰影响,需要对 HPLC 色谱峰进行标定,色谱图见图 2。除人参 Re、Rg₁ 分离效果不好外,其余峰与峰之间分离度很好,保留时间分别为三七皂苷 R₁ 14.782 min,人参皂苷 Re/Rg₁ 17.012 min,人参皂苷 Rb₁ 32.165 min,人参皂苷 Rc 32.939 min,人参皂苷 Rd 35.451 min,人参皂苷 Rg₃ 43.918 min,人参皂苷 Rh₂ 51.515 min。

2.4.2 HPLC 图谱的变化比较:为了进一步考察生物酶制剂对人参总皂苷的修饰影响,对 TG-M7 和 TG-M0 的 HPLC 图谱进行比较,见图 3。为方便比较,依据 HPLC 峰位的变化分为 I~V 区, I 区内主要是溶剂峰, II~IV 区主要为人参皂苷色谱峰, V 区为拖尾峰。在斜率灵敏度大于 5、峰宽大于 0.04 min、峰面积大于 1.0 mAU·S、峰高大于 20 mAU、

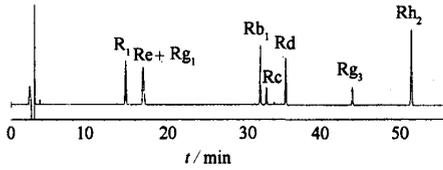


图 2 人参皂苷的高效液相色谱图谱峰位识别
Fig. 2 Identification of HPLC fingerprint-peaks of ginsenosides in *P. ginseng*

积分时间区 10~55 min 的积分事件下,对 TG-M0 和 TG-M7 分别进行积分处理,结果见表 1。人参茎叶总皂苷经复酶制剂 A 修饰后,发现色谱特征峰由 34 个减至 16 个,原总皂苷中 13 个特征色谱峰相对峰面积和相对峰高均明显降低,21 个色谱峰在拟定积分事件下检测不到相应信号,出现了 4 个明显增

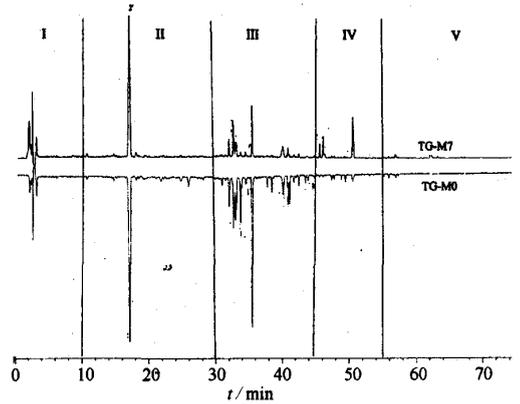


图 3 TG-M7 与 TG-M0 的 HPLC 图谱比较
Fig. 3 Comparison of HPLC chromatograms between TG-M7 and TG-M0

表 1 TG-M7 和 TG-M0 的 HPLC 相对峰面积和相对峰高的相对变化

Table 1 Relative changes of relative peak area and relative peak height between TG-M7 and TG-M0

区域	峰位		t_R / min	峰面积 $A/mAU \cdot s$			峰高 H/mAU		
	TG-M0	TG-M7		TG-M0	TG-M7	$\Delta A/\%$	TG-M0	TG-M7	$\Delta H/\%$
I	1	1'	14.79	287.6	171.9	-40.23	23.6	14.3	-39.41
	2	2'	17.16	13 226.4	11 021.6	-16.67	912.6	779.2	-14.62
	3	3'	18.10	345.9	300.0	-13.27	21.9	24.2	10.50
	4		21.77	463.5	#	#	27.4	#	#
	5		24.76	537.2	#	#	25.7	#	#
	6		25.91	893.8	#	#	59.8	#	#
	7		28.09	399.9	#	#	21.9	#	#
II	8		30.96	563.8	#	#	53.8	#	#
	9		31.47	307.3	#	#	26.6	#	#
	10	4'	32.01	1 729.9	805.1	-53.46	168.8	100.0	-40.76
	11	5'	32.65	2 260.1	1542.7	-31.74	281.3	204.7	-27.23
	12	6'	32.79	1 620.4	709.3	-56.23	225.9	109.1	-51.70
	13		32.98	1 811.8	#	#	246.5	#	#
	14	7'	33.11	1 562.4	971.0	-37.85	190.9	87.1	-54.37
	15	8'	33.77	2 869.1	337.0	-88.25	331.2	28.3	-91.46
	16		33.94	593.4	#	#	72.5	#	#
	17	9'	34.53	827.0	356.5	-56.89	50.0	29.2	-41.60
	18	10'	35.54	8612.2	2 235.4	-74.04	836.6	284.0	-66.05
	19		37.78	583.5	#	#	65.5	#	#
20		38.48	735.6	#	#	93.1	#	#	
21		38.69	180.2	#	#	20.1	#	#	
22	11'	40.14	1 243.6	1 066.4	-14.25	91.7	58.6	-36.10	
23		40.28	465.6	#	#	59.9	#	#	
24	12'	40.88	1 324.1	418.2	-68.42	160.0	53.5	-66.56	
25		41.11	1 298.0	#	#	159.3	#	#	
26		41.78	471.0	#	#	40.5	#	#	
27		42.54	590.1	#	#	63.7	#	#	
28		43.52	499.8	#	#	46.4	#	#	
29		43.90	321.3	#	#	30.6	#	#	
IV	13'		45.67	#	620.4	@	#	76.3	@
	14'		46.19	#	979.1	@	#	115.0	@
	15'		46.38	#	174.0	@	#	22.7	@
	30		47.42	274.6	#	#	30.6	#	#
	31		47.79	286.1	#	#	26.5	#	#
	32		48.88	270.6	#	#	26.6	#	#
	33		49.47	407.3	#	#	40.5	#	#
34	16'	50.56	499.9	2 178.1	335.71	36.7	228.1	521.53	
		51.52	#	#	#	#	#	#	

#-在该积分事件下不能检测到相对峰面积或相对峰高; @-表示新增特征峰。

#-relative peak area and relative peak height could not be detected at same integration-event; @-new characteristic peak

加或新色谱峰,结果表明峰面积降低和检测不到的色谱峰可能转化为增加或新的特征色谱峰。

3 讨论

3.1 检测方法的选择:人参皂苷 HPLC 检测方法多数为测定人参属或相关产品中某单一或几种皂苷的量^[8~10]。在本实验中均不能对总皂苷酶法修饰产物进行合理检测。考虑到要将多个组分有效分开,合理检测分析其成分变化情况。反复试验后,确定了本实验中的色谱分析洗脱梯度条件。

3.2 总皂苷修饰用酶制剂的筛选:在适宜条件下不同酶制剂对人参总皂苷进行修饰后, TG-M7 与 TG-M0 的图谱和相关数据比较分析显示,复酶制剂 A 的修饰效果明显,与 TLC 定性分析结果基本相符。根据生物酶催化反应特点,一方面不同酶制剂存在不同的特异性和专一性,结果表现出单一酶制剂对人参茎叶总皂苷修饰作用不明显;另一方面,不同酶制剂之间也存在相互协同作用,可能是复酶制剂 A 对人参茎叶总皂苷修饰效果明显的原因,具体酶类及协同作用机制与修饰顺序有待进一步阐明。

References:

[1] Dou D Q, Ling J, Chen Y J. Advances and prospects of the study on chemical constituents and pharmacological activities of *Panax ginseng* [J]. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 1999, 16(2): 151-156.

[2] Dou D Q, Wen Y, Pei Y P, et al. A new minor saponins from leaves of *Panax ginseng* [J]. *Planta Med*, 1996, 62: 179-181.

[3] Kim D S, Cheng Y J, Zedk U. Dammarane saponins from *Panax ginseng* [J]. *Phytochemistry*, 1995, 40(5): 1493-1497.

[4] Shibata S. Chemistry and cancer preventing activities of ginseng saponins and some related triterpenoid compounds [J]. *J Korean Med Sci*, 2001 16(Suppl): S28-37.

[5] Tawab M A, Bahr U, Karas M, et al. Degradation of ginsenosides in humans after oral administration [J]. *Drug Metabol Dispos*, 2003, 31: 1065-1071.

[6] Dong S H, Chen B, Ma Z Z, et al. Studies on *in vivo* metabolism of ginseng saponins [J]. *Ginseng Res* (人参研究), 2003, 15(1): 2-6.

[7] Ji H Y, Lee H W, Kim H H, et al. Liquid chromatography-mass spectrometric analysis of compound K, a ginseng saponins metabolite [J]. *Anal Lett*, 2004, 37(7): 1307-1318.

[8] Lau A J, Seo B H, Woo S O, et al. High-performance liquid chromatographic method with quantitative comparisons of whole chromatograms of raw and steamed *Panax notoginseng* [J]. *J Chromatogr A*, 2004, 1057: 141-149.

[9] Li L, Zhang J L, Sheng Y X, et al. Liquid chromatographic methods for determination of four active saponins from *Panax notoginseng* in rat urine solid-phase extraction [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 808: 177-183.

[10] Fuzzati N. Analysis methods of ginsenosides [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 812: 119-133.

均匀设计法筛选盐酸川芎嗪促透剂组方的最佳配比

张瑞涛¹, 王 晖^{2*}, 陈 丽³

(1. 南方医科大学药学院, 广东 广州 510515; 2. 广东药学院中药学院, 广东 广州 510006;

3. 南方医科大学实验动物中心, 广东 广州 510515)

摘要:目的 筛选 3 种促透剂组方对盐酸川芎嗪的透皮吸收的理论最佳促透配比。方法 用两室扩散池体外透皮实验装置,以盐酸川芎嗪为对象,采用均匀设计处理考察加入不同剂量配比的冰片、薄荷醇、氮酮后,盐酸川芎嗪在 BALB/c 裸小鼠皮肤上的渗透系数,并对组方中各促透剂所占比例进行筛选。结果 促透剂组方中冰片、薄荷醇、氮酮的最佳配比是 1.5% : 1.5% : 1.5% (15 mg/mL : 15 mg/mL : 15 mg/mL),实际渗透系数为 69.575 μg/(h · cm²),理论最佳渗透系数为 69.749 μg/(h · cm²)。结论 均匀设计法筛选促透剂组方的理论最佳促透配比对于盐酸川芎嗪的透皮吸收研究是可行的。

关键词:盐酸川芎嗪; 经皮吸收; 冰片; 薄荷醇; 氮酮; 均匀设计

中图分类号: R286.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2007)01-0050-03

Uniform design method for optimizing proportion of transdermal penetration enhancers of ligustrazine hydrochloride

ZHANG Rui-tao¹, WANG Hui², CHEN Li³

(1. School of Pharmacy, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. School of Chinese Materia Medica, Guangdong Pharmaceutical College, Guangzhou 510006, China; 3. Center of Experimental Animals, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

Abstract: Objective To optimize the proportion of three transdermal penetration enhancers on

收稿日期: 2006-04-04

基金项目: 广东省卫生厅资助课题(2000490); 广东省自然科学基金重点项目(06105114)

作者简介: 张瑞涛(1981-), 男, 在读博士, 研究方向为病毒免疫学与抗病毒药物。

* 通讯作者 王 晖 Tel: (020) 39152175 E-mail: gdwanghui@tom.com