

1-闭环红曲可林 L 2-闭环红曲可林 K 3-闭环脱水红曲可林 K
1'-开环红曲可林 L 2'-开环红曲可林 K 3'-开环脱水红曲可林 K

1-monacolin L in lactone form 2-monacolin K in lactone form 3-dehydromonacolin K in lactone form
1'-monacolin L in hydroxy acid form 2'-monacolin K in hydroxy acid form 3'-dehydromonacolin K in hydroxy acid form

图 1 闭环对照品(A)、开环对照品(B)和功能红曲(C)的 HPLC 色谱图

Fig 1 HPLC Chromatograms of reference substance in lactone forms (A), reference substance in hydroxy acid forms (B), and *Rubrum Fermentum* (C)

液进行碱化处理 10 min, 试验结果表明: 1 mol/L 氢氧化钠水溶液浓度太高, 对化合物结构有破坏; 0.1、0.2 mol/L 氢氧化钠均能使闭环红曲可林类化合物完全转化为开环结构, 故选择 0.1 mol/L 氢氧化钠, 反应 10 min 对样品进行前处理。

3.1.4 超声时间考察: 考察了超声时间分别为 10、20、30、40 min 时对测定的开环结构总量的影响。试验结果表明: 超声 10 min 时测得量与 20 min 时基本一致, 而超声至 40 min 时无变化, 所以确定超声时间为 20 min。

3.2 对于含有大量的红曲可林类化合物的功能红曲而言, 仅仅测定红曲可林 K 不能全面反映红曲的质量; 本实验选择多指标成分采用 HPLC 法对功能红曲进行质量控制, 更为准确、科学, 为检测市场上

流通的各种红曲产品提供了一种可行的测定方法, 可以有效防止伪劣掺假产品的出现, 同时该法还为制定红曲药材的质量标准提供一定的参考。

参考文献:

[1] 邢兴旺, 宓鹤鸣, 贺祥, 等. 红曲考证[J]. 中药材, 2000, 23(3): 175
[2] Endo A. Monacolin K: A new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species [J]. *J Antibiotics*, 1979, 32: 852-854
[3] 邵文豪, 张现涛, 顾艳, 等. 银曲胶囊中萜类内酯含量测定[J]. 中成药, 2009, 31(2): 附4-附5
[4] 顾燕, 刘萌, 张现涛, 等. 高效液相色谱法测定银曲胶囊中银杏总黄酮醇苷的含量[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(8): 2016-2017
[5] Zhang Y T, Wang Y, Zhang X T, et al. A new decalin derivative from red yeast rice [J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2009, 11(9): 792-795
[6] 罗仁才, 孙开奇, 谢申猛, 等. 红曲中 Monacolin K 总量的测定方法[J]. 卫生研究, 2003, 32(2): 157-158

马兜铃酸 I 在煎煮过程中的缩合反应研究

王勇, 夏博, 邓晓春*

(深圳大学生命科学学院, 广东 深圳 518060)

摘要: 目的 研究了马兜铃酸 I 的热不稳定性及其在中药煎煮过程中的化学反应。方法 利用荧光光谱和电喷雾串联质谱技术进行考察。结果 马兜铃酸 I 在加热条件下不稳定, 煎煮过程中生成相对分子质量为 414 的马兜铃酸 I 衍生物, 可能的形成机制是两个马兜铃酸分子失去硝基后缩合。结论 该反应具有普遍性, 在马兜铃单煎液、关木通单煎液、马兜铃或关木通的药对共煎液以及马兜铃酸 I 对照品与当归的共煎液都检测到, 在各种体系中还同时检测到未反应的马兜铃酸 I, 提示该反应进行不完全。

关键词: 马兜铃酸 I; 马兜铃; 关木通; 缩合反应; 电喷雾质谱

中图分类号: R286.02 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)08-1288-05

马兜铃酸主要存在于马兜铃属和细辛属植物中, 是 3,4-次甲二氧基-10-硝基-1-菲酸类化合物, 也

* 收稿日期: 2009-11-12

基金项目: 深圳市科技计划项目(200528)

作者简介: 王勇(1970-), 男, 副教授, 主要从事质谱学和中药化学研究。E-mail: wyong@szu.edu.cn

是天然产物中发现的第一类含硝基化合物。马兜铃酸具有化学结构-毒性相关性,8位甲氧基和10位硝基是决定毒性的关键因素,马兜铃酸I的毒性最强^[1]。国内外关于马兜铃酸I的定量分析和致病的分子机制研究已很深入^[2-4]。美国和其他很多欧洲国家已明确禁止使用含马兜铃酸的药物。但马兜铃的疗效确切,具有行气活血、止咳平喘、清热利水等功效,中医认为中药复方的毒性不等同于单一的化学成分,亦有中药复方通过合理配伍可以减小马兜铃酸毒性的报道^[5-9]。中药复方在煎煮过程中往往发生化学变化,如皂苷的水解、酯类的水解、植物碱氨基的缩合反应以及氧化还原反应、沉淀反应等^[7-8]。中药汤剂中化学成分主要由于其溶出率和溶出后是否发生化学反应两种因素决定,而溶出组分的化学反应又会促进溶出平衡,因此研究马兜铃酸I在煎煮过程中是否发生化学变化对认识含马兜铃中药复方的减毒机制至关重要。质谱技术为中药复方研究提供了有力工具。本实验利用荧光光谱技术研究马兜铃酸I的热不稳定性,利用电喷雾串联质谱研究含有马兜铃酸I的中药在煎煮过程中的化学变化,并利用马兜铃酸I对照品加以确认,提出马兜铃酸I在煎煮过程中发生缩合反应生成新化合物,为马兜铃类中药的科学合理应用提供参考。

1 仪器与试剂

F-4500型荧光分光光度计(日本日立公司),QATAR串联四极杆飞行时间质谱仪(美国应用生物系统公司),EYELA N-1001型旋转蒸发仪(日本理化),Milli-Q纯水机(美国Milli-pore公司)。

马兜铃酸I对照品(批号110746-200406)购自中国药品生物制品检定所。马兜铃和关木通购于安国中药材市场,葶苈子和杏仁购于深圳二天堂大药房。甲醇为色谱纯,冰醋酸、氯仿、无水乙醇、盐酸均为分析纯,水为高纯水。

2 方法与结果

2.1 溶液的制备

2.1.1 缓冲液的制备:取Tris 60.5 g和NaCl 2.9 g,用300 mL去离子水溶解,加入35 mL浓HCl,定容至500 mL,从中取出200 mL高温高压灭菌。准确称量67 mg牛血清蛋白(BSA),用灭菌后的Tris-HCl缓冲液定容到100 mL,配成 1×10^{-5} mol/L溶液。

2.1.2 马兜铃酸I对照品溶液的制备:准确称取马兜铃酸I对照品3.4 mg,用无水乙醇定容到100 mL,配成 1×10^{-4} mol/L溶液。分别准确称取马兜铃酸I对照品3.4 mg,在纯水中加热50 min和

90 min,然后用氯仿萃取,蒸干氯仿后用无水乙醇定容到100 mL。

2.1.3 马兜铃配伍供试品溶液的制备:取5 g马兜铃,分别用150 mL去离子水煎煮3次,急火加热沸腾后中火加热,每次40 min,煎煮液合并,共得50 mL,乙醇沉淀除去多糖,滤过后用旋转蒸发仪浓缩至干,加入pH 2酸水溶液100 mL,振荡溶解,用氯仿萃取3次定容至100 mL,其他类似样品处理过程同上。另各取5 g马兜铃和关木通,用70%甲醇超声提取2 h,浸泡24 h,甲醇定容至100 mL。

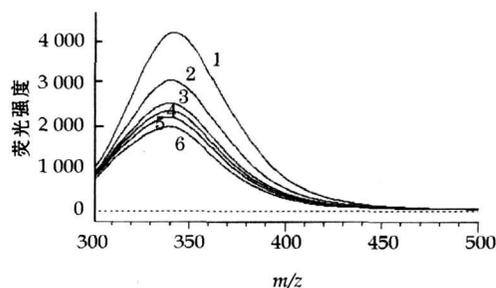
2.2 荧光光谱试验

2.2.1 荧光光谱条件:激发和发射狭缝为5 nm;激发波长为280 nm;扫描范围300~500 nm。

2.2.2 质谱条件:正离子扫描模式;喷雾电压4500 V;扫描范围 m/z 100~800;氮气碰撞气;碰撞能:20~30 eV;进样泵体积流量:5 μ L/min。

2.2.3 测定方法:在石英比色皿内加入3000 μ L Tris-HCl缓冲液和300 μ L BSA溶液作为空白对照,测定荧光。然后依次向其中加入4.8、10、12、16 μ mol/L马兜铃酸I,测定荧光强度。加热50 min和90 min的马兜铃酸稀释同样倍数后与BSA混合,测定荧光值。

2.3 马兜铃酸与牛血清白蛋白相互作用的荧光光谱分析:为简化问题,实验首先研究马兜铃酸在纯水中煎煮是否发生变化。刘家琴等^[9]利用马兜铃酸对BSA的内在荧光淬灭现象证明马兜铃酸与BSA存在较强的相互作用。因此本实验对比相同初始浓度的马兜铃酸在加热和不加热情况下对荧光信号的淬灭程度反映马兜铃酸I的稳定性。如果马兜铃酸在加热过程中发生化学变化,则其浓度将降低,荧光淬灭的程度将随之减弱。见图1。



1~6-0.4、8、10、12、16 μ mol/L 马兜铃酸 I
1~6-0.4、8、10、12、16 μ mol/L aristolochic acid I

图1 马兜铃酸对BSA荧光光谱的影响

Fig 1 Effect of aristolochic acid on BSA fluorescence spectra

可见在未加入马兜铃酸时, 信号强度在 4 000 以上, 随着马兜铃酸的逐渐加入, 荧光强度明显降低, 在马兜铃酸 I 的浓度达到 $16 \mu\text{mol/L}$ 时, BSA 的最大荧光强度已降低为原来的 50%。此结果与文献结果一致。

采用同样方法, 将加热 50 min 和 90 min 后的马兜铃酸与 BSA 混合, 测定荧光值, 结果见表 1。在同等稀释倍数下, 随着煎煮时间的增加, 荧光强度增加, 荧光淬灭效应逐渐减弱, 说明马兜铃酸 I 与 BSA 的结合减弱, 马兜铃酸浓度降低, 即马兜铃酸 I 在加热条件下不稳定导致其浓度降低, 因而对 BSA 的荧光淬灭效应小于未加热的马兜铃酸。

表 1 加热情况下马兜铃酸 I 对 BSA 荧光光谱的影响

Table 1 Effect of heated aristolochic acid I on BSA fluorescence spectra

马兜铃酸 I/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	荧光强度	荧光强度	
		加热 50 min	加热 90 min
0	4 021	4 012	4 015
4	3 058	3 051	3 253
8	2 583	2 637	2 887
10	2 417	2 475	2 724
12	2 263	2 348	2 618
16	2 035	2 147	2 419

2.4 马兜铃和关木通甲醇液中马兜铃酸的电喷雾质谱分析: 荧光光谱实验给出了马兜铃酸在煎煮过程中发生化学变化的间接证据。为了给出马兜铃酸发生化学变化的直接证据, 实验首先利用电喷雾质谱对马兜铃和关木通甲醇提取液进行分析。利用电喷雾质谱分析检测马兜铃酸已有报道^[2], 除 $[M+H]^+$ 峰还观察到 $[M+NH_4]^+$ 离子、 $[2M+NH_4]^+$ 离子和 $[2M+Na]^+$ 等离子, $[2M+NH_4]^+$ 离子为基峰^[3]。但在马兜铃和关木通的甲醇提取液中, 只检测到了马兜铃酸 I 的 $[M+H]^+$ 峰, 认为这可能与马兜铃酸的提取方法和电离条件有关。此外, 由于实验中马兜铃和关木通的用量和提取过程相同, 但关木通提取液的质谱信号远远大于马兜铃提取液, 提示关木通中马兜铃酸的量大于马兜铃。结果见图 2。

2.5 马兜铃和关木通单煎液中马兜铃酸的电喷雾质谱分析: 见图 3。在马兜铃和关木通的单煎液中没有检测到质子化的马兜铃酸 I, 但检测到了 $[\text{马兜铃酸 I} + \text{NH}_4]^+$ (m/z 359.3) 离子、 $[\text{马兜铃酸 I} + \text{NH}_4 - \text{H}_2\text{O}]^+$ (m/z 341.3) 离子、 $[\text{马兜铃酸 I} + \text{NH}_4 + \text{Na} - \text{H}]^+$ 离子 (m/z 381.3) 和 $[\text{马兜铃酸 I} + \text{NH}_4 + \text{K} - \text{H}]^+$ (m/z 397.3) 等离子, 表明在煎煮液中还有马兜铃酸 I 存在。此外, 明显观察到了 m/z 415、432、437、453 离子, m/z 415 离子为基峰。通

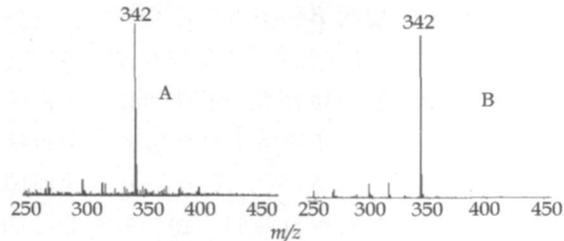


图 2 马兜铃(A)和关木通(B)甲醇提取液中马兜铃酸 I 的 ESI-MS 光谱图

Fig. 2 ESI-MS Spectra of aristolochic acid I in methanol extracting solution of *Aristolochia debilis* (A) and *A. manshuriensis* (B)

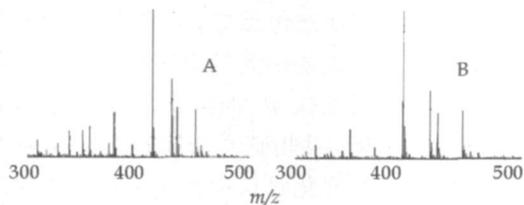


图 3 马兜铃(A)和关木通(B)单煎液中马兜铃酸 I 及其衍生物的 ESI-MS 光谱图

Fig. 3 ESI-MS Spectra of aristolochic acid I and its derivatives in single decoction of *A. debilis* (A) and *A. manshuriensis* (B)

过对比质核比的差异, 认为它们分别对应相对分子质量为 414 的化合物的 $[M+H]^+$ 、 $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 和 $[M+K]^+$ 离子。对这 4 种离子进行二级串联质谱分析, 只有 m/z 415 离子能得到稳定的质谱信号, 其他 3 种离子在碰撞能量较低时母离子不分解, 提高碰撞能后信号不稳定, 这种现象应与该化合物的结构有关。

在 m/z 415 离子的二级串联质谱中(图 4), 观察到 m/z 119、135 离子, 而没有观察到马兜铃酸 I 的硝基和二氧化碳特征丢失^[4], 说明新化合物中没有硝基和羧基, 在 m/z 453 离子的二级串联质谱中, 也观察到了 m/z 119 离子, 但信号极低, 只有 4 counts。综上, 尽管马兜铃和关木通单煎液的一级电喷雾质谱图看似复杂, 其实仅反应了马兜铃酸 I 和一个相对分子质量为 414 的化合物两种组分的存在。总体上, 化合物的官能团在气相条件下的稳定性和液相稳定性具有一定的相似性, 如乌头碱在二级串联质谱中和在水中加热的条件下都易失去乙酰基团^[10], 所以, 推测在串联质谱中容易失去的马兜铃酸 I 的硝基在水中加热时也可能较易失去, 据此推论和马兜铃酸 I 的结构并结合质谱数据, 推测马兜铃酸 I 可能在丢失硝基后发生缩合反应, 生成了分子式为 $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{O}_4$ 的醌类化合物(图 5), 因 8 位甲氧基和 10

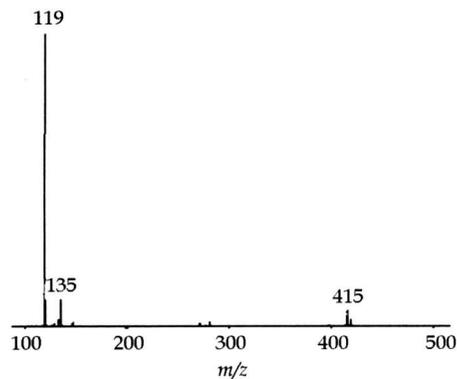


图 4 m/z 415 的 ESI-MS² 图谱

Fig. 4 ESI-MS² Spectra on m/z 415 ion

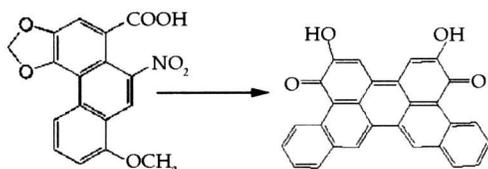


图 5 提取液中马兜铃酸 I 的可能的缩合反应

Fig. 5 Possible mechanism for dimerization reaction of aristolochic acid I in extracting solution

位硝基同时失去, 该化合物的毒性应小于马兜铃酸 I。该假设还需要利用天然产物化学方法分离提纯得到单体或利用有机合成方法进一步证实。

2.6 马兜铃酸 I 和马兜铃与当归共煎液中马兜铃酸 I 的电喷雾质谱: 为验证相对分子质量为 414 的化合物确系是马兜铃酸 I 衍生物和更准确地模拟马兜铃酸在复方中的化学变化, 实验分析马兜铃酸 I 与当归共煎后体系的组成(图 6-A)。尽管分析结果在质核比上稍有差异, 仍清楚地检测到了 m/z 415 等 4 种离子, 只是基峰为钠加合离子。此外, 马兜铃酸 I 的 $[M+NH_4+Na-H]^+$ 离子的相对丰度也较高, 提示该体系中钠离子浓度较高。该实验可充分说明相对分子质量为 414 的新化合物是马兜铃酸 I 的衍生物, 经缩合反应生成。需要指出的是, 在马兜铃酸 I 的纯水煎煮液中观察不到上述反应, 从反应状态上看, 马兜铃酸 I 在长时间煎煮后仍有黄色粉末状物质存在, 说明其没有溶解。其他中药对该反应是必须的。

为说明马兜铃酸 I 的这种化学变化在中药复方中的普遍性, 实验分析马兜铃和当归共煎液中的马兜铃酸, 结果与其他体系类似, 只是基峰变为钾加合离子(图 6-B), $[M+NH_4+K-H]^+$ (m/z 397.3) 离子的相对丰度也有所增加。说明马兜铃酸 I 的二聚反应同样发生在马兜铃和当归的共煎液中。实验中注意到新化合物在电喷雾电离过程中形成了 H^+ 、 Na^+ 、 K^+ 和 NH_4^+ 等多种离子的加合峰,

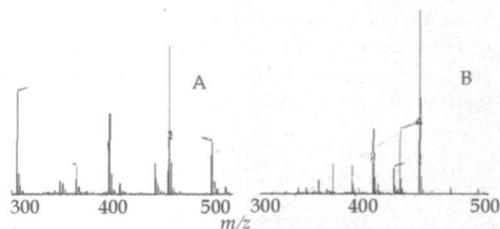


图 6 马兜铃酸 I、马兜铃与当归共煎液(A、B)中马兜铃酸 I 及其衍生物的电喷雾质谱图

Fig. 6 ESI-MS Spectra of aristolochic acid I and its derivatives in decoction of aristolochic acid I and *A. debilis* with *Angelica sinensis* (A, B)

一般而言, 这是皂苷类化合物的电喷雾电离特征^[11], 马兜铃酸 I 的二聚产物具有与皂苷类化合物类似的六元环结构和羟基, 因此电离产物受溶液中痕量胺离子和碱金属离子的影响较大。

3 讨论

实验还分析了马兜铃与牛蒡子、关木通与牛蒡子和关木通与杏仁等体系, 在这些药对的煎煮液中都检测到 m/z 415 离子, 因此马兜铃酸 I 的二聚反具有普遍性, 可能是马兜铃中药在煎煮过程中的共同变化。另一方面, 在所有体系中都检测到了马兜铃酸 I, 说明马兜铃酸 I 即使在充分加热煮沸的条件下也不能被全部转化, 仍有一定的毒性。推测不同复方配伍可能提供了不同的化学反应环境, 进而影响马兜铃酸的化学反应程度。

参考文献:

- [1] Balachandran P, Wei F, Lin R C, *et al*. Structure activity relationships of aristolochic acid analogues; Toxicity in cultured renal epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(5): 1797-805
- [2] Chan S A, Chen M J, Liu T Y, *et al*. Determination of aristolochic acids in medicinal plant and herbal product by liquid chromatography-electrospray-ion trap mass spectrometry [J]. *Talanta*, 2003, 60: 679-685
- [3] Koh H J, Wang H, Zhou S, *et al*. Detection of aristolochic acid I, tetrandrine and fangchinoline in medicinal plants by high performance liquid chromatography and liquid chromatography/mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, 40: 653-661
- [4] Vanherwehem J L, Depiereux M, Tielemans C. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women; association with slimming regimen including Chinese herbs [J]. *Lancet*, 1993, 341: 387-391
- [5] 丁英钧, 王彦田, 李春香, 等. 关木通与其复方肾毒性比较及相关毒性成分测定[J]. *中国药理学通报* 2004, 20(9): 1079-1080
- [6] 王勇, 邓晓春. 丹皮与关木通配伍对马兜铃酸 I 的影响[J]. *中草药*, 2008, 39(12): 1805-1807
- [7] 陈耀祖. 中药复方化学研究策略探讨[J]. *化学进展*, 1999, 11(2): 188-192
- [8] 石任兵, 刘斌, 石越, 等. 中药复方化学与创新药物研究[J]. *世界科学技术—中药现代化* 2003, 5(6): 6-13
- [9] 刘家琴, 田建泉, 边清泉, 等. 马兜铃酸与牛血清白蛋白的相互作用研究[J]. *光谱学与光谱分析*, 2006, 26(4): 715-719

- [10] Wang Y, Shi L, Song F R, *et al*. Exploring the ester-exchange reactions of diester diterpenoid alkaloids in the decoction process by electrospray ionization tandem mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2003, 17 (4): 279-284
- [11] Wang S C, Huang C M, Tung S T. Determinations of geniposide using LC/MS/MS methods via forming ammonium and acetate adducts [J]. *Microchem J*, 2007, 86: 174-182

连翘种子油的自乳化释药系统制备和体外评价研究

魏希颖, 徐慧娴, 杨小军, 井明博*

(陕西师范大学生命科学学院, 陕西 西安 710062)

摘要:目的 制备连翘种子油自乳化释药系统, 并进行体外评价。方法 通过溶解度试验、正交筛选和相图绘制, 以体外乳化效果、乳化平衡时间、乳剂粒径大小及分布为指标, 筛选最佳处方并找出自乳化区域。通过考察该制剂的乳滴形态、粒径大小、分布、 ζ 电位、自乳化速度以及稳定性来进行体外评价。结果 最佳处方组成为连翘种子油-聚山梨酯 80-乙醇(45:41:14), 乳化后乳滴呈规则的圆形, 分布均匀, 有效粒径 90.9 nm, 自乳化速度快, 5 min 之内达到平衡, 强光、低温、冷热交替放置 10 d 以及长时间室温放置 3 个月条件下稳定性良好。结论 连翘种子油自乳化释药系统制备工艺简单, 性质稳定, 方便吸收, 易于生产。

关键词: 连翘种子油; 自乳化释药系统; 体外评价

中图分类号: R286.02

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)08-1292-04

连翘 *Forsythia suspensa* (Thunb.) Vahl 为木犀科连翘属落叶灌木, 具有清热解毒、消肿散结之功效。主治痈疽、乳痈、丹毒、风热感冒、高热烦渴、神昏发斑、热淋尿闭等症。连翘传统用药部位是果壳, 种子多废弃不用或产地农民作为燃料使用。连翘种子占全果实质量的 35%~40%, 其中脂肪油的量有 33%, 挥发油在 4% 以上^[1]。其挥发油中主要成分为 α -蒎烯 15.79%, β -蒎烯 60.2%, 伞花烃 3.5%, 芳樟醇 6.0%^[2]。 β -蒎烯具有抗大肠杆菌 O₁₅₇ 作用^[3], 对回肠有解痉作用^[4], 抗炎、抗氧化、雌激素样活性^[5], 以及抑制局部膜电位作用^[6]; α -蒎烯具有抑制白色念珠菌胞壁中的几丁质、多糖及胞膜上麦角固醇和核酸 DNA 及 RNA 的生物合成作用^[7]。连翘种子油对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠球菌等有很好的抑制作用^[8], 对啤酒酵母、产黄青霉、黑曲霉 3 种真菌亦有明显抑制作用^[9], 同时具有良好的抗京科 68-1 株病毒和仙台株病毒感染作用^[10]。连翘种子油是一种口服难溶性油, 在临床上如果采用通常的口服给药形式, 药物的生物利用度不高, 其疗效会受到限制。

自乳化释药系统 (self-emulsifying drug delivery systems, SEDDS) 是由药物、油相 (oil)、表面活性剂 (surfactant, SA) 和辅助表面活性剂 (co-surfactant,

CoSA) 形成的口服固体或液体给药系统, 该系统在体外 37 °C 水浴, 温和搅拌下或体内胃肠道的蠕动下自发形成粒径在 5 μ m 以下的油/水 (O/W) 型乳剂。SEDDS 的最大优点是粒径小、溶液澄清透明, 药物增溶量大, 制剂更稳定^[11]。药物可快速地分布于整个胃肠道中, 提高药物的生物利用度, 同时避免对胃肠道的不良刺激^[11-12]。

本实验通过对 SA 和 CoSA 等的选择, 制备出连翘种子油 SEDDS, 并在体外进行多方面的考察, 为连翘种子油的临床应用方式提供一定的实验依据。

1 材料与仪器

连翘种子油购自江西吉水县康民本草药用油提炼厂。聚山梨酯 80、OP、TX-10、聚山梨酯 85、Span-80 均为化学纯; 无水乙醇、甘油、异丙醇、PEG 400、1,2-丙二醇以及 15% 苏丹 III 饱和溶液、香柏油、二甲苯均为分析纯。

BP221s 型电子分析天平, 德国赛多利斯公司; XH-B 型旋涡混匀器, 江苏省姜堰市康健医疗器械有限公司; TGL-16G 型台式离心机, 上海安亭科学仪器厂; HH-8B 数显恒温水浴箱, 国华电器有限公司; TU-1810 型紫外可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司; 全自动菌落分析仪, 杭州讯数科技有限公司; 90 Plus Particle Size Analyzer,

* 收稿日期: 2009-10-13

作者简介: 魏希颖 (1969-), 女, 副教授, 陕西西安人, 主要研究方向向中药新制剂及新技术。

Tel: (029)85310266 E-mail: xiyingwei@snnu.edu.cn