• 药理与临床 •

B 环不同羟基取代影响黄酮苷元透膜能力的分子动力学模拟研究

卜晓斐[1,2]，郝本前[1,3]，徐为人[1,4*]，刘 鹏[1]，段桂运[3]，孟凡翠[1]，汤立达[1,4]

1. 天津药物研究院 天津市药物设计与发现重点实验室，天津 300193
2. 天津中医药大学，天津 300193
3. 泰山医学院，山东 泰安 271016
4. 释药技术与药代动力学国家重点实验室，天津 300193

摘 要：目的 利用分子动力学模拟方法研究黄酮苷元 B 环不同羟基取代对透膜能力的影响规律，并考察理论方法与实验结果的相关性。**方法** 利用 GROMACS 程序包，通过附加加速度的分子动力学模拟方法得到 5 种黄酮苷元在双层脂质膜 9 个不同位置的轨迹，分析分子透膜过程中的能垒、方向性、氢键、相互作用等参数。**结果** 分子动力学模拟数据与文献报道人结肠腺癌 Caco-2 细胞实验数据具有良好的相关性（r=−0.786 2），分子透过磷脂酰胆碱（DPPC）膜的能垒越小，越有利于药物分子透过生物膜。黄酮苷元透膜难易受静电的影响大于范德华作用的影响，分子在膜内形成氢键能力越强，滞留时间就越长。2′位取代可以增加分子各羟基形成氢键的能力，3′或 5′位存在羟基时，与极性层适当的静电排斥作用有利于分子透过极性层。**结论** B 环不同位置取代对黄酮苷元透膜过程中的氢键形成能力、方向、静电相互作用和能垒都有明显的影响，理论模拟的能垒可以作为预测黄酮类化合物透膜吸收的一个重要指标。

关键词： 黄酮苷元；羟基取代；氢键；静电作用；范德华作用；分子动力学模拟；透膜能力

中图分类号： R285.5 **文献标志码：** A **文章编号：** 0253 - 2670(2012)08 - 1553 - 07

Molecular dynamic simulation on membrane permeability of flavonoid aglycones substituted with different hydroxyl positions on B ring

BU Xiao-fei[1,2], HAO Ben-qian[1,3], XU Wei-ren[1,4], LIU Peng[1], DUAN Gui-yun[3], MENG Fan-cui[1], TANG Li-da[1,4]

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China
2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China
3. Taishan Medical University, Taian 271016, China
4. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To understand the mechanism on membrane permeability of flavonoid aglycones substituted with different hydroxyl positions and numbers on B ring, and to observe the correlation between molecular dynamic (MD) simulation and experimental results. **Methods** MD simulation was performed with GROMACS software package. Using accelerated MD simulation, the transmembrane behaviors of five flavonoid aglycones were simulated from nine different initial positions of bilayer lipid. The energy barrier, orientation, hydrogen bonding, and interaction during the transmembrane process were calculated from recorded trajectories. **Results** The results of MD simulation had a good correlation with the reported experimental data of Caco-2 (r = −0.786 2). According to our results, the lower energy barrier was for molecules to penetrate the membrane of dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), the higher permeability they would get during the process of transmembrane. Electrostatic interaction played much more significant roles in transmembrane than Van der Waals interaction did. The stronger H-bond between molecule and membrane, the longer the molecule stayed in membrane. Hydroxyl-substitution at 2′ position on B ring of flavonoid aglycones could

收稿日期： 2012-03-08

基金项目： 国家重点基础研究发展计划资助课题（2010CBT35602）；国家自然科学基金资助项目（2110325）；国家重大新药创制专项（2011ZX09401-009, 2010ZX09401-307-1-1）

作者简介： 卜晓斐，女，硕士，主要从事药物分析研究。E-mail: buxf@yahoo.cn

***通讯作者** 徐为人 Tel: (022)23006862 E-mail: xuwr@tjipr.com

increase the ability of forming H-bond. Hydroxyl-substitution at 3′ or 5′ had appropriate electrostatic repulsion with polar layer which was in favor of transmembrane. **Conclusion**　The hydroxyl-substitution on B ring of flavonoid aglycones affects the indexes of H-bonds, orientation, electrostatic interaction, and energy barrier during transmembrane. The energy barrier of theoretical simulation is a suitable indicator for predicting the transmembrane absorption of flavonoids.

Key words: flavonoid aglycones; hydroxy-substitution; H-bonds; electrostatic interaction; Van der Waals interaction; molecular dynamic (MD) simulation; membrane permeability

黄酮类化合物具有抗癌、抗氧化等丰富的生理活性[1-2]，在各种食物和药物中广泛存在。黄酮类化合物结构（母核结构见图 1）的主要差异在于不同位置上的羟基（或其甲基、糖取代的羟基）取代，不同的取代基和取代位置结构差异虽然较小，但其溶解度与吸收的差异往往很明显，是一类非常好的研究理论透膜方法的模型分子。本实验以分子动力学方法模拟 B 环上不同羟基取代对黄酮苷元透膜能力的影响，通过研究分子在生物膜中的微观运动变化，为完善理论透膜方法以及研究成药性好的黄酮类分子提供实验依据。

1　方法

1.1　化合物处理

5 种天然黄酮苷元（高良姜黄素、山柰酚、槲皮素、桑黄素、杨梅黄素，图 1）结构中 A、C 环取代一致，B 环羟基取代的位置与数量不同，应用 Maestro-v 9.0 软件构建所选化合物分子的三维结构，并采用 OPLS_2005 力场对其进行优化。将优化后的文件用 GROMOS 96.1 力场和 PRODRG 2 服务器处理，得到进行透膜模拟所需化合物的三维结构和力场参数。

1.2　膜体系构建

所用膜体系为磷脂酰胆碱（DPPC）膜[3]（结构见图 2），来源于 GROMACS 官网（http://www.gromacs.org/@api/deki/files/139/=DPPC.zip）。保留由 532 个DPPC分子组成的双分子层的膜结构，膜初始厚度约为 4.4 nm，体系大小为 12.051 nm×14.845 nm×16.033 nm，膜面与Z轴垂直。

1.3　黄酮苷元与膜体系初始位置

由于透膜吸收属于被动透膜机制，在生理情况下具有较大的随机性，因此模拟每个黄酮苷元分子从 9 个不同的位置透过双层脂膜，每次模拟 1 个分子透膜行为，最后综合考察。起始位置的选择方法：将黄酮苷元 A 环前端在前摆放在沿 *Z* 轴负方向离膜中心 2 nm 处，作为化合物中心位置，以此为中心在 *X* 轴和 *Y* 轴方向以 3 nm 间隔进行加减，得到 3×3 共 9 个位置作为黄酮苷元与膜体系的初始位置。

1.4　动力学透膜模拟

采用 GROMACS 4.1 程序包[4]进行模拟。首先以最陡下降法对上述体系进行能量优化，然后在 310 K

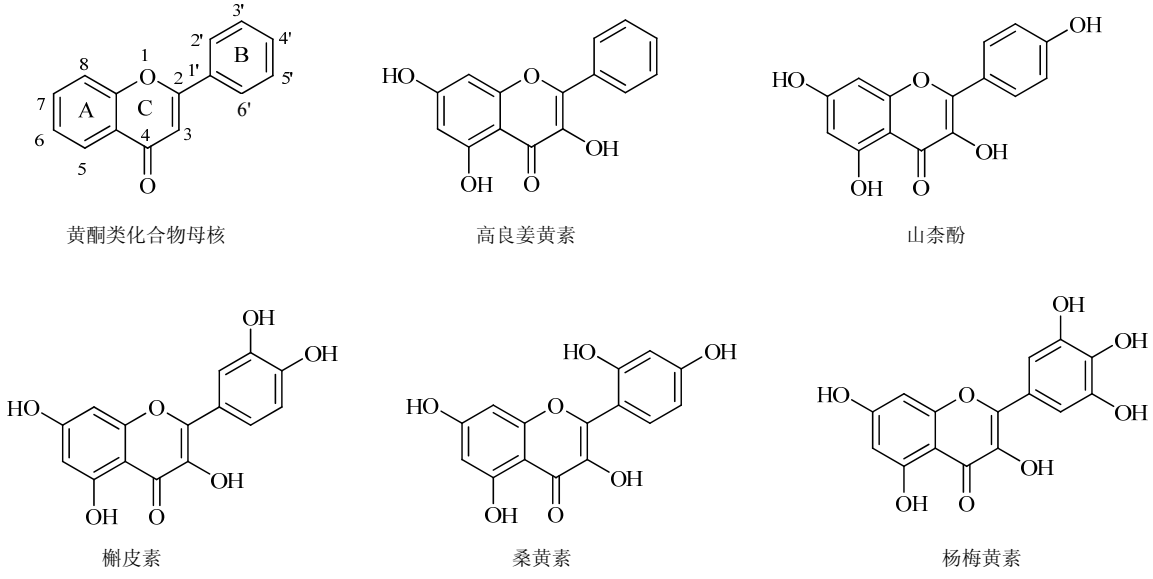

图 1　黄酮类化合物母核及 5 种黄酮苷元的结构

Fig. 1　Structures of flavonoid nucleus and five flavonoid aglycones

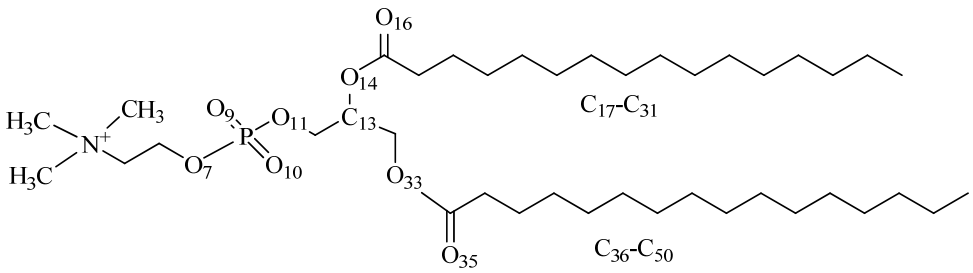

图 2 DPPC 的结构

Fig. 2 Structure of DPPC

下进行了 2 ns 的无约束恒温分子动力学模拟，分子动力学积分步长取 1 fs，得到分子与膜自由相互作用的起始结构。第 2 步进行 *Z* 方向加速透膜模拟，通过前期探索，确定加速度为 0.3 nm/ps^2，其他模拟条件为 310 K、GBSA、温度耦合时间常数为 0.1 ps，压力耦合时间常数为 1.0 ps，范德华相互作用截断半径为 1.0 nm，分子动力学积分步长取 1 fs，模拟时间 2 ns，每隔 2 000 步记录一次轨迹，根据轨迹文件计算相关数据。

1.5 数据处理

1.5.1 透膜过程中的分子方向性 选择黄酮苷元分子方向的头部为 A 环 6 位对应的原子，尾部为 B 环 4′位对应的原子，根据头尾原子间在 *Z* 方向上的差值计算与膜平面（*XY* 平面）的夹角。在透膜过程中，分子头尾平行于 *XY* 平面时称 α 相，垂直于 *XY* 平面时称 β 相，根据每个分子不同位置透膜记录的 9 个轨迹，计算不同位置透膜过程中的分子方向变化，并选出一个出现频率较高的代表模式进行分子间的比较。

1.5.2 分子与膜之间的氢键 以 GROMACS 中的 g_hbond 程序计算，采用默认的氢键条件：受体原子与供体原子的距离≤0.35 nm，氢原子顶点角度在 120°～180°。从各轨迹中计算黄酮苷元分子在透膜过程中与膜分子形成的氢键次数，以及黄酮苷元每个羟基与膜分子形成的氢键频率。

1.5.3 透膜过程中分子与膜的相互作用能 采用 GROMACS 力场参数，范德华相互作用以 Lennard-Jones 6-12 项计算，静电作用能采用库伦 Coulomb 项计算。

1.5.4 透膜能垒 黄酮苷元分子透膜能垒（ΔE）按公式计算（$\Delta E=\sum E_{k(+)}-E_{k(-)}$），式中 $E_{k(+)}$ 为正方向的动能，$E_{k(-)}$ 为负方向的动能。

2 结果

2.1 理论透膜模拟结果与实验的相关性

人结肠腺癌 Caco-2 细胞模型已成为研究药物摄取、外排和跨细胞转运等机制以及新药初筛的有效工具。因此本研究采用 Caco-2 渗透性实验结果[5]与模拟试验能垒进行线性回归，以文献报道的黄酮苷元在 Caco-2 细胞中渗透速率（P_{app}）为横坐标，透膜模拟计算得到的能垒为纵坐标进行相关性分析，得相关系数 $r=-0.786\,2$，表明透膜模拟与实验具有良好的相关性，能垒越小，其渗透性越大。黄酮苷元中羟基数量和位置对其渗透性的影响较大，与高良姜黄素相比，山柰酚仅增加了 4′位羟基，分子的透膜能力增加；与山柰酚相比，桑黄素仅增加了一个 2′位羟基，透膜能力最差，计算结果与实验结果非常一致。根据能垒的排序，透膜能力中等的 3 种黄酮苷元透膜能力大小依次为槲皮素＞杨梅黄素＞高良姜黄素，而实验中排序为高良姜黄素＞槲皮素＞杨梅黄素，除高良姜黄素外，模拟结果与实验结果吻合非常好。结果见表 1。

表 1 黄酮苷元透膜能垒与渗透性实验的相关性

Table 1 Correlation between energy barrier of flavonoid aglycones and permeability experiments

化合物	羟基取代数	B 环上羟基数	P_{app} / ($\times10^{-6}$ cm·s^{-1})	ΔE / (kJ·mol^{-1})
高良姜黄素	3	0	7.72	14.98
山柰酚	4	1	10.20	9.51
槲皮素	5	2	3.91	13.99
桑黄素	5	2	0.62	18.48
杨梅黄素	6	3	1.70	14.19

2.2 B 环不同羟基取代对黄酮苷元透膜过程中分子方向的影响

5 种黄酮苷元分子 9 次不同位置透膜模拟过程中的方向性模式大致分为 6 种模式。高良姜黄素、山柰酚、槲皮素、桑黄素和杨梅黄素在透膜过程中出现模式数分别为 5、4、5、2、4 种，最大频率分别出现在模式 VI（3 次）、III（4 次）、III（4 次）、II（5 次）、IV（4 次）。结果提示，B 环无羟基取代

时，黄酮苷元透过第一极性层、非极性层和第二极性层的方向变化较大；当 B 环有羟基取代时，透过第一和第二极性层可以为 α 相或 β 相。不同分子选择的方向不同，但透过非极性层主要为 β 相（垂直膜），不同分子间基本相同。所以，B 环羟基对分子透膜的方向性影响较大。结果见表 2。

表 2　黄酮苷元透膜过程中的分子方向的模式分布

Table 2　Molecular directional distribution of flavonoid aglycones in process of transmembrane

模式	透膜过程中分子的方向			高良姜黄素	山柰酚	槲皮素	桑黄素	杨梅黄素
	透第一极性层	透非极性层	透第二极性层	(B 环无取代)	(4′位羟基)	(3′、4′位二羟基)	(2′、4′位二羟基)	(3′、4′、5′位三羟基)
I	α 相	α 相	α 相	2	1	2	0	0
II	α 相	β 相	β 相	0	3	1	5	3
III	α 相	β 相	α 相	1	4	4	0	1
IV	β 相	β 相	β 相	2	0	0	4	4
V	β 相	α 相	α 相	1	0	1	0	0
VI	β 相	α 相	β 相	3	1	1	0	1

以每个分子频率较高的透膜模式为各分子的代表模式，考察分子透膜的方向性变化详细过程和氢键形成数量。结果显示，所有分子在透膜过程中大都滞留在 6.5～7.8 nm 和 9.5～10.5 nm 两个极性和非极性交界处，这是两个 DPPC 的 O 原子集中区，黄酮苷元上的羟基可以与其形成氢键。高良姜黄素整个透膜过程中都是 B 环在前 A 环在后；高良姜黄素分别在第一和第二极性层出现两个氢键数量峰值，第二层的峰值显著高于第一层，提示透出膜时受到 A 环的氢键作用较大。山柰酚具有一个 4′位羟基，在透过极性层时分子与膜呈平行状态，透过第一极性层时，受到强烈的氢键作用出现 2 个高峰，透过非极性层时 A 环在前 B 环在后，透过第二层极性层时受到氢键作用较小。槲皮素以平行于膜的状态穿过第一极性层，在进入非极性层时，分子朝向发生偏转，以 B 环在前 A 环在后垂直于膜的状态穿过非极性层，进入第二极性层时又回到垂直于膜的状态，穿过第一极性层和第二极性层分别出现 1 个和 3 个氢键峰值，前层峰值大于后层两个峰值。桑黄素在穿过极性层时分子接近平行于膜，穿过非极性层 A 环在前 B 环在后，在穿过第一和第二极性层时分别出现 2 个和 1 个氢键峰值，与前面的极性层作用大于后者。杨梅黄素在穿过极性层时分子接近平行于膜，穿过非极性层 B 环在前 A 环在后，在穿过第一和第二极性层时分别出现 4 个和 2 个氢键峰值，各有 1 个主要峰值，与前面的极性层作用略大于后者。上述结果提示，B 环的羟基位置和数量对分子透膜过程中的氢键形成能力影响较大，特别是对穿过第一极性层的影响更大。结果见图 3。

为了比较不同黄酮苷元分子之间在相同位置羟基取代形成氢键的频率差异[6-7]，把统计得到的频率分别乘以各个对应分子的羟基数目，以评价不同位置的羟基取代形成氢键能力的大小。结果表明，5 种黄酮苷元分子中 A 环 5 和 7 位羟基形成氢键的能力最强；C 环 3 位较弱；B 环取代对 A 环羟基的氢键形成影响较小，而对 3 位氢键形成能力略有提高，B 环 2′和 4′位双取代影响最大，3、5 和 7 位羟基形成氢键的能力接近平均。与分子在透膜内的模式结合起来看可以发现，当黄酮苷元分子 B 环和 A 环上取代羟基形成氢键的能力比较接近时，分子在膜中经常以 α 相前进，当 B 环和 A 环上取代羟基形成氢键能力差距较大时常以 β 相前进。结果见表 3。

2.3　不同羟基取代对黄酮苷元与膜分子的作用能的影响

不同分子在透膜过程中受到的静电作用的差异很大，槲皮素和杨梅黄素进入膜后，DPPC 膜对它们的静电作用能大部分位置是正值，表现出排斥作用，使分子经历约 20 ps 就快速透过极性层；山柰酚和高良姜黄素受到静电作用能大部分位置为负值，表现为吸引作用，透过极性层用了约 100 ps。与其他化合物结构比较，槲皮素和杨梅黄素 3′位或 5′位存在羟基取代，提示在此位置存在羟基取代的分子更容易进入膜中。桑黄素比较特别，在两个极性层各存在一个较大静电相互作用，2′位羟基对静电作用改变的影响非常大。

不同分子在透膜过程中所受到的范德华作用的差异相对较小，曲线均呈 W 型，两个谷的位置分别约在 7、10 nm 附近，即极性层和疏水层交界处。

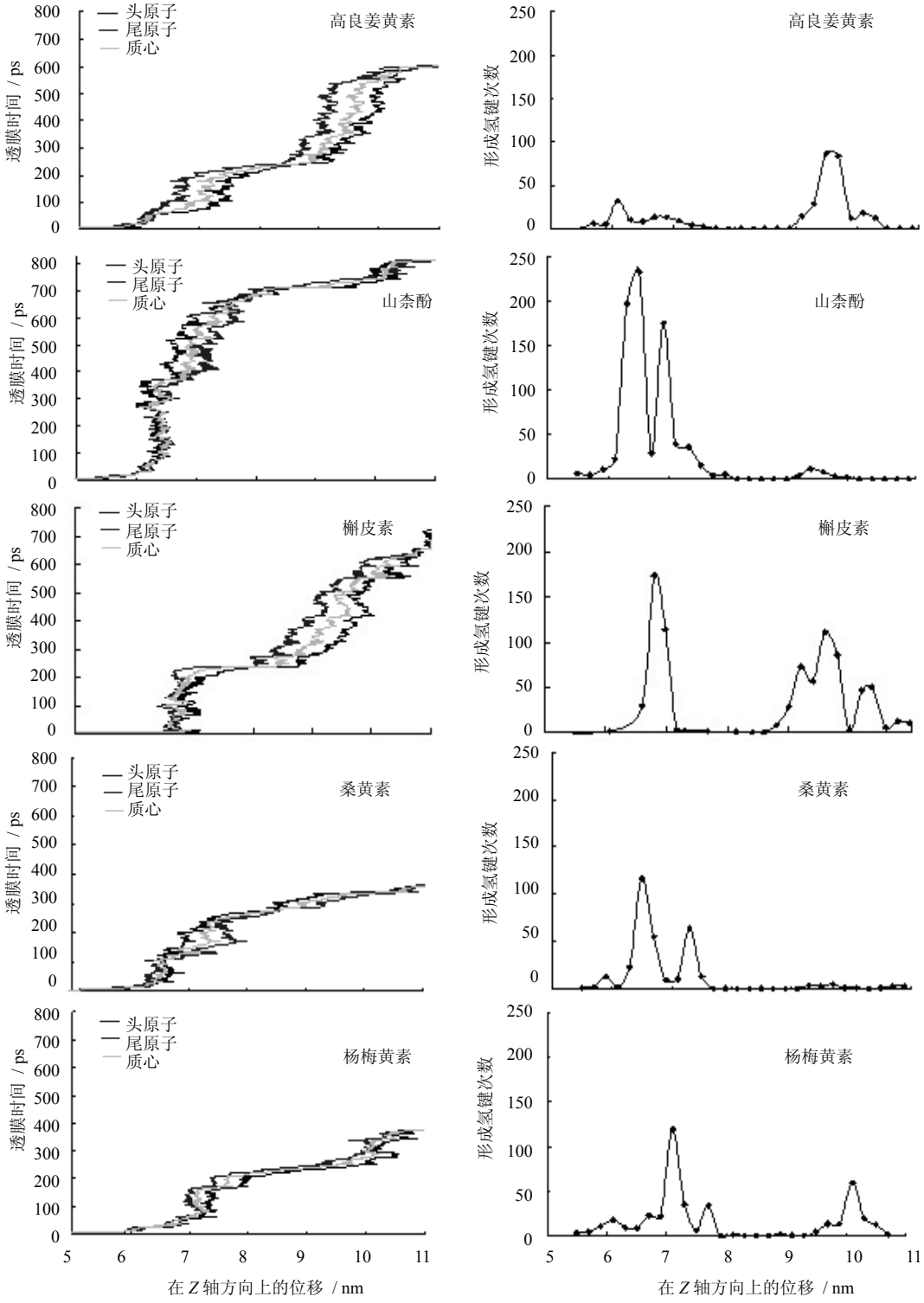

图 3 黄酮苷元代表性透膜模式的位移-时间图和位移-氢键次数图

Fig. 3 Displacement-time and displacement-H-bond frequency graphs of representative patterns in process of flavonoid aglycones transmembrane

高良姜黄素和槲皮素在两个极性交界处的范德华作用相似，前者的范德华作用略强于后者；山柰酚和桑黄素具有类似的范德华作用曲线，第 1 个谷小于第 2 个谷；杨梅黄素则相反，第 1 个谷大于第 2 个谷。结合透膜的能力结果，提示上述几个黄酮苷元范德华作用对透膜的影响较静电作用为小。结果见图 4。

表 3　不同位置羟基取代对分子与膜形成氢键能力的影响

Table 3　Effect of hydroxy-substitution at different position on molecular ability of forming H-bonds with membrane

化合物	分子与膜形成氢键几率						
	3 位	5 位	7 位	2′位	3′位	4′位	5′位
高良姜黄素	0.699	1.173	1.128	—	—	—	—
山柰酚	0.780	1.100	1.236	—	—	0.884	—
槲皮素	0.800	1.200	1.100	—	0.850	1.000	—
桑黄素	0.900	0.990	1.005	0.955	—	1.150	—
杨梅黄素	0.786	1.200	1.128	—	0.900	0.870	1.110

“—”：无取代

“—”: non-substituted

3　讨论

目前已有一些实验和理论方法考察分子的透膜性，常用的体外实验方法采用 Caco-2 细胞模型，但其还存在较大的局限性，主要有：（1）各实验室因操作不一，渗透参数可比性受到影响[8]；（2）操作时间较长，对于早期设计阶段应用比较困难；（3）与体内吸收还有一定的差距。常用的理论预测方法是基于构效关系或 logP 计算的，如 SCHRODINGER、TRIPOS、DS 等药物设计软件，但受计算方法和结构收集的局限，应用及准确性受到限制。因此，通用的理论透膜方法对于分子设计研究具有重要的意义。

通常药物的透膜吸收是一个被动过程，采用常规的分子动力学方法模拟这样过程十分困难。笔者对该方法进行适当改进，在模拟中对每个分子加 1 个加速度，当加速度≤0.2 nm/ps^2 时，大部分药物分子很难透过 DPPC 双层膜；当加速度过大，在模拟过程中膜结构的完整性遭到破坏；而当加速度为 0.3 nm/ps^2 时，大部分小分子都能成功透过 DPPC 膜且膜结构均能保持完整，所以本研究采用该加速度。模拟结果表明，这种处理方法比较可行。

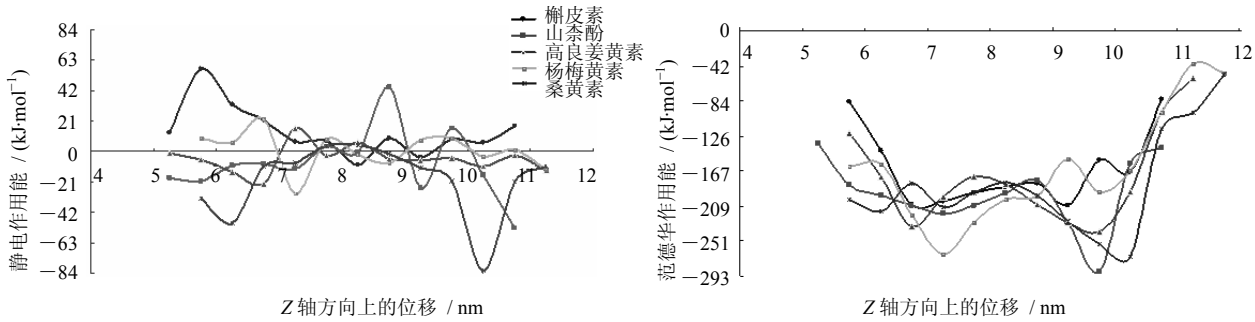

图 4　黄酮苷元与膜的静电作用和范德华作用

Fig. 4　Electrostatic and Van der Waals interactions between flavonoid alycones and membrane

小分子透膜模拟是一个宏观随机过程，为了考察不同分子在不同位置透膜的差别，同时考虑膜的面积和模拟计算能力的限制，本研究在膜上选取了 9 个不同位置分别进行动力学模拟实验，溶剂效应没有加入水分子而是采用 GBSA 简化处理。以上述简化模型准确模拟大量分子的宏观透膜状况是比较困难的，但从该结果来看，除了高良姜黄素的透膜模式分布集中度较差、导致计算结果与实验对应性降低外，其他分子的计算结果与实验结果具有较好的相关性，表明简化方法具有可行性和较好的应用价值。特别是在药物发现与设计阶段，分子动力学模拟这种虚拟筛选技术作为预测黄酮类化合物透膜吸收的一种高通量、低成本的新方法，对药物设计者快速设计、开发出具有结构新颖、生物利用度高的药物具有重要的指导意义。

本研究采用分子动力学方法探讨黄酮类化合物穿过 DPPC 双层膜的运动特点及作用规律，从微观分子水平描述了分子在膜中的变化过程，得出如下推论：（1）采用分子加速度的方法进行分子动力学模拟可以得到与实验相关性较好的透膜预测结果，分子透过 DPPC 膜的能垒越小，越有利于药物分子透过生物膜，因此能垒可作为体外预测黄酮类化合物透膜吸收能力的一个重要指标；（2）从 B 环有不同羟基取代的黄酮苷元模拟结果来看，2′位取代可以增加分子各羟基形成氢键的能力，从而提高与膜的静电相互作用，增加透膜的难度，分子在膜内形成氢键能力越强，滞留时间就越长；（3）黄酮苷元分子透膜是有方向性的，不同的分子存在不同的主要透膜模式；（4）黄酮苷元透膜难易受静电影响大于范德华作用的影响，3′或 5′位存在羟基时，与极性层适当的静电排斥作用有利于分子透过极性层。

参考文献

[1] Lin Y S, Tsai P H, Kandaswami C C, *et al*. Effects of dietary flavonoids, luteolin, and quercetin on the reversal of epithelial-mesenchymal transition in A431 epidermal cancer cells [J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(10): 1829-1839.

[2] Jiang W W, Kou J P, Zhang Z, *et al*. The effects of twelve representative flavonoids on tissue factor expression in human monocytes: Structure-activity relationships [J]. *Thromb Res*, 2009, 124(6): 714-720.

[3] Sinha R, Gadhwal M K, Joshi U J, *et al*. Interaction of quercetin with DPPC model membrane: Molecular dynamic simulation, DSC and multinuclear NMR studies [J]. *Indian Chem Soc*, 2011, 88(8): 1203-1210.

[4] Van Der Spoel D, Lindahl E, Hess B, *et al*. GROMACS: fast, flexible, and free [J]. *Comput Chem*, 2005, 16(26): 1701-1718.

[5] Tian X J, Yang X W, Yang X D, *et al*. Studies of intestinal permeability of 36 flavonoids using Caco-2 cell monolayer model [J]. *Int Pharm*, 2009, 367(1/2): 58-64.

[6] Sirk T W, Brown E F, Frienman M, *et al*. Molecular binding of catechins to biomembranes: Relationship to biological activity [J]. *Agric Food Chem*, 2009, 57(15): 6720-6728.

[7] Sirk T W, Frienman M, Brown E F, *et al*. Molecular binding of black tea theaflavins to biological membranes: Relationship to bioactivities [J]. *Agric Food Chem*, 2011, 59(8): 3780-3787.

[8] Cai R L, Wang M, Qi Y, *et al*. Selection and utilization on the evaluation criterions of Caco-2 cell model [J]. *Chin Pharm*, 2008, 43(24): 1871-1875.

欢迎订阅《中草药》杂志 1996—2009 年增刊

为了扩大学术交流，提高新药研究水平，经国家新闻出版主管部门批准，我部从1996年起，每年出版增刊一册。

1996年增刊：特邀了国内知名专家就中药新药研究的方向、法规及如何与国际接轨等热点问题撰文阐述。

1997年增刊：包括紫杉醇的化学成分、提取工艺及组织培养等方面的科研论文，并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家撰写综述文章，充分反映了紫杉醇研究方面的新成果、新进展和新动态。

1998年增刊：以当今国际研究的热点银杏叶为专论重点，包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面，充分反映了国内银杏叶开发研究方面的新成果、新进展和新动态。

1999年增刊：为“庆祝《中草药》杂志创刊30周年”会议论文集，特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品评审中心及知名专家就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

2000年增刊：以“中药新理论、新剂型、新工艺和新技术”为主要内容。

2001年增刊：特邀了中国工程院院士、专家就加快中药现代化的进程，我国入世后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用等撰写综述文章。

2002年增刊：以“中药现代化”和“中药指纹图谱”为主要内容。

2003—2008年增刊：包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

2009年增刊：为庆祝“《中草药》杂志创刊40周年”和“中草药英文版（*Chinese Herbal Medicines*，CHM）创刊”，以中药创新药物开发的思路和方法、活性天然产物的发现及其作用机制研究、中药代谢组学研究、生药学研究、中药的安全性评价和不良反应监控、中药新药审评法规的最新进展、中药知识产权保护和专利的申请、民族药研究为主要内容；学术水平高，内容丰富，信息量大。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强，欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行，邮局订阅《中草药》不含增刊，但能提供订阅凭证者，购买增刊7折优惠，款到寄刊。

地址：天津市南开区鞍山西道308号 **邮编：**300193 **网址：**www.tiprpress.com; www.中草药杂志社.中国

电话：(022)27474913 23006821 **传真：**(022)23006821 **E-mail:** zcy@tiprpress.com

《中草药》杂志编辑部