羟丙基-β-环糊精对马钱子碱贴膏剂药剂学性质的影响

陈 军[1,2]，李 磊[1,2]，祁 艳[1,2]，陈志鹏[1,2]，蔡宝昌[2*]

1. 南京中医药大学药学院，江苏 南京 210046
2. 江苏省中药炮制重点实验室，江苏 南京 210029

摘 要：目的 考察加入羟丙基-β-环糊精（HP-β-CD）对马钱子碱贴膏剂药剂学性质的影响。**方法** 采用冷冻干燥法制备了马钱子碱 HP-β-CD 包合物并测定其量，采用 X 射线衍射和 DSC 分析验证了包合物的形成。制备了马钱子碱贴膏剂、马钱子碱与 HP-β-CD 物理混合物贴膏剂以及马钱子碱包合物贴膏剂，并比较了 3 种贴膏剂的载药量、初黏力、持黏力、剥离强度、体外透皮吸收性质等药剂学性质。**结果** 制得的马钱子碱 HP-β-CD 包合物中马钱子碱的平均质量分数为（59.34±0.68）mg/g，平均包合率为（98.76±0.51）%，X 射线衍射测定结果验证了包合物的形成。HP-β-CD 的加入显著提高了马钱子碱贴膏剂的黏附力。马钱子碱包合物贴膏剂的体外透皮吸收速度最为平稳；马钱子碱贴膏剂、物理混合物贴膏剂和包合物贴膏剂的 24 h 累积透过率分别为（80.16±1.36）%、（85.47±1.89）%和（92.67±5.88）%。**结论** HP-β-CD 包合有助于改善马钱子碱贴膏剂的药剂学性质。

关键词：马钱子碱；贴膏剂；透皮吸收；羟丙基-β-环糊精；包合物

中图分类号：R283.6 **文献标志码：**A **文章编号：**0253 - 2670(2012)11 - 2168 - 05

Effect of hydroxypropyl-β-cyclodextrin on pharmaceutical properties of brucine hydrogel emplastrum

CHEN Jun[1,2], LI Lei[1,2], QI Yan[1,2], CHEN Zhi-peng[1,2], CAI Bao-chang[2]

1. College of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, China
2. Jiangsu Key Laboratory of Chinese Medicine Processing, Nanjing 210029, China

Abstract: Objective To investigate the effect of hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD) on pharmaceutical properties of brucine hydrogel emplastrum (BHE). **Methods** The brucine-HP-β-CD inclusion complex (B-HIC) was prepared by the freeze-dry method and the brucine content was determined. The formation of inclusion complex was confirmed by X-ray diffraction (XRD) and differential scanning calorimetry (DSC). The three kinds of emplastrums, BHE, brucine + HP-β-CD physical mixture hydrogel emplastrum (B + HPMHE), and brucine + HP-β-CD inclusion complex hydrogel emplastrum (B + HICHE) were prepared and their pharmaceutical properties, such as drug loading, early adhesion, held adhesion, peel strength, and *in vitro* percutaneous absorption, were measured and compared. **Results** The average content of brucine in B-HIC was (59.34 ± 0.68) mg/g and the average inclusion ratio was (98.76 ± 0.51)%. The formation of inclusion complex was verified by XRD. The adhesion ability of BHE was significantly enhanced by the addition of HP-β-CD. The results of *in vitro* percutaneous absorption demonstrated that the absorption rate of B+HICHE was the most constant. The cumulative percutaneous absorption percentages of BHE, B + HPMHE, and B + HICHE were (80.16 ± 1.36)%, (85.47 ± 1.89)%, and (92.67 ± 5.88)%, respectively. **Conclusion** The inclusion of HP-β-CD could dramatically improve the pharmaceutical properties of BHE.

Key words: brucine hydrogel emplastrum (BHE); pharmaceutical properties; percutaneous absorption; hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HP-β-CD); inclusion complex

马钱子碱（brucine）是马钱子中最重要的活性成分之一，占马钱子总生物碱量的 20%～30%，前期药理学研究表明马钱子碱具有显著的镇痛抗炎[1]、抗肿瘤[2]活性，且毒性远低于马钱子中另一种主要生物碱成分士的宁（strychnine）。由于马钱子碱仍具有很强的毒性，因此，如果采用经皮给药途径可以有效地控制马钱子碱的经皮吸收速率，显著降低毒性，同时延长药效。如将马钱子碱载入脂质体制

收稿日期：2012-02-27

基金项目：科技部“十一五”重大新药创制项目（2009ZX09103-342）

作者简介：陈 军（1975—），男，江苏泰州市人，副教授，药剂学博士，硕士生导师。Tel: (025)85811050 E-mail: chenjun75@163.com

***通讯作者** 蔡宝昌 Tel: (025)85811112 E-mail: bccai@126.com

网络出版时间：2012-09-21 网络出版地址：http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1108.R.20120921.1707.003.html

成喷雾剂，经皮给药临床治疗类风湿性关节炎，疗效虽显著但给药不够方便，需要将 20 mL 喷雾剂在 30 min 内连续喷于疼痛处[3]。

贴膏剂是《中国药典》2010 年版一部收载的中药常用剂型，与喷雾剂相比，可以长时间贴于患处，发挥作用，能够维持恒定的血药浓度且给药方便[4]，患者可以自主用药。前期研究结果表明采用亲水性基质有利于马钱子碱的透皮吸收，但是由于马钱子碱极性较弱，造成其在贴膏剂中容易析出结晶[5]。为了解决这一问题，笔者首次制备了马钱子碱羟丙基-β-环糊精（hydroxypropyl-β-cyclodextrin，HP-β-CD）包合物[5]再载入亲水性基质贴膏剂中，能够解决贴膏剂中马钱子碱载药后的稳定性问题，但其对马钱子碱贴膏剂药剂学性质的影响还有待于考察。

本实验共制备了 3 种贴膏剂，分别为马钱子碱贴膏剂（brucine hydrogel emplastrum，BHE）、马钱子碱与 HP-β-CD 物理混合物贴膏剂（brucine＋HP-β-CD physical mixture hydrogel emplastrum，B＋HPMHE）、马钱子碱包合物贴膏剂[brucine＋HP-β-CD inclusion complex hydrogel emplastrum，B＋HICHE，其中部分马钱子碱以包合物（brucine-HP-β-CD inclusion complex，B-HIC）的形式加入]，并系统比较了这 3 种贴膏剂的药剂学性质（载药量、初黏力、持黏力、剥离强度、体外透皮吸收性质），以期阐明 HP-β-CD 包合对 BHE 性质的影响。

1 仪器与材料

752 型紫外分光光度计（上海菁华科技仪器有限责任公司）；BS124S 电子天平（德国赛多利斯公司）；KQ—500E 型超声清洗仪（昆山市超声仪器有限公司）；TB—04D 型实验用精密涂布机（上海上海锴凯科技贸易有限公司）。CZY—G 型初黏力测试仪（山东济南兰光机电技术有限公司）；CZY—65 型持黏力测试仪（山东济南兰光机电技术有限公司）；BLD—2005 型电子剥离试验机（山东济南兰光机电技术有限公司）；X′TRA 型 X 射线衍射仪（瑞士 ARL 公司）；IR—100 红外分光光度计（美国 Thermo Nicolet 公司）；DSC—204 差示扫描量热仪（德国 Netzsch 公司）；TK—12B 型透皮扩散试验仪（上海锴凯科技贸易有限公司）。

马钱子碱原料药，自制，质量分数＞90%[6]；马钱子碱对照品（中国药品生物制品检定所，批号 110706-200505）；HP-β-CD（西安德立生物化工有限公司）；乙腈（色谱纯，美国 TEDIA 公司）；聚乙二醇 400（分析纯，上海浦东高南化工厂）；氮酮、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲基纤维素钠、聚乙烯醇、甘油均购自国药集团化学试剂有限公司；其他试剂均为分析纯；水刺布及硅油纸均由天津瑞康巴布医药生物科技有限公司提供。

SD 大鼠，体质量 180～220 g，雄性，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供，动物许可证：SCXK（沪）2007-0005。

2 方法与结果

2.1 马钱子碱 HP-β-CD 包合物的制备与定量测定

采用冷冻干燥法制备。取 0.3 g 马钱子碱溶解于 2 mL 无水乙醇中，逐滴加入到 1 g/mL HP-β-CD 溶液中，40 ℃磁力搅拌 60 min，0.22 μm 微孔滤膜滤过除去未包合的药物，冷冻干燥，即得。称取马钱子碱 HP-β-CD 包合物适量，用 50%乙醇超声溶解，264 nm 测定吸光度（A）值计算马钱子碱的质量分数和包合率。测得 3 批包合物中马钱子碱的平均质量分数为（59.34±0.68）mg/g，平均包合率为（98.76±0.51）%。

包合率＝包合物中马钱子碱质量/马钱子碱投料量

2.2 马钱子碱 HP-β-CD 包合物的验证

2.2.1 X 射线衍射 X 射线衍射测试条件：Cu 靶，管电压 40 kV，管电流 40 mA，扫描范围 3°～45°，扫描速率 5°/min。结果见图 1。从 X 射线衍射图谱中可以看出，药物呈现许多尖锐的晶体衍射峰，衍射角分别为 9.58°、11.82°、13.54°、21.16°、22.24°、23.5°时，HP-β-CD 的衍射峰较弱，表明 HP-β-CD 以无定形状态存在。在物理混合物中，药物的这 6 个主要的衍射峰仍然明显，而在包合物中这 6 个马钱子碱的主要晶体衍射峰全部消失，整体表现出 HP-β-CD 的无定形状态，以上分析证明了马钱子碱 HP-β-CD 包合物的形成。

2.2.2 差示扫描量热分析（DSC） 测试条件：Al 坩埚，升温速率为 3 ℃/min，升温范围 40～300 ℃。结果见图 2。在 DSC 图谱中，马钱子碱在约 171.1 ℃处出现一个尖锐的吸热峰，HP-β-CD 的 DSC 图谱表明其为无定形物质。在物理混合物的 DSC 图谱中，马钱子碱的吸热峰明显降低，而在包合物的 DSC 图谱中，马钱子碱的吸热峰完全消失，与药物的图谱有明显的差异，与 HP-β-CD 的图谱接近一致，说明 HP-β-CD 已完全包合药物。

2.2.3 红外光谱 测试条件：2 mg 样品，用 200 mg KBr 制片，液压为 5.2 T/cm^2，扫描范围 400～4 000

cm^{-1}，分辨率为 1 cm^{-1}。结果见图 3。在红外图谱中，物理混合物在 1 657.08、1 497.36、1 455.82 cm^{-1} 分别呈现出马钱子碱羰基和苯环的特征吸收峰，HP-β-CD 在 3 400.74 cm^{-1} 处有羟基特征峰，整个谱图显示出马钱子碱和 HP-β-CD 两个图谱特征峰的叠加。而在包合物的图谱中，马钱子碱在 1 657.08、1 497.36、1 455.82 cm^{-1} 处的特征峰消失，整体显示出 HP-β-CD 的红外吸收特征，以上分析说明马钱子碱已被 HP-β-CD 包合。

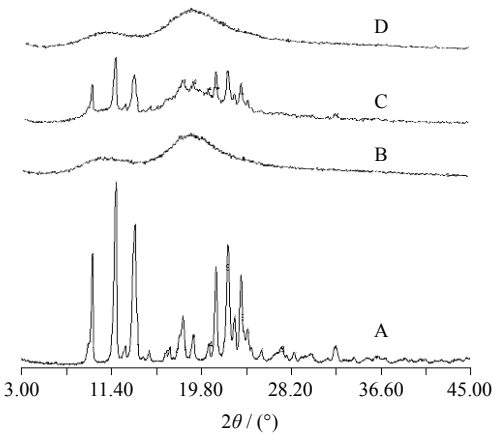

图 1 马钱子碱 (A)、HP-β-CD (B)、物理混合物 (C) 和马钱子碱包合物 (D) 的 X 射线衍射图

Fig. 1 X-ray diffraction spectra of brucine (A), HP-β-CD (B), physical mixture (C), and B-HIC (D)

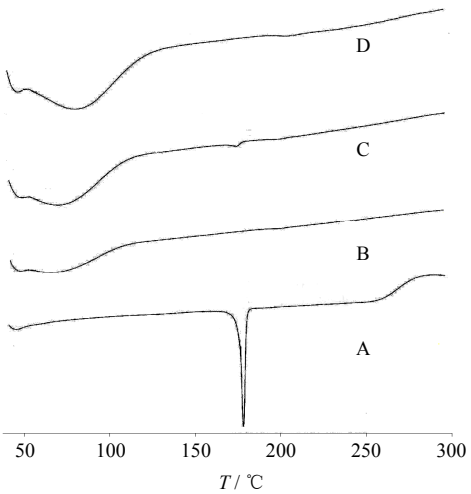

图 2 马钱子碱 (A)、HP-β-CD (B)、物理混合物 (C) 和马钱子碱包合物 (D) 的 DSC 图谱

Fig. 2 DSC thermograms of brucine (A), HP-β-CD (B), physical mixture (C), and B-HIC (D)

2.3 BHE 的制备与定量测定

采用亲水性高分子材料作为基质。主要基质成分有：聚乙烯吡咯烷酮（PVP）、羧甲基纤维素钠（CMC-Na）、聚乙烯醇（PVA）、聚乙二醇（PEG）400 等。促渗剂选用氮酮，部分马钱子碱制成环糊精包合物后再加入。将 PVP、CMC-Na、PVA 溶解在适宜体积的水中溶胀过夜，待充分溶胀后，加入规定量的甘油、氮酮，机械搅拌均匀，将 3 种不同组成的药物分别加入基质（15 g）中混合再次搅拌均匀，以涂布机涂布在背衬层（水刺布）上，厚度为 800 μm。室温放置至表面固化，再转移至烘箱内 60 ℃烘干，覆盖防黏层（硅油纸），切割成一定规格，密封袋贮存，放置于干燥器内，备用，即得。

制备了 3 种不同的 BHE，马钱子碱的加入形式分别为 B＋HICHE：马钱子碱与 HP-β-CD 包合的马钱子碱之比（3∶1），即贴膏剂中的马钱子碱 25% 以包合物的形式加入，75%以游离形式加入；B＋HPMHE：马钱子碱与 HP-β-CD 物理混合物（用量同 B＋HICHE）；BHE：马钱子碱。取 1 cm^2 的贴膏剂，置离心试管中，加入定量无水乙醇，超声 30 min，4 000 r/min 离心 10 min，取上清液定容至 10 mL，稀释至适宜质量浓度，264 nm 波长下测定贴膏剂中马钱子碱的量，结果分别为 B＋HICHE（3.15±0.12）mg/cm^2、B＋HPMHE（3.19±0.14）mg/cm^2、BHE（3.16±0.16）mg/cm^2（n＝3）。

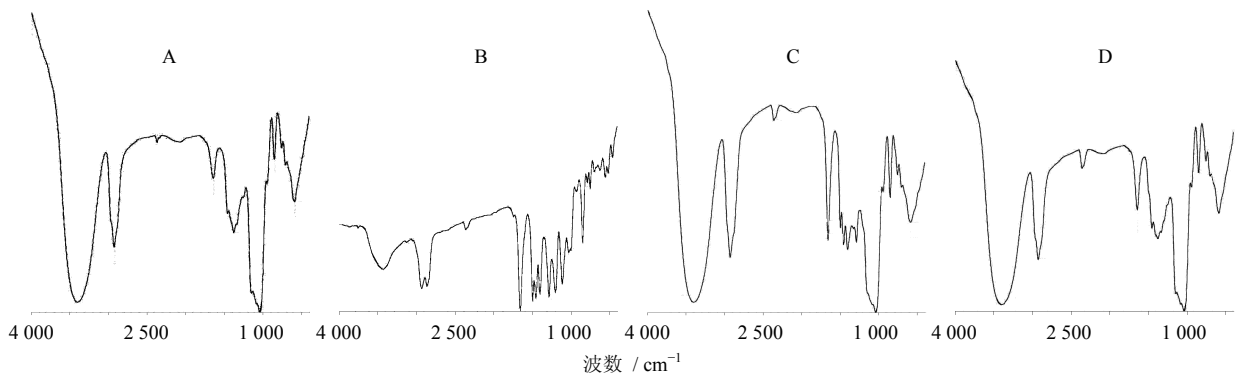

图 3 HP-β-CD (A)、马钱子碱 (B)、物理混合物 (C) 和马钱子碱包合物 (D) 的红外光谱图

Fig. 3 Infrared spectrograms of HP-β-CD (A), brucine (B), physical mixture (C), and B-HIC (D)

2.4 BHE 的黏附力测定与比较

2.4.1 初黏力 按照《中国药典》2010 年版一部附录方法，采用斜坡滚球测定，即将一个不锈钢球从置于倾斜板上的供试品黏性面滚过，根据供试品黏性面能够粘住的最大钢球的尺寸，评价其初黏性的大小。结果初黏力分别为 B＋HICHE 11 号钢球、B＋HPMHE 11 号钢球、BHE 3 号钢球（n＝3）。

2.4.2 持黏力 按照《中国药典》2010 年版一部附录方法，将供试品黏性面粘贴于试验板表面，垂直放置，沿供试品的长度方向悬挂一规定质量的砝码，记录供试品滑移直至脱落的时间。试验结果以一组供试品的脱落时间的算术平均值表示。结果掉落时间分别为 B＋HICHE（151.5±16.5）s、B＋HPMHE（131.9±20.4）s、BHE（9.7±4.5）s（n＝3），t 检验结果表明，相对于 BHE，B＋HICHE 和 B＋HPMHE 的掉落时间均具有极显著差异（P＜0.01）。可见加入 HP-β-CD 后贴剂的持黏力显著增加。

2.4.3 剥离强度 按照《中国药典》2010 年版一部附录方法，采用 180°剥离强度试验测定。将供试品黏性面与洁净的聚酯薄膜粘接，用 2 kg 重压辊在供试品来回滚压 3 次，以确保粘接处无气泡存在，供试品粘贴后，放置 20～40 min 后进行试验。将聚酯薄膜自由端对折（180°），把薄膜自由端和试验板夹持于试验机上，试验机以（300±10）mm/min 速度连续剥离，并有自动记录仪绘出剥离曲线。试验结果以剥离强度的算术平均值表示。

$$剥离强度＝SC / (LB)$$

S 为曲线中取值范围内的面积（mm^2），L 为曲线中取值范围内的长度（mm），B 为供试品的实际宽度（mm），C 为记录纸单位高度的负荷（kN/m）

测定结果剥离强度分别为 BHE（0.96±0.14）、B＋HICHE（0.93±0.14）、B＋HPMHE（0.53±0.11）kN/m（n＝3），t 检验结果表明，相对于 BHE，B＋HICHE 的剥离强度具有极显著差异（P＜0.01），B＋HPMHE 的剥离强度具有显著差异（P＜0.05）。可见加入 HP-β-CD 后贴剂的剥离强度大大增加，且剥离过程无膏体明显残留。

2.5 体外透皮吸收试验

2.5.1 线性关系考察 精密量取 0.1 mg/mL 的马钱子碱对照品溶液 0.3、0.7、1.1、1.5、1.9、2.3、3.1 mL 置于 7 个 10 mL 量瓶中，用 20%乙醇定容至刻度，摇匀，配成一系列质量浓度水平的溶液，在 264 nm 处测定吸光度（A）值。以 A 值为纵坐标，马钱子碱质量浓度（C）为横坐标进行线性回归，得回归方程 A＝0.028 1 C＋0.001 5，r＝0.999 6，可见马钱子碱在 3～31 μg/mL 与 A 值呈良好的线性关系。

2.5.2 精密度试验 取上述 3、15、31 μg/mL 低、中、高 3 个质量浓度的马钱子碱对照品溶液在 264 nm 处测定 A 值，计算 RSD 值，低、中、高 3 个质量浓度的日内精密度的 RSD 分别为 0.56%、0.13%、0.07%（n＝5）；日间精密度的 RSD 分别为 1.83%、0.26%、0.25%（n＝5）。

2.5.3 离体皮肤的制备 大鼠麻醉处死后，机械脱毛，剪下腹部皮肤，小心刮去皮下组织和脂肪，用生理盐水清洗干净，即得。

2.5.4 透皮吸收试验 将大鼠皮肤自然固定在改良的 Franz 扩散池上，有效扩散面积为 3.14 cm^2，接收室体积为 7 mL，使皮肤表面面向供药室，皮肤里层与接收液刚好接触。供给室中给予相等面积的 3 种不同贴膏剂，接收液为脱气并 32 ℃预热的含 20%乙醇的生理盐水。接收室水浴温度为 32 ℃，磁力搅拌转速为 500 r/min，供药室加入药液后封闭，分别于 0.5、1、2、4、6、8、10、12、24 h 定时取样 1 mL，12 000 r/min 离心 10 min，取上清液稀释，264 nm 处测定马钱子碱质量浓度，平行 3 份，每次取样后均补加同等体积同温度的乙醇体积分数为 20%的生理盐水。计算单位面积累积透过量（Q_n，μg·cm^{-2}）从而得出不同时间单位面积马钱子碱溶液的累积透皮吸收量。

$$Q_n＝(V×C_n+V_0\Sigma C_i) / A$$

A 为有效透皮吸收面积（cm^2），V 为接收液体积（mL），V_0 为取样体积（mL），C_n 为第 n 个取样点测得的接收液中药物质量浓度（μg/mL），C_i 为第 i（i≤n－1）个取样点测得的接受液中药物质量浓度（μg/mL）

以不同时间的 Q_n（平均值）对时间 t 作图，并对作图后直线部分的 Q_n 对时间 t 进行线性回归，所得斜率即为药物的透皮吸收速率（J）。结果见图 4。BHE、B＋HPMHE、B＋HICHE 3 种贴膏剂中马钱子碱的 J 分别为（0.26±0.03）、（0.18±0.04）、（0.13±0.02）μg/(cm^2·h)，可见包合后可以更有效地控制马钱子碱的透皮吸收速率。BHE、B＋HPMHE、B＋HICHE 3 种贴膏剂中马钱子碱 24 h 累积透过率（累积透过率＝24 h 的药物 $Q_{24}×A$/供给室中加入的总药量 Q_T）分别为（80.16±1.36）%、（85.47±1.89）%、（92.67±5.88）%，表明包合后马钱子碱的透皮吸收程度有了明显提高。

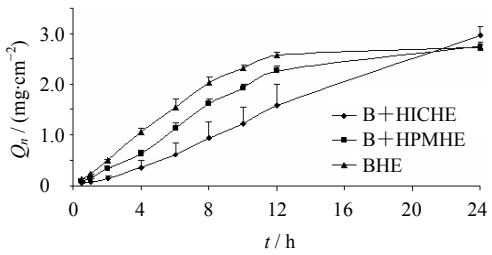

图 4　3 种贴膏剂中马钱子碱 Q_n-t 曲线 (n＝3)

Fig. 4　Q_n-t curves of brucine in three kinds of emplastrum (n＝3)

3　讨论

HP-β-CD 加入后会显著提高贴膏剂基质的黏性，其用量如果太高会导致黏性过大无法涂布，这就决定了在较高的载药量要求下，马钱子碱无法全部用 HP-β-CD 包合后再加入贴膏剂中，B＋HICHE 中所使用的 HP-β-CD 用量（约占基质用量的 30%）已经接近黏性许可范围的上限。

贴膏剂为敷贴于皮肤表面的制剂，其与皮肤黏附力的大小直接影响药品的有效性和安全性，因此应对其进行控制。通常贴膏剂的膏体与皮肤作用的黏附力可用 3 个指标来衡量，即初黏力、持黏力及剥离强度。初黏力表示膏体或压敏胶与皮肤轻轻地快速接触时产生的对皮肤的粘接能力，即通常所谓的手感黏性；持黏力表示膏体或压敏胶内聚力的大小，即膏体或压敏胶抵抗持久性剪切外力所引起的蠕变破坏的能力；剥离强度表示膏体或压敏胶粘接力的大小。本实验的研究结果表明，加入 HP-β-CD 能够显著提高 BHE 的黏附力，从而有利于给药后制剂与皮肤的紧密接触。需要指出的是，HP-β-CD 的这一提高黏附力的作用与是否包合药物没有联系，具体表现为 B＋HICHE 和 B＋HPMHE 的黏附力测定结果基本相当。

本实验的研究结果还表明，当部分马钱子碱以 HP-β-CD 包合物形式加入后，贴膏剂中马钱子碱的体外透皮速率变缓，而累积透过量提高。因此 B＋HICHE 能够达到持续、恒速、控制释药的要求，保证体内血药浓度的平稳，更加符合毒剧药 BHE 经皮给药的要求。采用 HP-β-CD 实现 BHE 控释的主要原因有两点：（1）HP-β-CD 加入后黏性增加，导致马钱子碱在基质中的扩散减慢、释药时间延长；（2）HP-β-CD 包合马钱子碱后，马钱子碱从包合物中释放出来需要一定的时间。

HP-β-CD 被证明能够通过提高药物在制剂中的溶解度而促进透皮吸收[7]，但是，如果 HP-β-CD 浓度超过了增溶所需要的量，反而会导致透皮吸收下降，这是因为过量 HP-β-CD 的存在导致药物不容易从包合物中释放出来，从而在皮肤表面形成贮库[8]。本实验的结果也证明 HP-β-CD 具有提高马钱子碱透皮吸收总量的作用。

马钱子碱在 264 nm 处有最大吸收，因此在测定马钱子碱制剂时往往采用 UV 法测定药物的量[9]或释放度[10]。本实验中制备的 BHE 载药量非常高，超过 3 mg/cm^2，而 HP-β-CD 在该波长处没有吸收，贴膏剂中其他的辅料在稀释适宜倍数后也基本没有吸收，因此该方法被用于测定 B-HIC 以及 BHE 的量。

参考文献

[1] Yin W, Wang T S, Yin F Z, *et al*. Analgesic and anti-inflmmatory properties of brucine and brucine *N*-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 88(2/3): 205-214.

[2] Deng X K, Yin W, Li W D, *et al*. The anti-tumor effects of alkaloids from the seeds of *Strychnos nux-vomica* on HepG2 cells and its possible mechanism [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 106(2): 179-186.

[3] 杨柏灿, 王秋云, 沈　杰, 等. 运用纳米马钱子碱脂质体治疗类风湿性关节炎的临床研究 [J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(1): 24-25.

[4] 黎　丽, 闫小平, 郑　蕊, 等. 新型伤湿止痛贴膏剂体外释药规律研究 [J]. 中草药, 2011, 42(12): 2430-2433.

[5] 蔡宝昌, 陈　军, 陈志鹏, 等. 一种马钱子碱的羟丙基-β-环糊精包合物及其制备方法 [P]. 中国: 201010552708.X, 2010-11-22.

[6] 李　嬛, 刘　晓, 蔡　皓, 等. pH 区带逆流色谱法分离纯化马钱子中马钱子碱和士的宁 [J]. 分析化学, 2010, 38(12): 1703-1707.

[7] Kear C L, Yang J, Godwin D A, *et al*. Investigation into the mechanism by which cyclodextrins influence transdermal drug delivery [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34(7): 692-697.

[8] Yang J, Wiley C J, Godwin D A, *et al*. Influence of hydroxypropyl-β-cyclodextrin on transdermal penetration and photostability of avobenzone [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2008, 69(2): 605-612.

[9] Chen J, Lin A H, Chen Z P, *et al*. Ammonium sulfate gradient loading of brucine into liposomes: effect of phospholipid composition on entrapment effiency and physicochemical properties *in vitro* [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2010, 36(3): 245-253.

[10] Qin X Q, Yuan Y, Liu C S, *et al*. Preparation of liposomal brucine and its pharmaceutical / pharmacodynamic characterization [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28(11): 1851-1858.