臭梧桐根中的甾醇及其抗炎活性研究

杨国勋, 王文宣, 胡长玲, 楼 滨, 熊 娟, 胡金锋*

复旦大学药学院 天然药物化学教研室, 上海 201203

摘要: 目的 研究臭梧桐 *Clerodendrum trichotomum* 根的化学成分及其抗炎活性。方法 利用硅胶柱色谱、葡聚糖凝胶柱色谱并结合半制备 HPLC 进行分离与纯化; 通过理化性质和波谱数据鉴定化合物的结构; 根据化合物对趋化因子白细胞介素-8 (IL-8) 生成的抑制作用考察化合物的抗炎活性。结果 从臭梧桐干燥根中分离到 4 个 24-乙基胆甾烷类化合物, 分别鉴定为 24-ethyl-7-oxocholesta-5, 22(*E*), 25-trien-3 β -ol (1)、decortinone (2)、22-dehydroclerosterol (3) 和 clerosterol (4)。结论 化合物 1~3 为首次从臭梧桐的根中分离得到, 并确定化合物 1 的 24 位的绝对构型为 *S* 型。体外抗炎活性筛选显示化合物 1 可剂量依赖性地抑制由 IL-1 β 诱导的结肠癌 HT-29 细胞中 IL-8 的生成。

关键词: 臭梧桐; 甾醇; 24-乙基胆甾烷; 抗炎; 白细胞介素-8

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2014)18-2597-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.18.004

Sterols from roots of *Clerodendrum trichotomum* and their anti-inflammatory activity

YANG Guo-xun, WANG Wen-xuan, HU Chang-ling, LOU Bin, XIONG Juan, HU Jin-feng

Department of Natural Products Chemistry, School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China

Abstract: Objective To investigate the anti-inflammatory chemical constituents from the roots of *Clerodendrum trichotomum*. **Methods** The compounds were isolated and purified by silica gel, Sephadex LH-20 column chromatographies, as well as prep-HPLC; Their structures were characterized on the basis of physicochemical properties and their spectral analysis; An *in vitro* anti-inflammatory method was applied to determine their activities against interleukin-8 (IL-8) production. **Results** Four 24-ethylcholestane derivatives have been identified as 24-ethyl-7-oxocholesta-5, 22(*E*), 25-trien-3 β -ol (1), decortinone (2), 22-dehydroclerosterol (3), and clerosterol (4). **Conclusion** Compounds 1—3 are isolated from the roots of *C. trichotomum* for the first time. The absolute configuration of C-24 of compound 1 is determined to be *S*. In an *in vitro* anti-inflammatory assay, compound 1 is found to show a remarkable inhibition on IL-8 production induced by interleukin-1 β (IL-1 β) in HT-29 cells.

Key words: *Clerodendrum trichotomum* Thunb.; sterol; 24-ethylcholestane; anti-inflammation; interleukin-8

臭梧桐 *Clerodendrum trichotomum* Thunb., 又名海州常山、八角梧桐、矮桐子、后庭花等, 为唇形科大青属植物 (原分类法中大青属归属在马鞭草科), 主要以根、茎、叶入药。根据《中药大辞典》的记载, 臭梧桐可以治疗痢疾、疟疾、关节炎、外伤等^[1]。从臭梧桐的叶子、茎及果实中, 发现了一系列具有生物活性的化合物, 如苯丙素类^[2-6]、黄酮苷^[7-8]、clerodon 骨架二萜^[9-10]和甾醇^[11]等。虽然根部是臭梧桐的重要药用部位, 但其化学成分研究较少, 此前仅报道了 2 个羽扇豆烷型三萜和 1 个甾醇^[12]。为进一步寻找新颖的天然活性成分, 本课题

组对臭梧桐根的化学成分进行了研究, 从中发现多个有显著细胞毒作用的重排松香烷型二萜^[13-14]。本实验从臭梧桐根中分离得到 4 个 24-乙基胆甾烷类化合物, 分别鉴定为 24-ethyl-7-oxocholesta-5, 22(*E*), 25-trien-3 β -ol (1)、decortinone (2)、22-dehydroclerosterol (3) 和 clerosterol (4), 并首次确定化合物 1 的 24 位的绝对构型为 *S* 型。经体外抗炎活性研究发现, 化合物 1 可明显抑制结肠癌细胞 HT-29 中白细胞介素-8 (IL-8) 的生成, 是该药材的抗炎活性成分。本实验首次证明臭梧桐根的抗炎作用与其化学成分对趋化因子 IL-8 的调控有关, 这有

收稿日期: 2014-04-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273401, 81202420); 上海市科委科技支撑项目 (12401901001, 11DZ1921203)

作者简介: 杨国勋, 男, 博士, 复旦大学药学院副教授, 研究方向为中药活性成分。Tel: (021)51980106 E-mail: gxyang@fudan.edu.cn

助于深入理解臭梧桐根的临床用途，并为建立相应的质量控制标准提供了科学依据。

1 仪器与材料

Jasco P-1020 旋光仪；Libra S35 PC 紫外记录仪；Avatar TM 360 FT-IR 红外光谱仪；Bruker AVANCE DRX-500 核磁共振仪；Bruker Daltonics micrOTOF 质谱仪；Beckman 公司半制备高效液相色谱仪（508 自动进样器，126 多溶剂输送泵，168 紫外检测器，配备 Sedex-80 型 ELSD 检测器），YMC-pack ODS-A 半制备柱（250 mm×10 mm，5 μm）；Sephadex LH-20 为 GE Healthcare Bio-Sciences AB 公司产品；TLC 用硅胶薄层色谱板（GF₂₅₄，0.25 mm）为烟台康必诺公司产品，以 5% 硫酸-乙醇溶液为显色剂。

药材购自上海九州通医药集团股份有限公司，原产地为四川省，经第二军医大学黄宝康教授鉴定为臭梧桐 *Clerodendrum trichotomum* Thunb. 的根。药材标本（No. 100018）现存放于复旦大学药学院天然药物化学教研室。

2 提取与分离

臭梧桐干燥根 8 kg，以 16 L 等比例的石油醚-醋酸乙酯混合溶剂超声提取 3 遍。提取液减压浓缩成深褐色浸膏（32.2 g）。浸膏先以硅胶柱（70 cm×10 cm）色谱分离，石油醚-醋酸乙酯（8：1→0：1）梯度洗脱，得到 8 个组分 Fr. 1~8。Fr. 3（2.6 g）以硅胶柱色谱分离，石油醚-二氯甲烷（1：2）和二氯甲烷-醋酸乙酯（5：1）依次洗脱，得到 3 个次组分 Fr. 3A~3C。从 Fr. 3B 中通过重结晶法得到化合物 3 和 4 的混晶（20 mg）。Fr. 5（3.2 g）经硅胶柱色谱，以二氯甲烷-丙酮（10：1~2：1）作为流动相进行梯度洗脱，得到了 4 个次组分 Fr. 5A~5D。再经硅胶柱色谱（石油醚-醋酸乙酯 1：1）和 Sephadex LH-20 柱色谱（甲醇）从 Fr. 5B 中得到 1 个混合物，继而用半制备 HPLC 进一步纯化得到化合物 1（2.7 mg）和 2（3.2 mg）（色谱柱 YMC ODS-A，250 mm×10 mm，5 μm；乙腈-水 90：10；体积流量 3.0 mL/min；化合物 1 *t_R* 为 27 min；化合物 2 *t_R* 为 35 min）。

3 结构鉴定

经光谱数据及理化数据比对，其中 3 个已知化合物分别鉴定为 (24*S*)-24-ethyl-7-oxocholesta-5, 25-dien-3β-ol (decortinone, 2)^[15]，(24*S*)-24-ethylcholesta-5, 22(*E*), 25-trien-3β-ol (22-dehydroclerosterol, 3)^[16] 和 (24*S*)-24-ethylcholesta-5, 25-dien-3β-ol (clerosterol, 4)^[12,15]。结构见图 1。

图 1 化合物 1~4 的化学结构

Fig. 1 Structures of compounds 1—4

化合物 1：白色无定形粉末， $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -90.3^\circ$ (*c* 0.28, CHCl₃)；IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ (cm⁻¹): 3 444 (br), 2 900, 2 851, 1 636, 1 384, 1 044；UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (nm): 232.9 (4.21)；ESI-MS *m/z*: 447.3 [M+Na]⁺, 871.7 [2M+Na]⁺；HR-ESI-MS 给出化合物 1 的准分子离子峰 *m/z* [M+Na]⁺ 447.323 1（计算值 447.323 4, C₂₉H₄₄O₂Na），推测其分子式为 C₂₉H₄₄O₂。¹H-NMR（表 1）显示 5 个甲基 δ 0.70 (3H, s, 18-CH₃), 0.84 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, 29-CH₃), 1.01 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 21-CH₃), 1.20 (3H, s, 19-CH₃) 和 1.65 (3H, s, 27-CH₃)；5 个 sp² 型杂化的亚甲基或次甲基 δ 4.70 (1H, brs, H-26a), 4.71 (1H, brs, H-26b), 5.18 (1H, dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, H-23), 5.26 (1H, dd, *J* = 15.0, 8.0 Hz, H-22) 和 5.69 (1H, s, H-6)；1 个连氧次甲基 δ 3.67 (1H, m, H-3)。该化合物氢谱与化合物 2 的氢谱类似，可能为同类型化合物。根据 ¹³C-NMR 谱和 DEPT 谱，化合物 1 含有 29 个碳原子，包括：5 个甲基碳 C-18 (δ 12.1), C-19 (δ 17.3), C-21 (δ 21.0), C-27 (δ 20.2) 和 C-29 (δ 12.2)；8 个 sp³ 杂化的亚甲基碳 C-1 (δ 36.3), C-2 (δ 31.2), C-4 (δ 41.8), C-11 (δ 21.2), C-12 (δ 38.6), C-15 (δ 26.4), C-16 (δ 28.9) 和 C-28 (δ 25.7)；1 个 sp² 杂化的亚甲基碳 C-26 (109.6)；7 个 sp³ 杂化的次甲基碳 C-3 (δ 70.5), C-8 (δ 45.4), C-9 (δ 50.1), C-14 (δ 50.0), C-17 (δ 54.6), C-20 (δ 40.0) 和 C-24 (δ 52.0)；3 个 sp² 杂化的次甲基碳 C-6 (δ 126.1), C-22 (δ 137.0) 和 C-23 (δ 130.3)；2 个 sp³ 杂化的季碳 C-10 (δ 38.3) 和 C-13 (δ 43.0)；3 个 sp² 杂化的季碳 C-5 (δ 165.0), C-7 (δ 202.2) 和 C-25 (δ 148.6)。综合氢谱和碳谱，化合物 1 和 2 碳原子数相同，但是前者比后者缺少 2 个氢原子。考虑到在化合物 1 中含有 2 个相对较大耦合常数 (*J* = 15.0 Hz) 的烯质子信号，推测 1 的 C-17 侧链上具有 1 个反式双键，而双键唯一可能形成的位置在 C-22 和 C-23 之间。因而，化合物 1 的平面结构得以确定（图 1）。

表 1 化合物 1 的 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{13}\text{C-NMR}$ (500/125 MHz, CDCl_3) 数据

Table 1 $^1\text{H-NMR}$ and $^{13}\text{C-NMR}$ (500/125 MHz, CDCl_3) data of compound 1

碳位	δ_{H}	δ_{C}
1	1.95 (1H, m), 1.20 (1H, m)	36.3
2	1.93 (1H, m), 1.58 (1H, m)	31.2
3	3.67 (1H, m)	70.5
4	2.51 (1H, m), 2.38 (1H, m)	41.8
5		165.0
6	5.69 (1H, s)	126.1
7		202.2
8	2.25 (1H, t, $J=12.0$ Hz)	45.4
9	1.23 (1H, m)	50.1
10		38.3
11	1.57 (1H, m), 1.35 (1H, m)	21.2
12	1.99 (1H, m), 1.17 (1H, m)	38.6
13		43.0
14	1.32 (1H, m)	50.0
15	1.59 (1H, m), 1.24 (1H, m)	26.4
16	1.74 (1H, m), 1.32 (1H, m)	28.9
17	1.16 (1H, m)	54.6
18	0.70 (3H, s)	12.1
19	1.20 (3H, s)	17.3
20	2.04 (1H, m)	40.0
21	1.01 (3H, d, $J=6.5$ Hz)	21.0
22	5.26 (1H, dd, $J=15.0, 8.0$ Hz)	137.0
23	5.18 (1H, dd, $J=15.0, 7.5$ Hz)	130.3
24	2.40 (1H, m)	52.0
25		148.6
26	4.71 (1H, brs), 4.70 (1H, brs)	109.6
27	1.65 (3H, s)	20.2
28	1.46 (1H, m), 1.40 (1H, m)	25.7
29	0.84 (3H, t, $J=7.5$ Hz)	12.2

表 2 24S 和 24R 型 3 β -acetoxy-24-ethyl-5 α -cholesta-7, 22, 25-trienes 的氢谱 (CDCl_3)

Table 2 $^1\text{H-NMR}$ data of (24S)- and (24R)-3 β -acetoxy-24-ethyl-5 α -cholesta-7, 22, 25-trienes (CDCl_3)

构型	18-CH ₃	19-CH ₃	21-CH ₃	29-CH ₃	22-CH ₃	23-CH ₃
24S	0.54 (s)	0.81 (s)	1.02 (d, $J=6.7$ Hz)	0.84 (t, $J=7.5$ Hz)	5.26 (dd, $J=8.0, 15.7$ Hz)	5.18 (dd, $J=7.0, 15.7$ Hz)
24R	0.54 (s)	0.81 (s)	1.03 (d, $J=6.8$ Hz)	0.83 (t, $J=8.0$ Hz)	5.27 (dd, $J=8.0, 15.5$ Hz)	5.16 (dd, $J=7.5, 15.5$ Hz)

4 活性测试

4.1 酶联免疫 (ELISA) 法检测 IL-8 的生成量

人结肠癌细胞系 HT-29 购自中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。以 IL-1 β 刺激 HT-29 细胞, 通过 ELISA 法测定 IL-8 的生成。主要步骤如下: 96 孔板每孔加入 200 μL 细胞培养液, 细胞数控制在每孔 3.5×10^4 个, 过夜, 待细胞附着并进行融合后, 将培养基换成无血清培养基。细胞处于

化合物 1 的 24 位碳原子构型, 根据文献报道方法进行了确定: Sucrow 等^[17]立体选择性合成了 3 β -acetoxy-24-ethyl-5 α -cholesta-7, 22, 25-trienes 的 24S、24R 两种差向异构体, 通过分析比较二者的氢谱, 发现 24 位异构导致 C-21 和 C-29 两个甲基质子间及 C-22 和 C-23 两个烯质子间的化学位移之差有区别, 可以借此区分 2 种异构体的构型, 并据此确定了西葫芦子 *Cucurbita pepo* L. 中得到的 24-ethylcholestane 类甾醇的 24 位构型^[17]。化合物 1 中, $\delta_{\text{H-21}} - \delta_{\text{H-29}} = 0.17$, $\delta_{\text{H-22}} - \delta_{\text{H-23}} = 0.08$, 与 24 位 S 型类似物的对应化学位移差一致, 但与 24 位 R 型的类似物的对应化学位移差有大约 0.03 的差距 (24S 型: $\delta_{\text{H-21}} - \delta_{\text{H-29}} = 0.18$, $\delta_{\text{H-22}} - \delta_{\text{H-23}} = 0.08$; 24R 型: $\delta_{\text{H-21}} - \delta_{\text{H-29}} = 0.20$, $\delta_{\text{H-22}} - \delta_{\text{H-23}} = 0.11$; 见表 2^[17])。另一方面, 大青属植物中已经报道了 24S 型的 24-乙基胆甾烷类成分存在^[16], 而且该植物中本课题组同时分离到的其他 3 个甾醇都具有 24S 构型。综合化合物 1 的波谱数据并结合化合物生源合成途径, 认定化合物 1 为 24S 构型。因此, 化合物 1 的结构最终确定为 (24S)-24-ethyl-7-oxocholesta-5, 22(E), 25-trien-3 β -ol。值得注意的是, 该化合物与最近报道的化合物 (20R, 22E, 24R)-3 β -hydroxy-stigmasta-5, 22, 25-trien-7-one 平面结构相同, 但是后者 24 位构型被定为 R 型^[11]。另一课题组从大青 *Clerodendrum cyrtophyllum* Turcz. 的枝条中也得到具有相同平面结构的甾醇 stigmasta-5, 22, 25-trien-7-on-3-ol (24 位立体化学未做报道), 并发现其对乳腺癌细胞 MCF-7 具有抑制作用^[18]。

饥饿状态 24 h 后, 在加药或不加药的情况下, 以 IL-1 β (10 ng/mL) 进行刺激。12 h 后, 用人 IL-8 试剂盒 (eBioscience) 测定细胞培养上清液中 IL-8 的量。

4.2 细胞活性测试

采用 MTT 法测定药物对细胞活性的影响。96 孔板植入 HT-29 细胞, 每孔细胞数为 3.5×10^4 个, 培养 24 h 后, 加入不同浓度的药物, 继续培养 24 h 后, 培养基换成 180 μL 无血清培养基, 同时加入

20 μL 5 mg/mL 的 MTT 溶液, 孵育 4 h, 吸弃培养基, 加入 150 μL DMSO, 以 610 nm 作为参比波长, 以酶标仪 (FLX 800, Bio-TEK) 读取溶液在 570 nm 处的吸光度 (A) 值。HT-29 细胞的活性以与对照组细胞 (以 0.1% DMSO 刺激) A 值的比值表示。实验显示, 化合物 1~4 在 0~50 $\mu\text{g/mL}$ 内, 对 HT-29 细胞的活性没有明显影响。

5 结果与讨论

在抗炎活性筛选中, 化合物 1 对 HT-29 细胞受到刺激时引起的 IL-8 的生成具有显著的抑制作用, 并呈一定的剂量依赖关系 (图 2)。与对照组比较, 化合物 1 在 118、59、30 $\mu\text{mol/L}$ 时可以使 IL-8 的生成量分别降低至对照组水平的 20.8%、40.0%、59.2%。同时进行测定的化合物 2 则没有明显作用。

图 2 化合物 1 在不同浓度下对 IL-8 生成的抑制作用
($\bar{x} \pm s, n = 4$)

Fig. 2 Inhibition of IL-8 production by compound 1
($\bar{x} \pm s, n = 4$)

IL-8 作为一种重要的趋化因子, 在炎症的发生和维持等过程中有重要作用, 在很多炎症相关疾病如肠炎、风湿性关节炎等发病过程中都显著异常升高, 可以作为抗炎治疗的作用靶点^[19-20]。本实验结果表明化合物 1 可以通过抑制 IL-8 的生成从而发挥抗炎作用, 是臭梧桐对炎症性疾病有效的化学成分, 其对于抗炎方面的潜在应用值得进一步研究。

参考文献

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1986.
[2] Kim H J, Woo E R, Shin C G, *et al.* HIV-1 integrase inhibitory phenylpropanoid glycosides from

Clerodendron trichotomum [J]. *Arch Pharm Res*, 2001, 24(4): 286-291.
[3] Kang D G, Lee Y S, Kim H J, *et al.* Angiotensin converting enzyme inhibitory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2003, 89(1): 151-154.
[4] Chae S, Kang K A, Kim J S, *et al.* Antioxidant activities of acetylmartynosides from *Clerodendron trichotomum* [J]. *J Appl Biol Chem*, 2007, 50(4): 270-274.
[5] Kim K H, Kim S, Jung M Y, *et al.* Anti-inflammatory phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves [J]. *Arch Pharm Res*, 2009, 32(1): 7-13.
[6] Lee J Y, Lee J G, Sim S S, *et al.* Anti-asthmatic effects of phenylpropanoid glycosides from *Clerodendron trichotomum* leaves and *Rumex gmelini* herbes in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin [J]. *Phytomedicine*, 2011, 18(2): 134-142.
[7] Okigawa M, Hatanaka H, Kawano N, *et al.* A new glycoside, acacetin-7-glucurono-(12)-glucuronide from the leaves of *Clerodendron trichotomum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, 11(33): 2935-2936.
[8] Min Y S, Yim S H, Bai K L, *et al.* The effects of apigenin-7- O - β - D -glucuronopyranoside on reflux oesophagitis and gastritis in rats [J]. *Auton Autacoid Pharmacol*, 2005, 25(3): 85-91.
[9] Kawai K, Amano T, Nishida R, *et al.* Clerodendrins from *Clerodendron trichotomum* and their feeding stimulant activity for the turnip sawfly [J]. *Phytochemistry*, 1998, 49(7): 1975-1980.
[10] Ono M, Furusawa C, Matsumura K, *et al.* A new diterpenoid from the leaves of *Clerodendron trichotomum* [J]. *J Nat Med*, 2013, 67(2): 404-409.
[11] Xu R L, Wang R, Ding L, *et al.* New cytotoxic steroids from the leaves of *Clerodendron trichotomum* [J]. *Steroids*, 2013, 78(7): 711-716.
[12] Kawano N, Miura H, Kamo Y. Studies on the components of *Clerodendron tichotomum* Thunb. II. On root components. [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1967, 87(9): 1146-1148.
[13] Wang W X, Xiong J, Tang Y, *et al.* Rearranged abietane diterpenoids from the roots of *Clerodendron trichotomum* and their cytotoxicities against human tumor cells [J]. *Phytochemistry*, 2013, 89: 89-95.
[14] Wang W X, Zhu J J, Zou Y K, *et al.* Trichotomone, a new cytotoxic dimeric abietane-derived diterpene from *Clerodendron trichotomum* [J]. *Tetrahedron Lett*, 2013, 54(20): 2549-2552.

- [15] Sheu J H, Liaw C C, Duh C Y. Oxygenated clerosterols isolated from the marine alga *Codium arabicum* [J]. *J Nat Prod*, 1995, 58(10): 1521-1526.
- [16] Bolger L M, Rees H H, Ghisalberti E L, *et al.* Isolation of two new sterols from *Clerodendrum campbellii* [J]. *Tetrahedron Lett*, 1970, 11(35): 3043-3046.
- [17] Sucrow W, Slopianka M, Kircher H W. The occurrence of C₂₉ sterols with different configurations at C-24 in *Cucurbita pepo* as shown by 270 MHz NMR [J]. *Phytochemistry*, 1976, 15: 1533-1535.
- [18] Wang P, Guo F, Tan J, *et al.* A novel C₂₉ sterol from *Clerodendrum cyrtophyllum* [J]. *Chem Nat Comp*, 2012, 48: 594-596.
- [19] Hoch R C, Schraufstatter I U, Cochrane C G. *In vivo*, *in vitro*, and molecular aspects of interleukin-8 and the interleukin-8 receptors [J]. *J Lab Clin Med*, 1996, 128: 134-145.
- [20] Manna S K, Ramesh G T. Interleukin-8 induces nuclear transcription factor- κ B through a TRAF6-dependent pathway [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 7010-7021.

《中国海洋药物》杂志 2015 年征订启事

《中国海洋药物》杂志创刊于 1982 年，是由中国科学技术协会主管、中国药学会主办、中国海洋大学编辑出版，国内外公开发行的科技学术期刊。国际连续出版物号 ISSN1002-3461，国内统一刊号 CN37-1155/R。

本刊系国内唯一具有海洋特色的中药学类核心期刊，中国科技核心期刊、中文核心期刊、中国科学引文数据库 (CSCD)、中国学术期刊 (光盘版) (CAJ-CD) 来源期刊，并被“美国化学文摘(CA)、联合国《水科学和渔业文摘》(ASFA)”等收录。

栏目设置：本刊设有研究报告、研究简报、综述、消息动态等栏目，内容包括海洋药物科学研究的新成果、新技术、新方法和新资讯。可为从事海洋医药、卫生、化工、水产、食品等领域的专业技术人员提供帮助和参考。

本刊为双月刊，每期定价 16.00 元，全年 96.00 元。

国内邮发代号：24-57，欢迎广大读者通过当地邮局订阅。

国外代号：BM1277，中国国际图书贸易总公司发行。

地 址：青 岛 市 鱼 山 路 5 号 邮 编：266003

电 话：(0532)82031949 传 真：(0532)82031949

电子信箱：zghyyw@ouc.edu.cn 网 址：<http://hyyw.journalsystem.net>