

孔雀草茎、叶化学成分分离鉴定

于森¹, 冉小库¹, 窦德强^{1*}, 蔡德成²

(1. 辽宁中医药大学药学院, 辽宁大连 116600;

2. 大连五舟神草健康科技有限公司, 辽宁大连 116600)

[摘要] **目的:**孔雀草 *Tagetes patula* 是菊科 Asteraceae 植物,近代研究发现花中含有大量叶黄素具有抗氧化活性,根中得到的噻吩类衍生物具有抗菌活性,根部甲醇提取物中分得的柠檬酸、苹果酸具有降压活性,该文旨在研究其茎、叶化学成分,揭示其治疗疾病的物质基础。**方法:**采用95%乙醇,减压回收溶剂得浓缩物,将浓缩物溶于水中,用乙酸乙酯萃取。取乙酸乙酯萃取物,用硅胶柱、开放 ODS 柱及制备 HPLC 等色谱技术进行分离纯化,根据化合物的理化性质,¹H-NMR,¹³C-NMR 等光谱数据进行结构鉴定。**结果:**从乙酸乙酯萃取部分中分离得到8个化合物,经光谱分析确定其结构分别为丁香脂素-4'-O-β-D-葡萄糖苷(1),2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯基-β-D-葡萄糖苷(2),邻苯二甲酸二丁酯(3),万寿菊素(4),β-胡萝卜苷(5),β-谷甾醇(6),4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷(7),1-β-D-吡喃葡萄糖苷-2,6-二甲氧基-4-丙烯基苯酚(8)。**结论:**化合物1,2,3,7,8为首次从孔雀草中分离得到,同时也是首次从万寿菊属植物中分离得到。该研究为综合开发及寻找天然植物性抗炎、抗氧化活性成分提供一定的化学依据和基础。

[关键词] 孔雀草; 化学成分; 结构鉴定; 万寿菊属; 菊科

[中图分类号] R284.2; R79; R22 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)07-0064-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180610

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1143.002.html>

[网络出版时间] 2017-12-26 17:49

Isolation and Identification of Chemical Constituents from Stems and Leaves of *Tagetes patula*

YU Miao¹, RAN Xiao-ku¹, DOU De-qiang^{1*}, CAI De-cheng²

(1. School of Pharmacy, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian 116600, China;

(2. Dalian Wuzhou Shencao Healthy Science and Technology Company, Dalian 116600, China)

[Abstract] **Objective:** *Tagetes patula* is compositae plants of the genus of Asteraceae. The modern researches showed that its flowers contained a large amount of lutein with antioxidant activity. The thiophene derivatives in the roots exhibited antimicrobial activity. The citric acid and malic acid obtained from the methanol extract of root showed hypotensive activity. The aim of this study was to investigate the chemical constituents of stems and leaves of *T. patula* for the first time, and to reveal the material basis for the treatment of diseases. **Method:** The herbs of *T. patula* were extracted with 95% ethanol. Then the extract was combined and evaporated in vacuum to residue, which was suspended in water and successively partitioned with ethyl acetate. Part of the ethyl acetate extract was isolated and purified by various column chromatographs such as silica gel, ODS column and preparative HPLC. Then the structures of isolated and purified compounds were determined by physical-chemical property and spectral analysis such as ¹³C-NMR and ¹H-NMR. **Result:** Six compounds were identified as syringaresinol-4'-O-β-D-monoglucoside (1), 2-methoxy-4-(2-propenyl) phenyl-β-D-glucoside (2), dibutyl

[收稿日期] 20170809(010)

[基金项目] 辽宁省高等学校创新团队项目(LT2013020)

[第一作者] 于森,在读硕士,从事中药活性成分及药效物质基础研究,E-mail:yumiao19920629@163.com

[通信作者] * 窦德强,博士,教授,从事中药活性成分及药效物质基础研究,E-mail:deqiangdou@126.com

phthalate (3), patuletin (4), β -daucosterol (5), β -glutamyl sterol (6), 4-allyl-2, 6-dimethoxy phenyl glucoside (7), and 1- β -D-glucopyranosyl-2, 6-dimethoxy-4-propenylphenol (8). **Conclusion:** Compounds 1, 2, 3, 7 and 8 were isolated from the genus of *Tagetes* for the first time, providing certain chemical basis and foundation for the comprehensive development and the search for anti-inflammatory and antioxidant active substances in natural plants.

[Key words] *Tagetes patula*; chemical constituents; structure identification; patuletin; Asteraceae

孔雀草味苦性平,归肺经,以全草入药^[1]。此物种原产于墨西哥,现在我国四川、贵州、云南等地均有栽培和归化。《全国中草药汇编》记载孔雀草具有清热利湿,止咳,止痛的功效。用于上呼吸道感染、痢疾、咳嗽、百日咳、牙痛、风火眼痛,外用治腮腺炎、乳腺炎。万寿菊属全世界约有30种,《中国植物志》记载我国有2种,均为常见的栽培花卉,即孔雀草(又称红黄草、小万寿菊)和万寿菊(又称臭芙蓉)^[2]。《北京植物志》(1992版)修订时,在万寿菊属下除以上2种外,还记录了细叶万寿菊、香万寿菊,并在补编中,又补录了小花万寿菊,别名印加孔雀草^[3]。

根据前期对万寿菊属植物的化学成分和药理活性充分的调研,发现其主要含有黄酮及其苷类^[4-8]、噻吩类^[9-10]、萜类化合物^[11]等,具有较好的抗菌、抗炎^[12]、降血压和治疗心血管疾病^[13]的作用。万寿菊根中分离得到的 α -三联噻吩对于五株皮肤真菌展现出较强抗菌活性^[14]。孔雀草花甲醇提取物能够抑制由组胺,5-羟色胺,前列腺E₁引起的大鼠急性后肢水肿^[15]。橘色印加孔雀草含有大量叶黄素,具有很强清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)和2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磷酸)二铵盐(ABTS)自由基能力,同时也强效作用于脂质体氧化,对于铁离子介导引起的肝细胞损伤有减缓作用^[16]。俄罗斯高加索地区居民常食用孔雀草,有延年益寿之效。国外主要对孔雀草花和根的化学成分及药理活性研究较多。目前国内市场对孔雀草的需求量不断增加,大多作为观赏性植物,待生命周期结束则被丢弃,造成了严重的资源浪费。因此,为了深入研究孔雀草生物活性的药效物质基础、进一步开发利用孔雀草丰富的植物资源,本研究以孔雀草茎、叶为研究对象,对其乙醇提取物的乙酸乙酯活性部位进行研究,从中分离得到8个化合物,并分别鉴定为丁香脂素4'-O- β -D-葡萄糖苷(1),2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯基- β -D-葡萄糖苷(2),邻苯二甲酸二丁酯(3),万寿菊素(4), β -胡萝卜苷(5), β -谷甾醇(6),4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷(7),1- β -D-吡

喃葡萄糖苷-2,6-二甲氧基-4-丙烯基苯酚(8)。其中,化合物1,2,3,7,8为首次从孔雀草中分离得到,同时也是首次从万寿菊属植物中分离得到。

1 材料

AVANCE III 500型核磁共振波谱仪(TMS为内标,CD₃OD,CDCl₃为溶液,德国布鲁克公司)。HP P050型制备型HPLC(配备HP UV2040检测器,博纳艾杰尔),Pack ODS A(10 mm×250 mm,5 μ m,日本YMC公司)。柱色谱用硅胶(200~300目)及TLC硅胶G均为青岛海洋化工厂产品。显色剂为10%硫酸乙醇溶液和磷钼酸溶液。HPLC用试剂为色谱纯(瑞典Oceanpak Alexative Chemical公司),其他试剂均为分析纯(天津科密欧试剂厂)。实验用孔雀草采自辽宁大连,经辽宁中医药大学鉴定教研室王冰教授鉴定为菊科植物孔雀草 *Tagetes patula* 的干燥全草。

2 提取与分离

取孔雀草粗粉(15 kg),45℃下8倍量95%乙醇温浸24 h,提取3次,滤过,合并提取液,药渣加60%乙醇5倍量,提取1次,滤过,合并提取液。将提取液于50℃下,旋转蒸发仪浓缩至无醇味,得到浸膏约3 L,加乙酸乙酯3 L,连续萃取4次,分取乙酸乙酯层,35℃下经旋转蒸发仪蒸干,得孔雀草提取物乙酸乙酯部位,共300 g。乙酸乙酯部分经硅胶柱色谱(8 cm×150 cm)分离,用CH₂Cl₂-CH₃OH(100:0,50:1,30:1,10:1,5:1,0:100)梯度洗脱,共得到Fr. A~Fr. F共6部分。取Fr. A部分(2.6 g),经硅胶柱色谱(5 cm×35 cm)分离,用石油醚-乙酸乙酯(100:0,50:1,30:1,10:1,5:1,1:1,0:100)7个梯度洗脱,得到Fr. A1~Fr. A7。取Fr. A2[石油醚-乙酸乙酯(50:1)]部分(2 g),经硅胶柱色谱(5 cm×35 cm)分离,环己烷-乙酸乙酯梯度洗脱,得到化合物3(9 mg)。取Fr. D部分(7 g)经硅胶柱色谱(5.5 cm×65 cm)分离,用CH₂Cl₂-CH₃OH梯度洗脱,得到二氯甲烷-甲醇(20:1)部分(43.6 mg),经重结晶得到化合物4(27.9 mg),化合物5(8.5 mg),化合物6(8.2 mg)。Fr. D剩余部分经

开放型 ODS 色谱柱,得到 30% 甲醇部分(927 mg),经 ODS Flash 柱(30% ~ 55% 甲醇)梯度洗脱,得到 3 部分(Fr. D1 ~ Fr. D3)。Fr. D1(40 mg)经中低压制液相色谱,以 37% 甲醇为流动相,210 nm,得到化合物 **8**(4.8 mg)。Fr. D2(125 mg)经中低压制液相色谱,以 40% 甲醇为流动相,210 nm 检测波长,得到化合物 **1**(14.8 mg)。Fr. D3(624 mg)经中低压制液相色谱,以 40% 甲醇为流动相,检测波长 210 nm,得到化合物 **2**(64.5 mg),以 42% 甲醇为流动相,210 nm 检测波长,得到化合物 **7**(8.2 mg)。

3 结构鉴定

化合物 **1** 白色粉末,分子式 $C_{28}H_{36}O_{13}$ 。 ^{13}C -NMR(125 MHz, CD_3OD) δ : 154.4 (C-3', 5), 149.4 (C-3, C-5'), 139.6 (C-4), 136.3 (C-1), 135.7 (C-1'), 133.1 (C-4'), 105.4 (C-1''), 104.9 (C-2', 6'), 104.6 (C-2, 6), 87.6 (C-7'), 87.2 (C-7), 79.3 (C-5''), 78.0 (C-3''), 75.7 (C-2''), 73.0 (C-9'), 72.9 (C-9), 71.4 (C-4''), 62.6 (C-6''), 57.1 (2'-OCH₃), 56.8 (2-OCH₃), 55.7 (C-8'), 55.5 (C-8)。与文献[17]中丁香脂素 4'-O- β -D-葡萄糖苷核磁数据对照完全一致,因此,鉴定化合物 **1** 为丁香脂素 4'-O- β -D-葡萄糖苷(syringaresinol-4'-O- β -D-glucoside)。

化合物 **2** 棕色粉末,分子式 $C_{16}H_{22}O_7$ 。 1H -NMR(500 MHz, CD_3OD) δ : 7.08 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, H-6), 6.82 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, H-3), 6.72 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, H-5), 5.95 (1H, m, H-8), 5.06 (1H, ddd, $J = 17.0, 1.5, 1.5$ Hz, H-9a), 5.02 (1H, ddd, $J = 12.5, 1.5, 1.5$ Hz, H-9b), 4.84 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1'), 3.86 (1H, dd, $J = 12.3, 1.8$ Hz, H-6b'), 3.84 (3H, s, OCH₃), 3.68 (1H, dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, H-6a'), 3.50 (1H, t, $J = 15.8$ Hz, H-7a), 3.47 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, H-4'), 3.41 (1H, m, H-3'), 3.39 (1H, m, H-5'), 3.33 (1H, br s, H-7b), 3.31 (1H, m, H-2')。 ^{13}C -NMR(125 MHz, CD_3OD) δ : 150.8 (C-2), 145.4 (C-1), 140.0 (C-8), 135.5 (C-4), 122.1 (C-5), 118.4 (C-6), 116.0 (C-9), 114.2 (C-6), 103.1 (C-1'), 78.0 (C-3'), 77.8 (C-5'), 75.0 (C-2'), 71.4 (C-4'), 62.6 (C-6'), 56.7 (OCH₃), 40.7 (C-7)。与文献[18]中 2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯基- β -D-葡萄糖苷核磁数据对照基本一致,因此,鉴定化合物 **2** 为 2-甲氧基-4-(2-丙烯基)苯基- β -D-葡萄糖苷[2-methoxy-4-(2-propenyl) phenyl- β -D-glucoside]。

化合物 **3** 浅黄色油状物,分子式 $C_{16}H_{22}O_4$ 。

1H -NMR(500 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.72 (2H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, H-4, 5), 7.52 (2H, dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, H-3, 6), 4.30 (4H, d, $J = 6.6$ Hz, H₂-8, 8'), 1.72 (4H, m, H₂-9, 9'), 1.44 (4H, m, H₂-10, 10'), 0.96 (6H, d, $J = 7.2$ Hz, H₃-11, 11')。 ^{13}C -NMR(125 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.8 (C-7, 7'), 132.5 (C-1, 2), 131.0 (C-4, 5), 128.9 (C-3, 6), 65.6 (C-8, 8'), 30.7 (C-9, 9'), 19.3 (C-10, 10'), 13.8 (C-11, 11')。上述数据与文献[19]中邻苯二甲酸二丁酯核磁数据基本一致,故鉴定化合物 **3** 为邻苯二甲酸二丁酯(dibutyl phthalate)。

化合物 **4** 黄色针状或片状固体,分子式 $C_{16}H_{12}O_8$ 。 ^{13}C -NMR(125 MHz, CD_3OD) δ : 177.5 (C-4), 158.4 (C-7), 153.6 (C-5), 152.9 (C-9), 149.8 (C-4'), 149.3 (C-2), 145.2 (C-3'), 136.9 (C-3), 131.1 (C-6), 124.1 (C-1'), 121.7 (C-6'), 116.2 (C-5'), 115.8 (C-2'), 104.9 (C-10), 94.7 (C-8), 60.7 (6-OCH₃)。与文献[20]中万寿菊素核磁数据对照基本一致,化合物 **4** 被鉴定为万寿菊素(patuletin)。

化合物 **5** 白色粉末,10% H_2SO_4 -乙醇溶液显色为紫色,Liebermann-Burchard 反应及 Molish 反应均为阳性。与 β -胡萝卜素对照品共薄层展开,在 3 个不同的展开体系中样品显示单一斑点,显色一致,故确定该化合物为 β -胡萝卜素。

化合物 **6** 无色针晶,Liebermann-Burchard 反应阳性,10% 硫酸-乙醇溶液显色为紫红色,长时间放置后变为灰绿色,最后变成灰色。与 β -谷甾醇对照品共薄层展开,3 种溶剂系统展开,10% 硫酸-乙醇溶液显色,Rf 值及显色都一致,从而确定为 β -谷甾醇。

化合物 **7** 白色粉末,分子式 $C_{17}H_{24}O_8$ 。 1H -NMR(500 MHz, CD_3OD) δ : 6.52 (2H, s, H-3, 5), 5.94 (1H, m, H-8), 5.05 (2H, m, H-9), 4.80 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, H-1'), 3.81 (6H, s, 2, 6-OCH₃), 3.33 (1H, br s, H-7a), 3.31 (1H, br s, H-7b)。 ^{13}C -NMR(125 MHz, CD_3OD) δ : 154.2 (C-2, 6), 138.7 (C-8), 138.4 (C-4), 134.7 (C-1), 116.2 (C-9), 105.6 (C-3, 5), 78.3 (C-3'), 77.8 (C-5'), 75.8 (C-2'), 71.4 (C-4'), 62.6 (C-6'), 57.0 (2, 6-OCH₃), 41.4 (C-7)。上述数据与文献[21]中 4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷的核磁数据基本一致,故鉴定化合物 **7** 为 4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷(4-allyl-2,6-dimethoxy phenyl glucoside)。

化合物 **8** 白色粉末, 分子式 $C_{17}H_{24}O_8$ 。 1H -NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ : 6.67 (2H, s, H-3, H-5), 6.35 (1H, dd, $J = 15.7, 1.4$ Hz, H-7), 6.23 (1H, dq, $J = 19.5, 5.2$ Hz, H-8), 4.83 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, H-1'), 3.85 (6H, s, 2, 6-OCH₃), 3.79 (1H, dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, H-6b'), 3.67 (1H, dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, H-6a'), 1.86 (3H, dd, $J = 6.5, 1.5$ Hz, H-9)。 ^{13}C -NMR (125 MHz, CD_3OD) δ : 154.2 (C-2), 136.2 (C-1), 135.4 (C-4), 132.0 (C-7), 126.4 (C-8), 105.5 (C-3, 1'), 105.0 (C-5), 78.4 (C-3'), 78.0 (C-5'), 75.7 (C-2'), 71.4 (C-4'), 62.6 (C-6'), 57.0 (2, 6-OCH₃), 18.4 (C-9)。上述数据与文献[22]中 1- β -D-吡喃葡萄糖苷-2,6-二甲氧基-4-丙烯基苯酚的核磁数据基本一致, 故鉴定化合物 **8** 为 1- β -D-吡喃葡萄糖苷-2,6-二甲氧基-4-丙烯基苯酚 (1- β -D-glucopyranosyl-2, 6-dimethoxy-4-propenylphenol)。化合物 **1**~**8** 的结构见图 1。

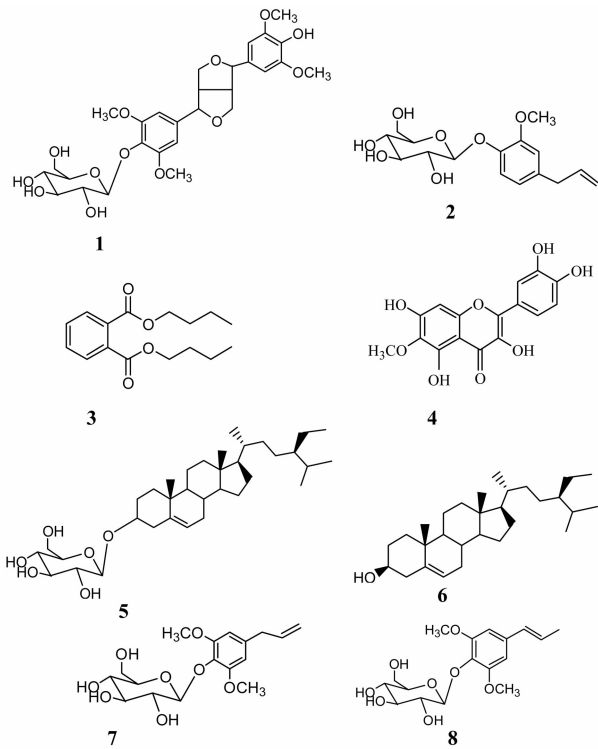


图1 化合物 1~8 化学结构

Fig.1 Structures of compounds 1-8

本课题组对孔雀草茎叶醇提物乙酸乙酯部位进行分离, 利用硅胶柱色谱, 开放型 ODS 柱色谱, Flash ODS 柱色谱及制备 HPLC 等色谱技术, 根据化合物的理化性质和 1H -NMR, ^{13}C -NMR 等光谱数据进行结构鉴定, 共得到 8 个化合物。其中, 化合物 **4**, **5**, **6** 在分离过程中析出结晶, 可通过重结晶获得。在孔雀

草中含有大量万寿菊素 (**4**), 重结晶是很好的分离方法。其中, 丁香脂素-4'-O- β -D-单葡萄糖苷 (**1**), 2-甲氧基-4-(2-丙烯基) 苯基- β -D-葡萄糖苷 (**2**), 邻苯二甲酸二丁酯 (**3**), 4-烯丙基-2,6-二甲氧基苯基葡萄糖苷 (**7**), 1- β -D-吡喃葡萄糖苷-2,6-二甲氧基-4-丙烯基苯酚 (**8**) 为首次从孔雀草中分离得到, 同时也是首次从万寿菊属植物中分离得到。本研究结果进一步丰富了孔雀草的化学多样性, 为其植物化学分类学研究奠定基础 and 进一步开发利用这一药用资源提供了实验基础和科学依据。孔雀草的药理活性有待进一步开发。

[参考文献]

[1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编. 第2卷 [M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 299.
[2] 中国科学院《中国植物志》编辑委员会. 中国植物志. 第75卷 [M]. 北京: 科学出版社, 1979: 422.
[3] 贺士元, 邢其华, 尹祖堂, 等. 北京植物志(下) [M]. 1992年修订版. 北京: 北京出版社, 1993: 1504.
[4] Padma V, Suman K, Satyawati S. *Tagetes*: A multipurpose plant [J]. *Bioresour Technol*, 1997, 62(1/2): 29-35.
[5] Ivancheva S, Zdravkova M. Flavonoids in *Tagetes patula* [J]. *Fitoterapia*, 1993, 64(6): 555.
[6] Bhardwaj D K, Bisht M S, Uain S C, et al. Quercetagenin 5-methyl ether from the petals of *Tagetes patula* [J]. *Phytochemistry*, 1980, 19(4): 713-714.
[7] Politi F, Watanabe V, Sorrechia R, et al. Evaluation of *Tagetes patula* L. (Asteraceae) against filamentous and entomopathogenic fungi [J]. *Planta Med*, 2012, 78(11): 112.
[8] Politi F A, Fernandes G M, Rodrigues E R, et al. Antifungal, antiradical and cytotoxic activities of extractives obtained from *Tagetes patula* L. (Asteraceae), a potential acaricide plant species [J]. *Microb Pathog*, 2016, 95(6): 15-20.
[9] Bano H, Ahmed S W, Azhar I, et al. Chemical constituents of *Tagetes patula* L. [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2006, 15(2): 1-12.
[10] Menelaou M A, Vargas D, Fischer N H, et al. Biosynthetic studies of bithiophenes in hairy root cultures of *Tagetes patula* using ^{13}C -labeled acetates [J]. *Spectrosc Lett*, 1991, 24(3): 353-370.
[11] Bano H, Ahmed S W, Azhar I, et al. Chemical constituents of *Tagetes patula* L. [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2002, 15(2): 1-12.
[12] Yasukawa K, Kasahara Y. Effects of flavonoids from

- french marigold (florets of *Tagetes patula* L.) on acute inflammation model [J]. *Int J Inflamm*, 2013, 2013: 309-493.
- [13] Saleem R, Ahmad M, Naz A, et al. Hypotensive and toxicological study of citric acid and other constituents from *Tagetes patula* roots [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 27(10): 1037-1042.
- [14] Romagnoli C, Mares D, Fasulo M P, et al. Antifungal effects of α -terthienyl from *Tagetes patula* on five dermatophytes [J]. *Phytother Res*, 2010, 8(6): 332-336.
- [15] Kasahara Y, Yasukawa K, Kitanaka S, et al. Effect of methanol extract from flower petals of *Tagetes patula* L. on acute and chronic inflammation model [J]. *Phytother Res*, 2002, 16(3): 217-222.
- [16] Bhattacharyya S, Datta S, Mallick B, et al. Lutein content and *in vitro* antioxidant activity of different cultivars of Indian marigold flower (*Tagetes patula* L.) extracts [J]. *J Agri Food Chem*, 2010, 58(14): 8259-8264.
- [17] 吴剑峰,陈四保,陈士林,等. 香港远志化学成分研究[J]. *药学学报*, 2007, 42(7): 757-761.
- [18] Schwab W, Scheller G, Schreier P. Glycosidically bound aroma components from sour cherry [J]. *Phytochemistry*, 1990, 29(2): 607-612.
- [19] 潘争红,吴云飞,宁德生,等. 毛果巴豆根的化学成分研究[J]. *广西植物*, 2014, 34(2): 148-150, 255.
- [20] 邓双炳,营晓勇,任启生,等. 旋覆花化学成分研究(英文) [J]. *中国现代应用药学*, 2011, 28(4): 330-334.
- [21] 管惠娟,张雪,屠凤娟,等. 铁皮石斛化学成分的研究[J]. *中草药*, 2009, 40(12): 1873-1876.
- [22] van Kiem P, van Minn C, Dat N T, et al. Two new phenylpropanoid glycosides from the stem bark of *Acanthopanax trifoliatum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2004, 26(12): 1014-1017.

[责任编辑 顾雪竹]