

## 抗肿瘤药 PAC-1 研究进展

龚曼<sup>1,2,3</sup>, 游云<sup>1,3</sup>, 常青<sup>1,3,4</sup>, 刘晓谦<sup>1,3</sup>, 王智民<sup>1,3\*</sup>

(1. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700; 2. 河南中医学院, 郑州 450008;  
3. 中药质量控制技术国家工程实验室, 北京 100700; 4. 陕西中医学院, 咸阳 712046)

**[摘要]** 归纳总结 PAC-1 抗肿瘤活性、作用机制、毒性、结构修饰及药代等研究成果, 为抗肿瘤药 PAC-1 作用机制的研究提供参考。现查阅近年来相关抗肿瘤药 PAC-1 的文献, 针对 PAC-1 的类似物、体内和体外药理学、抗癌机制、毒理学及药理学等进行综述。结果显示体外研究 PAC-1 能够选择性地抑制肿瘤细胞活性, 通过直接激活 procaspase-3 诱导细胞凋亡; 体内研究 PAC-1 抗肿瘤作用明确, 对肺癌 NCI-H226 皮下移植模型, 灌胃给药 50 mg·kg<sup>-1</sup> 抑瘤率达到 53%, 100 mg·kg<sup>-1</sup> 抑瘤率达到 77%。PAC-1 在体内和体外均具有较强的抑瘤活性, 但也存在生物利用度低和神经毒性的缺点, 可以通过结构改造以进一步提高活性与生物利用度, 降低可能的毒性, 为下一代 procaspase-3 活化物的设计和发现提供十分重要的指导意义和借鉴价值。

**[关键词]** PAC-1; 类似物; 药效学; 机制; 毒理学; 药理学

**[中图分类号]** R285.5, R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0348-06

**[doi]** 10.11653/syfy2013150348

## Advance of Antitumor Candidate: PAC-1

GONG Man<sup>1,2,3</sup>, YOU Yun<sup>1,3</sup>, CHANG Qing<sup>1,3,4</sup>, LIU Xiao-qian<sup>1,3</sup>, WANG Zhi-min<sup>1,3\*</sup>

(1. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;  
2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;  
3. National Engineering Laboratory for Quality Control Technology of Chinese Traditional Medicine,  
Beijing 100700, China; 4. Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang 712046, China)

**[Abstract]** PAC-1 is a new type of small molecular targeted drugs which is being developed for caspase-3 zymogen (procaspase-3) in recent years. Studies *in vitro* have shown that it can selectively inhibit tumor cell activity, by directly activating procaspase-3 to induce apoptosis. Its anti-tumor effect is clear *in vivo*. For the NCI-H226 subcutaneous transplanted mice model of lung cancer, the inhibition rate of 50 mg·kg<sup>-1</sup> reached 53%, and inhibition rate of 100 mg·kg<sup>-1</sup> reached 77% by intragastric administration. In this review we also discussed its analogues, pharmacodynamics, mechanism, toxicology and pharmacokinetics. These results demonstrate that PAC-1 has reliable antitumor activities *in vivo and in vitro*, but PAC-1 also have disadvantages of low bioavailability and neurotoxicity. In the future, its chemical structure can be modified to improve anti-tumor activities, bioavailability, and reduce the possible side-effects or toxicities.

**[Key words]** PAC-1; analogues; pharmacodynamics; mechanism; toxicity; pharmacokinetics

PAC-1 是 2006 年美国伊利诺伊大学 Quinn P. Peterson 教授在对 2 万多种化合物进行体外

procaspase-3 筛选中, 发现了一个能够直接激活 procaspase-3, 诱导肿瘤细胞凋亡的小分子化合物, 其诱导凋亡作用与肿瘤细胞内的 procaspase-3 水平呈正相关, 而对正常细胞的杀伤作用较小 (是肿瘤细胞的 1/2 000), 是一典型的靶向抗癌候选药物。为此引发了国际的高度关注。本文就其抗肿瘤活性、作用机制、毒性、结构修饰及药代等方面进行了较为系统的总结, 供同行参考。

**[收稿日期]** 20130130(007)

**[第一作者]** 龚曼, 硕士, Tel: 010-84014128, E-mail: 715676034@163.com

**[通讯作者]** \*王智民, 研究员, 从事中药化学及质量分析研究, Tel: 010-8401428, E-mail: zhmw123@263.net

## 1 构效关系与类似物研究

PAC-1 学名 (E)-N'-(3-烯丙基-2-羟基苯亚甲基)-2-(4-苄基哌嗪-1-基) 乙酰胺,其构效关系研究表明:PAC-1 的抗肿瘤活性中心是酚羟基取代的酰肼结构片段(图 1),该活性中心参与金属离子螯合<sup>[1]</sup>来发挥其作用。此外,PAC-1 的其他基团对药效亦有贡献,对已公开的化合物的活性可分析得出:哌嗪环亦是主要的药效基团;酚羟基亦是不可缺少,缺失后将失去活性;苄基环上连有 1 个或 2 个供电基团(甲氧基、乙基、异丁基、苄氧基)时,活性增大;苯酚环上烯丙基虽是非必需基团,但缺失后活性降低,如被叔丁基取代,其活性增强<sup>[1-3]</sup>。Putt K S<sup>[2]</sup>在对 PAC-1 及其衍生物研究时发现,只有 PAC-1 及去烯丙基的 PAC-1 具有体外活化 procaspase-3 活性。随着 PAC-1 神经毒性的发现,认为可通过对 PAC-1 结构改造,发现比其活性更强、生物利用度更高、毒性更低的候选化合物。因此,无神经毒性的 S-PAC-1 及一系列药效作用更强的化合物被遴选出来作为进一步的研发对象。S-PAC-1 是 PAC-1 的磺酰胺衍生物,其无神经毒性,且药效强度、螯合锌离子及诱导细胞凋亡的能力均与 PAC-1 相似,但是其激活 procaspase-3 的能力仅为 PAC-1 的 1/10<sup>[4-5]</sup>。此外,在 PAC-1 合成路线的基础上进行个别步骤的变动<sup>[3]</sup>,又合成的 30 多种化合物的活性评价表明多数化合物的活性都高于 PAC-1,且有部分化合物对正常细胞的毒性更低。Hsu D C<sup>[1]</sup>等也合成了 837 个 PAC-1 的衍生物,活性评价发现其中 6 个化合物的体外细胞毒活性强于 PAC-1 和 S-PAC-1 的 2~4 倍,化合物见图 2。

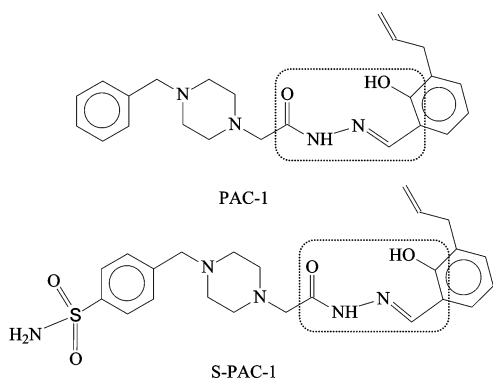


图 1 PAC-1 与 S-PAC-1 的化学结构

## 2 抗肿瘤药效作用

PAC-1 具有较强的抗肿瘤活性且抗癌谱广的特点,其活性呈剂量依赖关系,能选择性地杀伤肿瘤细

胞,而对正常细胞的毒性则较弱,是理想的个性化抗癌候选药物。

**2.1 体外抗肿瘤作用** 采用体外酶原活化方法证明 PAC-1 能够直接诱导细胞凋亡关键蛋白酶 procaspase-3 的活化,且对 DDD(野生型 procaspase-3)活化能力大于 DAD、DDA、ADD(突变型 procaspase-3)及 procaspase-7,对已活化的 caspase-3 及 caspase-7 则无作用,显示出诱导肿瘤细胞凋亡的潜力。细胞实验证实 PAC-1 能够诱导细胞凋亡(非癌细胞系,非癌原代细胞系,癌细胞系,原代癌细胞系),且凋亡率与细胞内的 procaspase-3 含量呈相关性,如对细胞内高表达 procaspase-3 的肺癌 NCI-H226 的 IC<sub>50</sub> 为 0.35 μmol·L<sup>-1</sup>,而 MCF-7 细胞内不表达 procaspase-3,其 IC<sub>50</sub> > 75 μmol·L<sup>-1</sup><sup>[2]</sup>。此外,PAC-1 对正常细胞的毒性较小,原因是正常细胞内的 procaspase-3 含量低,PAC-1 诱导邻近正常组织凋亡的 IC<sub>50</sub> 值是肿瘤细胞的 4.53~2 083.30 倍,显示出优秀的选择性。

**2.2 体内抗肿瘤作用** PAC-1 对多种小鼠异种移植模型均有较强的抑瘤作用,且呈剂量依赖性。在无胸腺 BALB/c 裸鼠皮下接种 ACHN 的肾癌模型中,以 0,1,5 mg 的 PAC-1 胆固醇丸剂植入肿瘤组织,5 mg PAC-1 植入组的小鼠肿瘤生长缓慢,与对照组比较有极显著性差异(P < 0.005)。在对肺癌 NCI-H226 皮下移植模型的研究中发现,以 0,50,100 mg·kg<sup>-1</sup>灌胃给药 21 d,PAC-1 能够显著地抑制肿瘤细胞的生长,50 mg·kg<sup>-1</sup>抑瘤率达到 53%,100 mg·kg<sup>-1</sup>抑瘤率达到 77%。PAC-1 对实验性肺癌转移模型也有较强的抑制作用,尾静脉注射 NCI-H226 肺癌细胞,100 mg·kg<sup>-1</sup> PAC-1 灌胃给药,结果显示给药组小鼠肺上基本没有可观察到肿瘤转移灶,而对照组小鼠肺上可观察到大量转移的肿瘤块<sup>[2]</sup>。

## 3 抗肿瘤作用机制

PAC-1 的抗肿瘤活性主要是通过螯合锌离子促进 procaspase-3 自体活化来实现的,此类机制研究较少,而激活 caspase-3 诱导细胞凋亡的机制较为常见<sup>[6-8]</sup>。随着研究的深入,发现 PAC-1 还能够通过内质网途径诱导细胞凋亡。此外,生长因子类物质对 PAC-1 诱导的细胞凋亡有抑制作用<sup>[9]</sup>。

### 3.1 激活 procaspase-3 诱导肿瘤细胞凋亡

Caspase-3 作为细胞凋亡下游关键的蛋白酶,被激活后引起细胞凋亡的发生是必然的,且已证实很多肿瘤细胞中 procaspase-3 的水平是升高的。PAC-1 能够直接激活 procaspase-3 诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[10,13-14]</sup>,

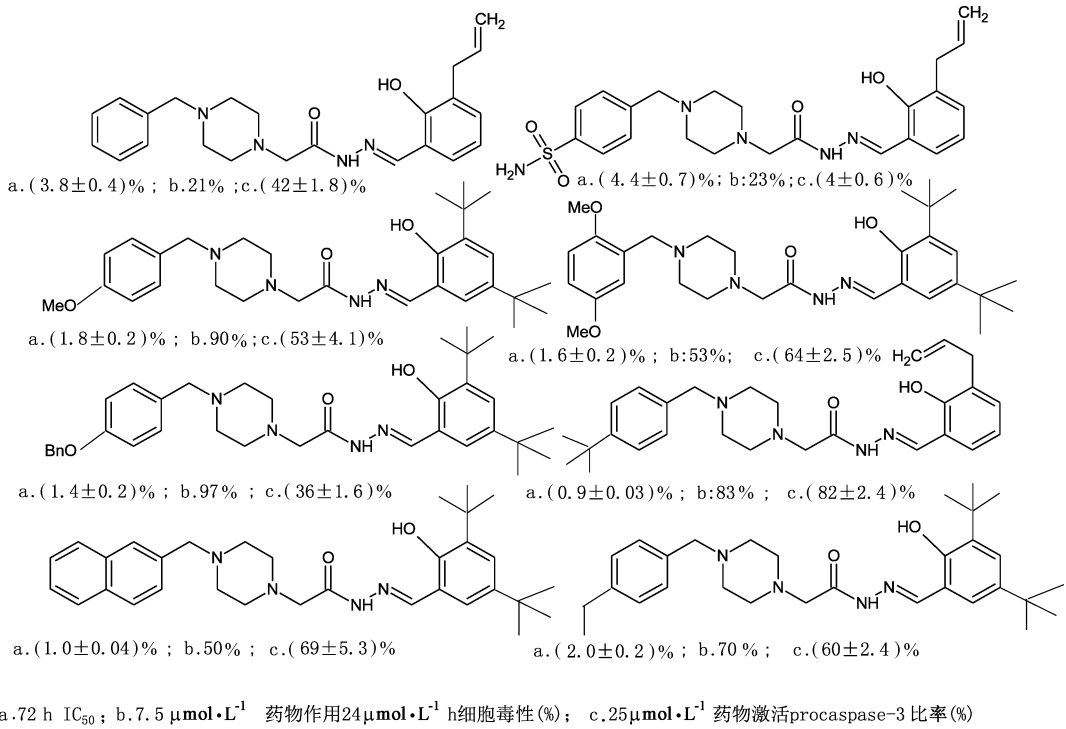


图 2 药效强于 PAC-1 的衍生物

故其抗肿瘤作用具有直接、快速、靶向的优势。证实该作用机制的研究较为系统,首先是采用体外酶原活化的方法初步确定 PAC-1 能够激活 procaspase-3 转化为 caspase-3;然后从线粒体膜去极化、caspase-3 活化的先后顺序及 PARP 活化的时效关系方面与标准促凋亡药物依托泊苷比较,结果进一步证明了 PAC-1 是通过直接激活 procaspase-3 转化为 caspase-3 诱导细胞凋亡<sup>[2]</sup>;采用在荧光标记板上定位细胞内 caspase-3 方法来验证该结论<sup>[11]</sup>;其直接激活 procaspase-3 转化为 caspase-3 的机制最终确定为 PAC-1 整合有抑制作用的锌离子,从而活化 procaspase-3 达到诱导肿瘤细胞凋亡的目的<sup>[10-11]</sup>。

现二者在低浓度(小于 50 μmol·L<sup>-1</sup>)诱导细胞凋亡的机制相似,但高浓度的 PAC-1 表现出独特细胞凋亡的作用特点,独特的基因表达、细胞及线粒体的形态不同、细胞内钙离子浓度改变,提示 PAC-1 可能从内质网途径诱导细胞凋亡。

#### 4 毒理学研究

随着 PAC-1 研究的深入,其副作用也逐渐凸现出来。体外研究证明,PAC-1 能够诱导鸡小脑颗粒神经元细胞与神经元细胞 PC-12 发生凋亡,其 24 h EC<sub>50</sub> 分别为 56 μmol·L<sup>-1</sup>和 77 μmol·L<sup>-1</sup><sup>[11]</sup>,与其他正常细胞相比,其毒性较大(IC<sub>50</sub> 3.2~8.5 mmol·L<sup>-1</sup>)<sup>[2]</sup>。在 C57/BL 小鼠毒性实验中,尾静脉注射 20 mg·kg<sup>-1</sup> PAC-1 可产生短暂神经毒性<sup>[4]</sup>。分析 PAC-1 的结构,其毒性归咎于其极性较小,能够通过血脑屏障诱导神经细胞凋亡。而 Pamela W. Lucas 等<sup>[5]</sup>用犬研究 PAC-1 的药代动力学时发现,μmol·L<sup>-1</sup>级的 PAC-1 持续恒定速率注射 48 h,每周 1 次连续 4 周,结果发现:PAC-1 没有血液系统、非血液系统毒性,更没有发现明显的胃肠道毒性。

#### 5 药代动力学相关研究

PAC-1 在 pH 1.5~9.0,以及 37,60,80,100 ℃ 水溶液中的降解反应属于一级降解反应,并鉴定出在碱性条件下的 1 个降解产物和酸性条件下的 4 个降解产物<sup>[15-16]</sup>,其中代谢产物 A 在 2 种条件下均存在,如图 4 所示。PAC-1 在大鼠体内<sup>[17-19]</sup>的药物吸

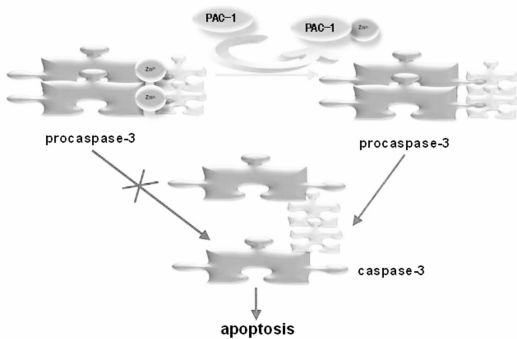


图 3 PAC-1 激活 procaspase-3 的作用机制

3.2 内质网途径诱导细胞凋亡 细胞凋亡途径分为内源性途径、外源性途径和内质网途径。West D C<sup>[10]</sup>在研究 PAC-1 与 S-PAC-1 体外抗肿瘤机制时发

收较快,消除也较快且不易蓄积;并分别比较了单次灌胃与多次灌胃、灌胃给药与静脉注射、雄性与雌性的药代动力学参数,结果见表 1,给药次数、性别对药代动力学参数的影响无显著性差异。通过灌胃与静脉注射给药研究发现 PAC-1 绝对生物利用度是 29.2%,分析原因可能是体内首过效应的影响。

PAC-1 在大鼠体内不同部位有着不同的代谢方式,在研究 50 mg·kg<sup>-1</sup> PAC-1 单剂量口服给药 0~24 h 期间大鼠的粪便、尿液、胆汁及在肝微粒体中的代谢产物时发现,PAC-1 在体内存在四条代谢途

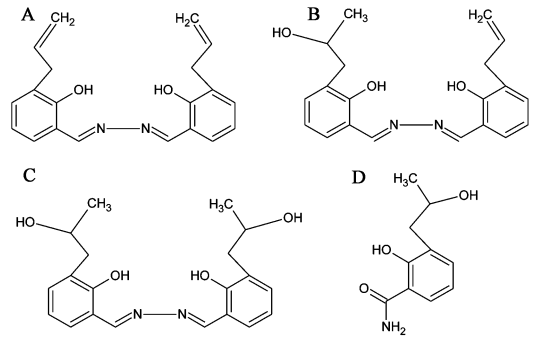


图 4 PAC-1 在酸、碱性条件下的降解产物

表 1 不同条件下 PAC-1 的药动学参数 ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	单位	ig	iv	ig (雄性)	ig (雌性)	ig (雄性) 单次	ig (雌性) 单次	ig (雌性) 多次	ig (雄性) 多次
给药剂量	mg·kg <sup>-1</sup>	60	15	15	15	60	60	60	60
AUC(0-t)	mg·L <sup>-1</sup> × min	370.4 ± 186.5	323.2 ± 42.7	21.4 ± 3.77	24.65 ± 4.95	276 ± 156	360 ± 186	354 ± 174	630 ± 444
AUC(0-∞)	mg·L <sup>-1</sup> × min	389.2 ± 187.8	333.7 ± 39.9	21.72 ± 3.77	25.37 ± 5.42	300 ± 168	378 ± 198	360 ± 192	666 ± 504
MRT(0-t)	min	135 ± 32	51 ± 8	102.6 ± 8.4	110.4 ± 21.6	114 ± 30	132 ± 36	96 ± 42	150 ± 54
MRT(0-∞)	min	153 ± 29	66 ± 10	109.8 ± 10.2	123 ± 27.6	132 ± 36	150 ± 36	114 ± 42	174 ± 48
T <sub>max</sub>	min	50 ± 8	-	74.4 ± 25.2	83.4 ± 28.2	47.4 ± 11.4	47.4 ± 24	45 ± 13.2	37.2 ± 8.4
C <sub>max</sub>	mg·L <sup>-1</sup>	2.1 ± 0.7	10.3 ± 1.1	0.788 ± 0.158	0.916 ± 0.376	1.9 ± 0.7	2.2 ± 1	2.8 ± 0.6	3.5 ± 1.5
T <sub>1/2z</sub>	min	85 ± 21	83 ± 38	30.6 ± 7.8	28.2 ± 4.2	72 ± 18	84 ± 30	60 ± 24	96 ± 36
V <sub>z</sub> /F	L·kg <sup>-1</sup>	23.7 ± 15.3	5.5 ± 2.6	21.6 ± 9.4	20.1 ± 7.5	27.7 ± 17	24.9 ± 15.4	16.6 ± 9.3	20.6 ± 23.1
CL <sub>z</sub> /F	L·min <sup>-1</sup> ·kg <sup>-1</sup>	0.208 ± 0.153	0.064 ± 0.005	0.197 ± 0.033	0.17 ± 0.032	1.026 ± 696	882 ± 792	810 ± 684	522 ± 420

径<sup>[20]</sup>:①脱苄基化;②羟基化和二羟基化;③羧基化和二氢二醇化;④结合成葡萄糖苷,见图 5 所示。研究表明 PAC-1 在人肝微粒体中的代谢途径与大鼠体内代谢情况一致,均为脱苄基和羟基化<sup>[21]</sup>,见图 6。通过研究 PAC-1 口服与静脉给药 1.0 mg·

kg<sup>-1</sup> 犬体内的药代动力学,发现 PAC-1 在犬体内的半衰期较短,且生物利用度低;静脉注射给药半衰期为(3.1 ± 0.7) h,口服给药半衰期为(2.1 ± 0.3) h,口服生物利用度为(17.8 ± 9.5)%<sup>[5]</sup>。

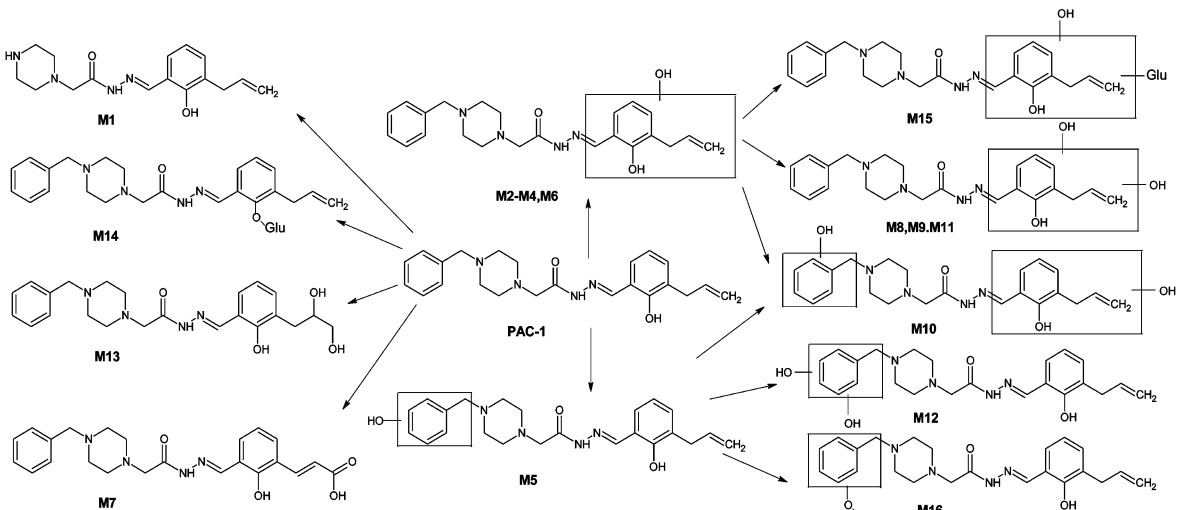


图 5 PAC-1 在大鼠体内的主要代谢途径

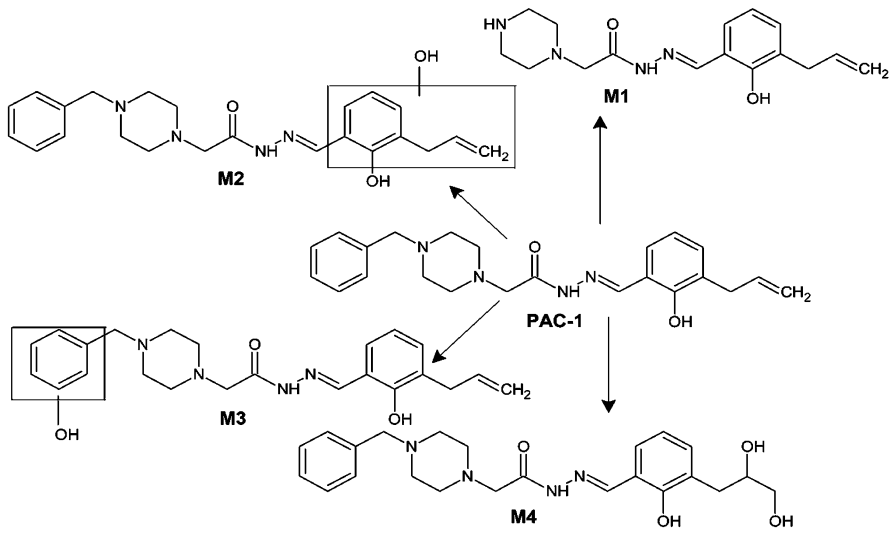


图 6 PAC-1 在人肝微粒体中的代谢途径

## 6 展望

PAC-1 是目前发现的第一个直接激活细胞凋亡下游关键蛋白引起细胞凋亡的抗肿瘤药物,其直接激活细胞凋亡执行关键蛋白酶的方法是值得借鉴的抗癌药物研发新策略。PAC-1 在较强药效和良好选择性的同时,也存在一定的神经毒性(尽管不同动物显示不同结果)。因此,根据构效关系进行化学修饰,得到活性更强、生物利用度更高、毒性更低的抗癌候选药物是该类抗癌药物研究的趋势。此外,可采用加入附加剂或微粒给药系统,提高药物的口服生物利用度<sup>[22-23]</sup>。目前已通过上述方法,合成出无神经毒性的 S-PAC-1 及活性较强的系列衍生物。更重要的是 PAC-1 作用机制的确定,为下一代 procaspase-3 活化物的设计和发现提供十分重要的指导意义和借鉴价值。

### [参考文献]

[1] Danny C Hsu, Howard S Roth, Diana C West, et al. Parallel synthesis and biological evaluation of 837 analogues of procaspase-activating compound 1 (PAC-1)[J]. ACS Comb Sci, 2012, 14:44.  
[2] Putt K S, Chen G W, Pearson J M, et al. Small-molecule activation of procaspase-3 to caspase-3 as a personalized anticancer strategy [J]. Nat Chem Biol, 2006, 2:543.  
[3] 杨春玲. Procaspase-3 活化剂的设计、合成与生物活性评价[D]. 沈阳:沈阳药科大学, 2008.  
[4] Quinn P Peterson, Danny C Hsu, Chris J, et al. Novotny discovery and canine preclinical assessment of a nontoxic procaspase-3-activating compound[J]. Cancer Res, 2010, 70(18):7232.

[5] Pamela W Lucas, Joanna M Schmit, Quinn P Peterson, et al. Pharmacokinetics and derivation of an anticancer dosing regimen for PAC-1, a preferential small molecule activator of procaspase-3, in healthy dogs [J]. Invest New Drugs, 2011, 29(5):901.  
[6] 赵蓉,贾荣娣,汪华君. 紫杉醇对口腔鳞癌 KB 细胞生长抑制作用及诱导凋亡作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2):177.  
[7] 顾浩,张晶晶,胡勇,等. 冬凌草甲素诱导人肾癌 A-704 细胞凋亡及机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(17):250.  
[8] 杨长福,冯泳,何前松. 小半夏加茯苓方含药血清抑制 HepG2 细胞增殖及促进凋亡[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(8):168.  
[9] Boldingh Debernard K A, Aziz G, Gjesvik A T, et al. Cell death induced by novel procaspase-3 activators can be reduced by growth factors[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 413(2):364.  
[10] Peterson Q P, Goode D R, West D C, et al. PAC-1 activates procaspase-3 *in vitro* through relief of zinc-mediated inhibition[J]. Mol Biol, 2009, 388:144.  
[11] Peterson Q P, Hsu D C, Goode D R, et al. Procaspase-3 activation as an anticancer strategy: Structure activity relationship of procaspase-activating compound 1 (PAC-1) and its cellular co-localization with caspase-3 [J]. Med Chem, 2009, 52:5721.  
[12] KOVAEIE P. Does structural commonality of metal complex formation by PAC-1 (anticancer), dhbnh (anti-hiv), ahl (autoinducer), and ucs1025a (anticancer) denote mechanistic similarity signal transduction and medical aspects [J]. J Recept Signal Transduct Res, 2008, 28(3):141.

# 论中医方剂知识产权保护的困境与出路

王晓天<sup>1</sup>, 王承华<sup>2</sup>, 袁红梅<sup>1\*</sup>, 蒋士卿<sup>3</sup>

(1. 沈阳药科大学工商管理学院, 沈阳 110016; 2. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091;  
3. 河南中医学院, 郑州 450046)

**[摘要]** 通过对中医方剂的概况、中医方剂知识产权保护的意义与困境等因素进行分析, 客观阐明中医方剂知识产权保护的必要性和紧迫性。文章介绍了中医方剂的专利保护、商标保持、商业秘密保护、行政保护等保护方式, 分析中医方剂知识产权保护所面临的权利主体界定、权利客体界定、权利期限界定等理论困境及受到侵害的现状等困境, 总结了国际、国内中医方剂知识产权保护的各种方式, 提出了多层次保护策略等可行性措施, 以为中医方剂知识产权保护的决策和执行提供新途径。

**[关键词]** 中医方剂; 知识产权; 保护; 困境; 多层次保护策略

**[中图分类号]** R289.9 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0353-07

**[doi]** 10.11653/syjf2013150353

**[收稿日期]** 20130327(025)

**[基金项目]** “十一五”国家科技支撑计划项目(2008BAZ538069)

**[第一作者]** 王晓天, 硕士研究生, 从事药事管理学研究, Tel:13661111001, E-mail:twinbomber@hotmail.com

**[通讯作者]** \*袁红梅, 副教授, 从事药事管理学研究, Tel:13604027062, E-mail:yuanhm612@163.com

- [13] West D C, Qin Y, Peterson Q P, et al. Differential effects of procaspase-3 activating compounds in the induction of cancer cell death[J]. *Mol Pharm*, 2012, 9(5):1425.
- [14] Aziz G, Akselsen Ø W, Hansen T V, et al. Procaspase-activating compound 1 induces a caspase-3-dependent cell death in cerebellar granule neurons [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010, 247(3):238.
- [15] Song Zhen, Chen Xiaohui, Zhang Di, et al. Kinetic study of the degradation of PAC-1 and Identification of a degradation product in alkaline condition [J]. *Chromatographia*, 2009, 70:1575.
- [16] Song Zhen, Chen Xiaohui, Zhang Di, et al. Isolation and structure elucidation of degradation products in the potential anticancer drug PAC-1 [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2010, 51:965.
- [17] Fang L N, Chen X H, Song Z, et al. Development of a high performance liquid chromatography method for quantification of PAC-1 in rat plasma [J]. *J Pharm Bio Anal*, 2009, 49:447.
- [18] Fang L N, Chen X H, Wang Q D, et al. A liquid chromatograph-tandem mass spectrometry method for the quantification of PAC-1 in rat plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 54:225.
- [19] 中国药学会. 中国药理学杂志岛津杯第九届全国药物分析优秀论文评选交流会论文集[C]. 广州:[出版者不详], 2009.
- [20] Ren L, Bi K S, Gong P, et al. Characterization of the *in vivo* and *in vitro* metabolic profile of PAC-1 using liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatography B*, 2008, 876:47.
- [21] 任磊, 徐丽佳, 路丹, 等. PAC-1 在人肝微粒体中的代谢产物分析 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2010, 27(1):56.
- [22] 赖琚, 廖正根, 梁新丽, 等. 复合吸收促进剂-葛根素片药物动力学与生物利用度研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(7):142.
- [23] 吴俊珠, 严亚, 高鹏飞. 灯盏花素吸收与促进吸收策略的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(9):219.

[责任编辑 邹晓翠]