

· 毒理 ·

基于肝药酶 P450 动态变化的柴胡总皂苷小鼠 肝毒性剂量-时间-毒性关系研究

黄幼异^{1,2}, 黄伟¹, 孙蓉^{1*}

(1. 山东省中医药研究院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学, 济南 250355)

[摘要] **目的:**研究单次给予柴胡总皂苷致小鼠肝毒性损伤的程度及其机制。**方法:**按小鼠急性肝毒性剂量-时间-毒性(量-时-毒)关系研究方法进行。时-毒关系研究:小鼠 ig 一定剂量(36.075 g·kg⁻¹)的柴胡总皂苷提取物,分别于给药后不同时间点检测血清细胞色素 P450(CYP450)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)水平,解剖,取肝脏,光学显微镜下观察肝组织形态变化;量-毒关系研究:给小鼠 ig 不同剂量(36.075, 21.650, 12.975, 7.925, 4.675 g·kg⁻¹)的柴胡总皂苷提取物,于给药后 2 h 按时-毒实验方法进行相应处理。**结果:**对柴胡总皂苷致小鼠肝毒性时-毒关系研究显示:小鼠单次 ig 柴胡总皂苷提取物后 1 h 血清 CYP450, ALT, AST 水平开始升高,与 0 h 组比较均有极显著性差异,并分别于药后 8, 2, 2 h 达到峰值,之后逐渐恢复。对柴胡总皂苷致小鼠肝毒性量-毒关系研究显示:小鼠单次 ig 不同剂量的柴胡总皂苷提取物后 2 h 血清 CYP450, ALT, AST 水平均有不同程度升高,且呈现一定的剂量相关性。光学显微镜下观察,柴胡总皂苷提取物组小鼠肝组织出现不同程度的肝细胞水肿和脂肪变性,其中高剂量组可出现片状坏死、小叶结构不清等病变。**结论:**柴胡总皂苷的肝毒作用机制可表现在影响肝脏对药物的代谢能力方面。

[关键词] 柴胡总皂苷; 肝毒性; 细胞色素 P450

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)22-0299-05

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120921.1556.009.html>

[网络出版时间] 2012-09-26 15:56

Research on Mechanism of Hepatotoxicity Caused by Extracts of Saikosaponins in Mice

HUANG You-yi^{1,2}, HUANG Wei¹, SUN Rong^{1*}

(1. Shandong Research Academy of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250014, China;

2. Shandong University of TCM, Ji'nan 250355, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the degree and mechanism of the hepatotoxicity induced by extract of saikosaponin in mice. **Method:** The time-toxicity relationship in mice were observed by giving the dosage of 36.075 g·kg⁻¹ of extract of total saikosaponins and the changes of cytochrome P450 (CYP450) and alenine transaminase (ALT), aspartase aminotransferase (AST) were tested at different time points after being administered, and the morphological changes of hepatic tissue were observed by light microscope. The dosage-toxicity relationship in mice were observed by giving different dosages (36.075, 21.650, 12.975, 7.925, 4.675 g·kg⁻¹ respectively) of extract of total saikosaponins and the corresponding treatment was performed 2 hours after administration in accordance with the method of time-toxicity relationship study. **Result:** The time-toxicity relationship study indicated that the level of CYP450 and ALT, AST in serum began to increase at 1 h after

[收稿日期] 20120411(010)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81073148,30672649);山东省科技平台建设项目课题(2008GG2NS02021)

[第一作者] 黄幼异,硕士研究生,从事中药药理与毒理研究

[通讯作者] *孙蓉,博士,研究员,博士生导师,从事中药药理与毒理研究, Tel:0531-82949843, E-mail:sunrong107@163.com

administration, and showed obvious differences compared with the control group, then it reached a peak level at 8, 2 h and 2 h respectively. The dose-toxicity relationship study indicated that, compared with the control group, the level of CYP450 and ALT, AST in serum increased to different degrees at 2 h after administration, which showed a correlation with the dosage. **Conclusion:** The hepatotoxicity induced by the extract of saikosaponins is related to drug metabolism ability of the liver.

[**Key words**] saikosaponins; hepatotoxicity; CYP450

柴胡总皂苷是柴胡主要的化学指标和生物活性成分^[1],根据其化学结构不同可分为柴胡皂苷 a, b, c, d 等。柴胡总皂苷提取物是以北柴胡为原料,经提取、分离纯化、干燥而制得,其主要有效成分为柴胡皂苷 a, d, 属齐墩果烷型皂苷。近代药理学研究表明,柴胡皂苷具有抗炎、保肝、抗肝纤维化、降低血中胆固醇和调节内分泌等多方面药理活性^[2-3]。与此同时,柴胡临床应用中的不良反应事件时有发生,而其毒性研究虽有报道,但尚且不足。因此,为更安全地应用柴胡,了解其毒性物质基础及致毒特点,对其主要活性成分柴胡总皂苷进行毒性研究显得尤为必要。

本实验室前期研究了柴胡总皂苷致大鼠肝毒性与氧化损伤机制、能量代谢异常的关系,结果表明:柴胡总皂苷是柴胡导致肝毒性的主要物质基础之一,可通过氧化损伤和能量代谢途径影响肝脏功能^[4-5]。为进一步考察柴胡总皂苷所致肝毒性的其他可能染毒路径和内在机制,本实验在前期研究的基础上,采用柴胡总皂苷单次给药致小鼠肝毒性剂量-时间-毒性(量-时-毒)关系研究模型,在常规肝功检测的同时,重点选取细胞色素 P450 这一反映柴胡总皂苷毒性影响肝脏对药物代谢能力的敏感指标进行研究,以期对中药肝毒性评价、临床肝毒性预警、诊疗应对措施的研究提供基础数据。

1 材料

1.1 药品与试剂 柴胡购自河北省安国药材批发市场,经山东省中医药研究院林惠彬研究员进行品种鉴定为伞形科植物北柴胡(*Bupleurum chinense* DC.),经检测符合《中国药典》2010 年版一部柴胡项下规定。细胞色素 P450 测定试剂盒(购自南京建成生物工程研究所,批号 20111001),丙氨酸转氨酶(ALT)测定试剂盒、天冬氨酸转氨酶(AST)测定试剂盒(均购自中生北控生物科技股份有限公司,批号 20110921)。

1.2 仪器 HH-S 恒温水浴锅, T-9601 DDL-5 低速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂),可调式加样器, YP-0001 电子天平, 560 全自动生化分析仪(德

国贝尔), UV2100 紫外分光光度计, multiskan MK3 酶标仪(Thermo 公司)。

1.3 动物 昆明种小鼠, 体重(20 ± 2) g, 适龄、健康, 共 280 只, 购自山东大学实验动物中心, 许可证号 SCXK(鲁)20090001 号。

2 方法

2.1 样品与制备 柴胡总皂苷制备方法:称取适量柴胡加入 10 倍量 65% 乙醇提取 2 次, 每次 1.5 h, 滤过, 合并滤液, 回收乙醇至无乙醇味; 过 D101 树脂柱, 经蒸馏水洗、5% NaOH 淋洗、蒸馏水洗、5% 盐酸-乙醇液淋洗, 最后再用蒸馏水洗至中性, 浓缩, 即得。经检测总皂苷含量达 89.6%, 柴胡皂苷 a 含量为 49.9 g · L⁻¹, 药物浓度按含生药量计算为 12.0 g · L⁻¹, 临用时用蒸馏水稀释成所需浓度的药液。

2.2 小鼠肝毒性量-时-毒实验

2.2.1 时-毒实验 根据急性毒性实验结果, 给小鼠 ig 柴胡总皂苷提取液的半数致死量(LD₅₀)为 446.7 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, 95% 可信限为 386.13 ~ 513.66 mg · kg⁻¹ · d⁻¹。根据肝毒剂量设置原则, 柴胡总皂苷单次给药肝毒性时-毒关系研究剂量设为 36.075 g · kg⁻¹。取小鼠 160 只, 雌雄各半, 按体重随机分成 8 组, 每组 20 只, 按处理时间点依次为 0 h(即正常组), 1, 2, 4, 8, 12, 24, 72 h 组。小鼠按 25 mL · kg⁻¹ 体积 ig 1 次, 0 h 组 ig 蒸馏水, 其余各组 ig 相应剂量的柴胡总皂苷提取液。各组小鼠于药后相应时间点, 眶静脉采自凝血, 3 000 r · min⁻¹ 离心 15 min, 制备血清, 进行血清细胞色素 P450 酶及 ALT、AST 活性检查, 结果进行组间 t 检验。解剖, 摘取小鼠肝脏, 常规 HE 染色, 光学显微镜下观察其组织形态学变化。

2.2.2 量-毒实验 取小鼠 120 只, 雌雄各半, 随机分为 6 组, 即正常组和柴胡总皂苷 5 个剂量组, 每组 20 只。柴胡总皂苷 5 个剂量组剂量分别为 36.075, 21.650, 12.975, 7.925, 4.675 g · kg⁻¹。小鼠按 25 mL · kg⁻¹ 体积 ig 1 次, 正常组 ig 蒸馏水, 其他各组 ig 相应剂量的药液。各组分别于药后 2 h, 按时-毒实验方法测定血清 P450 及 ALT, AST 活性, 解剖,

观察肝组织形态学变化。

2.3 统计学方法 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 统计软件对各组参数进行单因素方差分析。进行组间比较, $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

3 结果

3.1 一般情况观察 对照组小鼠一般活动正常,毛色光亮,进食、饮水均正常,未见粪尿的异常改变,且无一死亡;给药组小鼠呈现不同程度的行为倦怠,欠活泼,部分小鼠出现进食、饮水欠佳,毛色不华,心率加快,呼吸急促等毒性症状。

3.2 小鼠单次给药肝毒性时-毒关系研究

3.2.1 对小鼠血清 P450, ALT, AST 活性的影响 对照组小鼠血清 P450, ALT, AST 水平均在正常范围内;给药后 1 ~ 72 h, 药物组小鼠血清 P450, ALT, AST 值均有不同程度升高,与正常组比较分别有不同程度显著性差异和极显著性差异 ($P < 0.001$),并分别于药后 8, 2, 2 h 达到高峰,毒性持续时间均约达 72 h(表 1)。

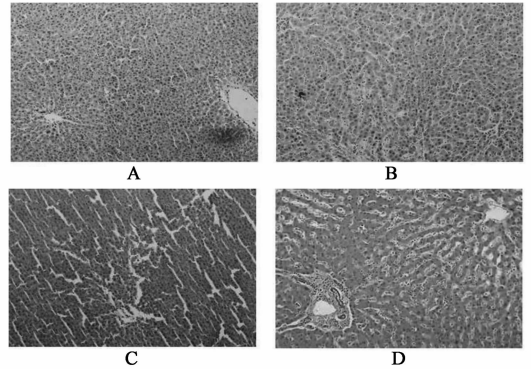
表 1 柴胡总皂苷单次 ig 36.075 g·kg⁻¹ 小鼠血清 P450, ALT, AST 活性的经时变化 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

时间/h	CYP450 / $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
0	3 146.5 ± 595.9	23.8 ± 4.0	128.4 ± 12.9
1	3 708.0 ± 370.0 ¹⁾	365.2 ± 60.6 ³⁾	410.9 ± 41.3 ³⁾
2	3 954.5 ± 526.9 ²⁾	687.5 ± 114.1 ³⁾	578.7 ± 60.1 ³⁾
4	4 436.0 ± 701.7 ³⁾	679.1 ± 112.7 ³⁾	580.9 ± 58.3 ³⁾
8	4 683.0 ± 413.1 ³⁾	402.1 ± 66.8 ³⁾	423.3 ± 42.5 ³⁾
12	4 460.5 ± 634.6 ³⁾	227.9 ± 37.8 ³⁾	300.9 ± 30.2 ³⁾
24	4 259.5 ± 475.7 ³⁾	120.2 ± 20.0 ³⁾	162.9 ± 16.4 ³⁾
72	3 887.0 ± 552.0 ²⁾	33.6 ± 5.6 ³⁾	131.2 ± 13.2

注:与 0 h 组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (下同)。

3.2.2 对小鼠肝组织形态的影响 光镜下观察,正常组肝小叶结构清晰完好,肝细胞未见明显变性、坏死,肝窦未见明显淤血扩张;给药 24 h 后,可见肝小叶结构尚正常,肝细胞水肿、变性,大部分细胞固缩

深染,出现气球样变,胞浆嗜酸性变与脂肪变,与正常对照组比较差异明显。典型病理改变见图 1。



A. 正常对照组; B. 柴胡总皂苷药后 2 h 组; C. 柴胡总皂苷药后 24 h 组; D. 柴胡总皂苷药后 72 h 组

图 1 柴胡总皂苷提取物对小鼠肝毒性时-毒关系肝组织形态的影响 (HE, ×400)

3.3 小鼠单次给药肝毒性量-毒关系研究

3.3.1 对小鼠血清 CYP450, ALT, AST 活性的影响

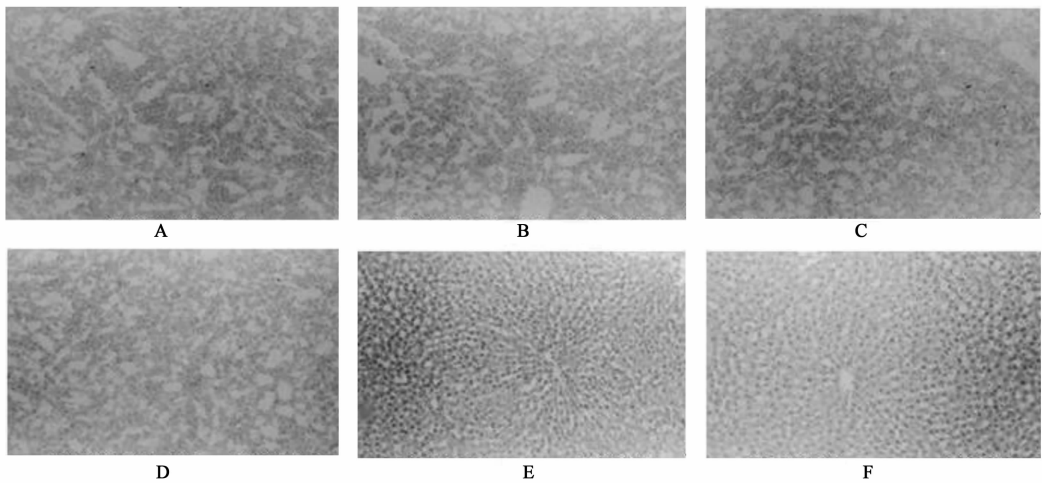
正常对照组小鼠血清 CYP450, ALT, AST 水平均在正常范围内;柴胡总皂苷提取物在 36.075, 21.650, 12.975, 7.925, 4.675 g·kg⁻¹ 剂量范围内,于药后 2 h 检测, CYP450, ALT, AST 活性逐渐升高,呈现明显的剂量效应关系,与正常对照组相比,5 个剂量组的小鼠血清 P450 值呈现不同程度显著性差异,前 3 个剂量组的小鼠血清 ALT, AST 值均呈现极显著性差异 ($P < 0.001$),提示柴胡总皂苷提取物造成的肝损伤与肝脏对药物的代谢能力有关(表 2)。

3.3.2 对小鼠肝组织形态的影响

光镜下观察,正常组肝小叶结构清晰完好,肝细胞未见明显变性、坏死,肝窦未见明显淤血扩张;柴胡总皂苷提取物各剂量组小鼠均有不同程度的肝细胞混浊肿胀、脂肪变性或气球样变,散在点状坏死,灶性坏死;其中,按柴胡总皂苷含量计算,柴胡总皂苷提取物在 12.975 ~ 36.075 g·kg⁻¹ 剂量内可对肝组织产生明显损伤。典型病理改变见图 2。

表 2 柴胡总皂苷不同剂量单次 ig 给药对小鼠血清 P450, ALT, AST 活性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 20$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	CYP450/ $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹
正常组	-	3 690.5 ± 979.0	32.8 ± 6.7	128.0 ± 12.7
柴胡总皂苷	36.075	4 910.0 ± 255.4 ²⁾	669.4 ± 107.3 ³⁾	541.9 ± 63.6 ³⁾
	21.650	4 751.5 ± 791.0 ¹⁾	401.6 ± 64.4 ³⁾	362.2 ± 47.9 ³⁾
	12.975	4 597.5 ± 630.7 ¹⁾	241.0 ± 38.6 ³⁾	266.4 ± 27.5 ³⁾
	7.925	4 445.0 ± 190.9 ¹⁾	38.0 ± 4.1	140.2 ± 14.5
	4.675	4 036.0 ± 516.3	37.7 ± 7.7	137.8 ± 13.7



A. 空白对照组;B. 柴胡总皂苷 $36.075 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;C. 柴胡总皂苷 $21.650 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;
D. 柴胡总皂苷 $12.975 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;E. 柴胡总皂苷 $7.925 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组;F. 柴胡总皂苷 $4.675 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组
图 2 柴胡总皂苷提取物不同剂量单次 ig 给药对小鼠肝毒性量-毒关系肝组织形态的影响 (HE, $\times 400$)

4 讨论

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense DC.* 和狭叶柴胡 *Bupleurum scozonerifolium Willd.* 的干燥根^[6],始载于《本经》,具有和解表里,疏肝,升阳的功效。目前,国内外学者用柴胡皂苷治疗肾病、肝纤维化、肿瘤等疾病取得了可喜的成就。周世文^[7]等发现柴胡总皂苷对 CCl_4 实验性肝损伤小鼠有保护和促进肝内脂质代谢的作用,使肝内过氧化脂质含量降低,ALT 和 TG 含量降低,而 GSH 含量升高;提示 SS 通过减少氧及其他自由基对肝脏损伤和提高细胞色素 P450 等其他毒物结合酶系统,加强肝脏对毒物代谢而发挥保肝作用。研究还发现 SS 可以抑制胆碱酯酶,发挥拟胆碱样作用,进而发挥“疏肝解郁”的功效。柴胡在我国作为药材已有 2 000 多年历史,在中医临床上得到广泛应用^[8-9],历代本草未将柴胡列为有毒之品。随着中药应用的深入和国际化,柴胡及其制剂的肝毒性相关报道越来越多。临床发现使用柴胡的患者常出现氨基转移酶异常、血胆红素异常、头晕目眩等毒副作用,亦有引起肝炎、药物性肝损害、黄疸等急性肝损害的报道,停药后患者肝功能可恢复正常。有文献提出长期大量使用柴胡有一定的肝脏毒性和致肺纤维化的毒副作用^[10]。日本学者研究发现小柴胡汤和龙胆泻肝丸可提高肝炎病人肝损伤的风险^[11-14]。我们课题组前期的研究成果表明柴胡肝毒性与柴胡总皂苷、挥发油密切相关^[15-17]。

对柴胡总皂苷致小鼠肝毒性时-毒关系研究显示:小鼠单次 ig 柴胡总皂苷提取物后 1 h 血清

CYP450,ALT,AST 水平开始升高,与 0 h 组比较均有极显著性差异,并分别于药后 8,2,2 h 达到峰值,之后逐渐恢复。对柴胡总皂苷致小鼠肝毒性量-毒关系研究显示:小鼠单次 ig 不同剂量的柴胡总皂苷提取物后 2 h 血清 CYP450,ALT,AST 水平均有不同程度升高,且呈现一定的剂量相关性。肝组织病理形态学检查显示给予不同剂量的柴胡总皂苷提取物后,肝细胞可出现不同程度的水肿、脂肪变性,其中高剂量组甚至出现片状坏死、小叶结构不清,偶见灶性坏死等病变。以上结果提示,柴胡总皂苷的肝毒作用机制可表现在影响肝脏对药物代谢能力方面。与细胞色素 P450 有关的药物毒性形成机制主要有 3 种:①由于过量未代谢药物的蓄积,导致细胞色素 P450 活性降低,毒性增加;常用量下细胞色素 P450 活性无明显降低。②细胞色素 P450 与药物作用后生成亲电子或氧自由基代谢产物,与细胞膜或其他细胞成分起化学反应而产生毒性。这一机制与本实验室在对柴胡总皂苷致大鼠肝毒性氧化损伤机制的研究得出的结果相符,即柴胡总皂苷致肝毒性损伤途径与引起肝细胞脂质过氧化作用增强有关,也与机体氧化应激后诱导脂质过氧化和组织内活性分子-SH 损耗而造成肝组织损伤有关。③由于细胞色素 P450 的代谢产物与 DNA 及各种蛋白分子结合,诱导自身抗体产生,引起免疫病理损伤所致^[18-19]。这一机制与我们的前期研究结果,即柴胡总皂苷可通过激活与炎症反应相关的细胞因子如 $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TGF-}\beta_1$, IL 6, IL 10 等引发免疫介导的肝毒性损伤相符。因此,从 CYP450 酶角度研究中药有利于从

分子水平探讨中药的作用机制或毒性机制,并有可能揭示中药之间或中药与西药产生相互作用的关系,防止临床配伍用药后的不良反应,从而提高临床应用中药的有效性与安全性,促进临床合理用药。

[参考文献]

[1] 史青,聂淑琴,黄璐琦.柴胡属植物化学成分及药理研究新进展[J].中国实验方剂学杂志,2002,8(5):53.

[2] 李琰.柴胡药理作用研究进展[J].河北医学,2010,16(5):633.

[3] 李芳,李建北,张东明.柴胡的药理研究进展[J].时珍国医国药,2004,15(2):120.

[4] 黄伟,孙蓉.柴胡总皂苷粗提物致大鼠肝毒性及氧化损伤机制相关性研究[J].中国中药杂志,2010,35(13):1745.

[5] 王荣梅,吕丽莉,黄伟,等.柴胡总皂苷的大鼠肝毒性机制与能量代谢异常的关系研究[J].中国中药杂志,2011,36(18):2557.

[6] 中国药典.一部[S].2010:263.

[7] 周世文,周宇,徐传福.中药抗肝细胞损伤有效成分研究进展[J].中国医学杂志,1995,30(2):67.

[8] 韦焕丽.柴胡的临床应用[J].陕西中医,2007,28(9):1233.

[9] 安玉明,接传胤,祝世伟.柴胡的研究进展[J].人参研究,2001,13(1):11.

[10] 黄欣.日本有关小柴胡汤引起间质性肺炎的研究近况[J].国外医学:中医中药分册,1999,21(5):20.

[11] Aiba T, Takahashi T, Suzuki K, et al. Liver injury induced by a Japanese herbal medicine, sairei-to (TJ-114, Bupleurum and Hoelen Combination, Chai-Ling-Tang) R1 [J]. Journal gastroenterol and hepatology,

2007,22(5):762.

[12] Itoh S, Marutani K, Nishijima T, et al. Liver injuries induced by herbal medicine, syo-saiko-to (xiao-chai-hu-tang) [J]. Dig Dis Sci,1995,40(8):1845.

[13] Hsu LM, Huang YS, Tsay SH, et al. Acute hepatitis induced by Chinese hepatoprotective herb, xiao-chai-hu-tang [J]. Journal of the Chinese Medical Association, 2006,69(2):86.

[14] Mantani, N. Incidence and clinical features of liver injury related to Kampo (Japanese herbal) medicine in 2,496 cases between 1979 and 1999: problems of the lymphocyte transformation test as a diagnostic method [J]. Phytomedicine,2002,9, 280.

[15] 吕丽莉,黄伟,于晓,等.不同柴胡组分对大鼠肝毒性与氧化损伤机制影响的研究[J].中国中药杂志,2009,34(8):1745.

[16] 黄伟,孙蓉,张作平.柴胡总皂苷粗提物多次给药对大鼠肝毒性的“量-时-毒”关系研究[J].中国中药杂志,2010,35(24):3344.

[17] 孙蓉,黄伟.柴胡总皂苷醇洗脱精制品对大鼠慢性肝毒性“量-毒”关系研究[J].中国中药杂志,2010,35(7):2338.

[18] Sarma G R, Immanuel C, Kailasam S, et al. Rifampin-induced release of hydrazine from isoniazid. A possible cause of hepatitis during treatment of tuberculosis with regimens containing isoniazid and rifampin [J]. Am Rev Respir Dis, 1986, 133(6):1072.

[19] Zhang R L, Wang Z Y, Li Y L, et al. Effect of rifampicin on pharmacokinetics of isoniazid and its metabolite acetylhydrazine in rat [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 1992, 13(6):494.

[责任编辑 聂淑琴]

《中国中药杂志》2013年征订启事

《中国中药杂志》系中国科协主管,中国药学会主办,中国中医科学院中药研究所承办的综合性中药学术期刊。创刊于1955年7月,是创刊最早、发行量最大的中药学术刊物。《中国中药杂志》全面反映我国中医药科研最高学术水平,主要报道该领域新成果、新技术、新方法与新思路,内容包括栽培、资源与鉴定、炮制、药剂、化学、药理、不良反应、临床等。设有专论、综述、研究论文、研究报告、临床、学术探讨、药事管理、经验交流、信息等栏目。主要读者对象为医药领域各级管理部门、研究所、大专院校、企业以及医院等从事医药科研、管理、生产、医院制剂及临床研究等方面的专业人员。

《中国中药杂志》现为半月刊,128页,2013年定价每期30元,全年24期定价为720元。国内刊号11-2272/R,国际刊号1101-5302。

本刊现已全面实现网络编辑办公,如欲投稿或联系本刊、获取本刊各种信息动态请登录中国中药杂志网站 www.cjmm.com.cn 或 www.中国中药杂志.com。

联系电话:稿件查询010-64045830转602;主任电话010-64058556;资源与栽培栏编辑:010-64048925;制剂栏编辑:010-64040392;化学栏编辑:010-64040113;药理栏编辑:010-84022522;临床栏编辑:010-64059766;电子杂志制作发行及网上维护:010-64030625。