

[制 剂]

蛇床子素纳米结构脂质载体的制备及其体内药动学行为

杨宁辉¹, 曹伶俐², 付国辉¹, 唐滋贵¹
(1. 河南医学高等专科学校, 河南 新郑 451191; 2. 黄河科技学院, 河南 郑州 450005)

摘要: **目的** 制备蛇床子素纳米结构脂质载体, 并考察其体内药动学行为。 **方法** 制备纳米结构脂质载体后, 测定其包封率、载药量、粒径、Zeta 电位、体外释药行为。然后, 大鼠分别灌胃给予蛇床子素和纳米结构脂质载体, 测定血药浓度, 计算主要药动学参数。 **结果** 纳米结构脂质载体粒径为 226.25 nm, Zeta 电位为 -15.17 mV, 包封率为 88.17%, 载药量为 5.06%, 24 h 内累积释放度为 77.12%。与蛇床子素组比较, 纳米结构脂质载体组 $T_{\max}$ 、 $T_{1/2}$ 、 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 、 $AUC_{0\sim\infty}$ 显著升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。 **结论** 纳米结构脂质载体可有效改善蛇床子素体内吸收, 提高其生物利用度。

关键词: 蛇床子素; 纳米结构脂质载体; 制备; 体内药动学行为
中图分类号: R944 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)06-1205-05
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.06.001

Preparation of osthole-loaded nanostructured lipid carriers and the *in vivo* pharmacokinetic behaviors

YANG Ning-hui¹, CAO Ling-li², FU Guo-hui¹, TANG Zi-gui¹
(1. Henan Medical College, Xinzheng 451191, China; 2. Huanghe Science and Technology College, Zhengzhou 450005, China)

ABSTRACT: **AIM** To prepare osthole-loaded nanostructured lipid carriers and to investigate the *in vivo* pharmacokinetic behaviors. **METHODS** The nanostructured lipid carriers were prepared, after which their encapsulation efficiency, drug loading, particle size, Zeta potential and *in vitro* drug release behaviors were determined. Subsequently, rats were given intragastric administration of osthole and nanostructured lipid carriers, respectively, followed by the determination of plasma concentration and calculation of main pharmacokinetic parameters. **RESULTS** The nanostructured lipid carriers demonstrated the particle size, Zeta potential, encapsulation efficiency, drug loading and accumulative release rate within 24 h of 226.25 nm, -15.17 mV, 88.17%, 5.06% and 77.12%, respectively. Significantly increased $T_{\max}$, $T_{1/2}$, $C_{\max}$, $AUC_{0\sim t}$ and $AUC_{0\sim\infty}$ were observed in nanostructured lipid carriers group as compared with those in osthole group ($P<0.05$, $P<0.01$). **CONCLUSION** Nanostructured lipid carriers can effectively improve osthole *in vivo* absorption and enhance its bioavailability. **KEY WORDS:** osthole; nanostructured lipid carriers; preparation; *in vivo* pharmacokinetic behaviors

蛇床子为伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri* (L.) Cusson 的成熟果实, 其性味辛、苦, 温, 有小毒, 主归肾经, 外用燥湿杀虫止痒, 内服温肾壮阳, 祛寒燥湿。蛇床子素是蛇床子主要活性成分, 具有抗病原微生物、抗炎、镇痛、抗变态反应活性, 另外还具有抗心律失常、降低血压、降血脂、抗骨质疏松、抗肿瘤作用^[1-5], 但其水溶性很差,

生物利用度不高^[4]。
为了更好地发挥蛇床子的临床疗效, 需要开发新型蛇床子素中药制剂^[5]。纳米结构脂质载体是采用纳米技术制备的可负载中药活性成分的一种新剂型, 具有缓释性和靶向性^[6], 可提高固体脂质纳米粒载药量和包封率, 有助于延缓药物泄露等, 而且所用载体在体内可生物降解, 无毒副作用。本

实验首次制备蛇床子素纳米结构脂质载体，考察其基本理化性质，并研究大鼠体内药动学行为，为进一步开发高效低毒、生物利用度高的相关新制剂提供参考^[7-8]，也为其他难溶性中药活性成分制剂研发提供新策略。

1 材料

1.1 仪器 Essentia LC-16 型高效液相色谱仪（日本岛津公司）；JY92-II 型探头超声仪（上海净信实业发展有限公司）；85-2 型磁力搅拌器（巩义市予华仪器有限责任公司）；FA1004N 型电子天平（上海精密仪器仪表有限公司）；RE-5205 型旋转蒸发器（上海隆拓仪器有限公司）；DZF-6050 型真空干燥箱（上海跃进医疗器械厂）；DW-45L80 型超低温冰箱（杭州硕联仪器有限公司）；Nano ZS90 型纳米粒度仪（英国 Malvern 公司）；XH-B 型漩涡混合器（无锡沃信仪器有限公司）；MD200-2 型氮气吹扫仪（杭州奥威仪器有限公司）；S-108 型超纯水仪（美国 Millipore 公司）。

1.2 试药 蛇床子素原料药（批号 SL20160814GC，陕西森郎生物化工有限责任公司）；蛇床子素对照品（CAS 号 484-12-8，华夏标准物质中心，含有量 >98%）；丹皮酚对照品（批号 110708-201407，中国食品药品检定研究院，含有量 99.2%）；单硬脂酸甘油酯（西陇化学试剂有限公司）；Miglyol® 812（批号 20161115S，上海特伯化学科技有限公司）；泊洛沙姆 188（F68，批号 P151125，艾美捷科技有限公司）；大豆卵磷脂（PC-98T，辅必成上海医药科技有限公司）；超滤离心管（截留相对分子量 10 000，美国 Millipore 公司）。

1.3 动物 SD 大鼠，雌雄兼有，体质量约 300 g，购自河南省实验动物中心，动物生产许可证号 SCXK（豫）2016-0002。

2 方法与结果

2.1 纳米结构脂质载体制备 称取单硬脂酸甘油酯 320 mg、Miglyol® 812 80 mg，置于圆底烧瓶中水浴加热熔融，继续加入 25 mg 蛇床子素混匀，作为油相；称取 F68 0.33 g、大豆卵磷脂 0.66 g，加入 100 mL 蒸馏水，超声溶解后取 20 mL，水浴加热至相同温度，作为水相。在 1 200 r/min 搅拌速度下用注射器将水相缓慢加到油相中，继续搅拌 1 h，得到初乳，超声 10 min（600 W，间隔 3 s）后置于-8℃冰箱中 15 min 进行固化，0.22 μm 微孔滤膜过滤，即得，其混悬液中蛇床子素含量为 1.64 mg/mL。再同法制备空白纳米结构脂质载体。

2.2 蛇床子素含量测定^[7-8]

2.2.1 色谱条件 Waters-C₁₈ 色谱柱（150 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相乙腈-水（55：45）；体积流量 1.0 mL/min；柱温 30℃；检测波长 321 nm；进样量 20 μL。

2.2.2 供试品溶液制备 精密量取纳米结构脂质载体混悬液 1.0 mL，置于 10 mL 量瓶中，加入 8 mL 乙腈超声 15 min，静置 30 min 后流动相定容，摇匀，12 000 r/min 离心 10 min，精密量取上清液 1.0 mL 置于 10 mL 量瓶中，流动相定容，摇匀，即得。

2.2.3 线性关系考察 精密称取蛇床子素对照品 10.0 mg，避光下置于 10 mL 量瓶中，乙腈超声溶解后定容，得到 1.0 mg/mL 贮备液，精密量取 0.4 mL，乙腈定容至 10 mL，得到 40.0 μg/mL 对照品溶液，同法稀释成 20.0、10.0、1.0、0.4、0.04 μg/mL，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以峰面积（Y）对溶液质量浓度（X）进行回归，得方程为 $Y=1.302\ 6X-0.010\ 1(r=0.999\ 9)$ ，在 0.04~40.0 μg/mL 范围内呈良好的线性关系。

2.2.4 方法学考察 取低、中、高质量浓度（0.04、20.0、40.0 μg/mL）对照品溶液，同 1 d 内在“2.2.1”项色谱条件下进样测定 6 次，测得峰面积 RSD 分别为 0.87%、0.29%、0.11%，表明该方法日内精密度良好。取供试品溶液，于 0、1、2、4、5 d 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定，测得峰面积 RSD 为 0.68%，表明溶液在 5 d 内稳定性良好。精密吸取 1.0 mg/mL 对照品溶液 75、150、225 μL，补加空白纳米结构脂质载体 75、150、225 μL，平行 3 份，置于 10 mL 量瓶中，加入 8 mL 乙腈超声 15 min，静置 30 min 后流动相定容，摇匀，12 000 r/min 离心 10 min，测得平均加样回收率为 99.08%，RSD 小于 1.79%。

2.3 纳米结构脂质载体基本性质考察

2.3.1 包封率、载药量 采用超滤离心法。精密量取 1.0 mL 混悬液，置于超滤离心管内管中，高速离心 30 min（12 000 r/min），取外管超滤液，乙腈定容至 1.0 mL，HPLC 法测定游离蛇床子素含量（W_{游离}）；再精密量取 1.0 mL 混悬液，加入 2.0 mL 乙腈超声 5 min，室温下放置 30 min 流动相定容至 5.0 mL，0.45 μm 微孔滤膜过滤，在“2.2.1”项色谱条件下测定蛇床子素总含量（W_总），计算公式分别为包封率= $[(W_{总}-W_{游离})/W_{总}]\times100\%$ 、载药量= $[(W_{总}-W_{游离})/(W_{脂质总量}+$

$W_{\text{总}} - W_{\text{游离}} \times 100\%$ ($W_{\text{脂质总量}}$ 为固态、液态脂质总含有量)。结果, 3 批纳米结构脂质载体的平均包封率为 88.17%, 载药量为 5.06%。

2.3.2 粒径、Zeta 电位 取纳米结构脂质载体 1.0 mL, 加入 2.0 mL 蒸馏水稀释, 测定其粒径、Zeta 电位, 结果见图 1~2。由图可知, 粒径介于 100~500 nm 之间, 平均为 226.25 nm, PDI 为 0.204, Zeta 电位为-15.17 mV。

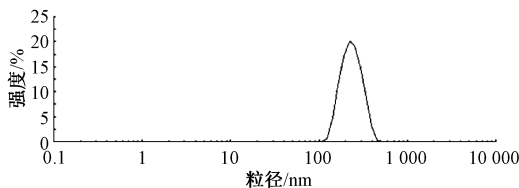


图 1 纳米结构脂质载体粒径分布

Fig. 1 Size distribution of nanostructured lipid carriers

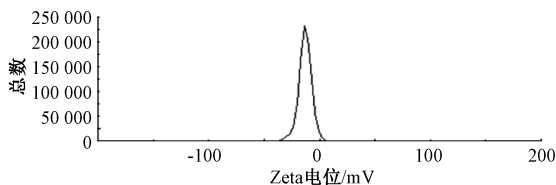


图 2 纳米结构脂质载体的 Zeta 电位

Fig. 2 Zeta potential of nanostructured lipid carriers

2.3.3 体外释药行为 取 1.0 mg/mL 蛇床子素、纳米结构脂质载体 (以蛇床子素计含有量为 2.0 mg) 混悬液, 分别加入蒸馏水配制成 2 mL, 置于透析袋中 (相对分子质量 8 000~14 000), 放入 500 mL 0.5% SDS 溶液中, 于 37 ℃、100 r/min 恒温振荡器中实验, 在不同时间点各取样 2 mL, 保持溶出介质体积不变, 测定蛇床子素含有量, 计算累积释放率, 绘制释放曲线, 结果见图 3。由图可知, 纳米结构脂质载体具有明显缓释特征, 24 h 内累积释放度为 77.12%, 远高于蛇床子素。

2.4 体内药动学行为

2.4.1 对照品、内标溶液制备 取“2.2.3”项下贮备液, 稀释成 10.0、25.0、50.0、100.0、200.0、400.0 ng/mL 对照品溶液。精密称取丹皮酚 10.0 mg, 加入约 9.0 mL 乙腈超声, 静置 30 min 后定容, 即得 10.0 μg/mL 内标溶液, 精密量取 1.0 mL 于 10.0 mL 量瓶中, 乙腈稀释至 1.0 μg/mL, 置于冰箱中保存。

2.4.2 血浆样品处理^[8] 将血浆样品于室温下避光放置一段时间解冻, 精密吸取 200 μL 于 5 mL 离

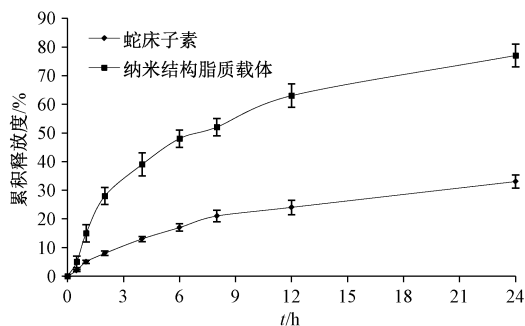


图 3 样品体外释放曲线

Fig. 3 *In vitro* release curves for samples

心管中, 依次加入内标溶液 50 μL、乙腈 3.5 mL, 涡旋混匀, 沉淀蛋白, 6 000 r/min、-5 ℃ 下高速离心 8 min, 转移上层有机相至离心管中, 调整氮气体积流量, 45 ℃ 氮气缓慢吹去有机溶剂, 残留物用 200 μL 流动相复溶, 4 500 r/min 下离心 5 min 后进样 20 μL 测定。

2.4.3 线性关系考察 取“2.4.1”项下不同质量浓度对照品溶液各 200 μL, 45 ℃ 氮气缓慢吹干, 依次加入空白大鼠血浆 200 μL、内标溶液 50 μL, 按“2.4.2”项下方法处理, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。以蛇床子素、内标峰面积的比值为横坐标 (X), 溶液质量浓度为纵坐标 (Y) 进行回归, 得方程为 $Y = 193.57X + 2.86$ ($R^2 = 0.9908$), 在 10.0~400.0 ng/mL 范围内线性关系良好。

2.4.4 方法学考察 取低、中、高 (10.0、200.0、400.0 ng/mL) 质量浓度对照品溶液, 按“2.4.2”项下方法处理, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 测得平均加样回收率分别为 92.18%、93.66%、90.99%, RSD 小于 6.83%。取 3 种质量浓度血浆样品, 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 每天 1 次, 连续 5 d, 测得日间精密度 RSD 分别为 9.15%、6.83%、7.44%; 同一份样品于同 1 d 内连续进样测定 5 次, 测得得日内精密度 RSD 分别为 5.08%、3.71%、4.63%, 表明该方法精密度良好。血浆样品室温下于 0、4、8、12、24、48 h 在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 测得峰面积 RSD 为 7.28%, 表明样品在室温下 48 h 内稳定性良好。

2.4.5 灌胃液制备 取蛇床子素混悬液 (5.0 mg/mL), 蒸馏水配制成 3 mL, 每只大鼠灌胃给药 15 mg/kg; 取纳米结构脂质载体混悬液, 加入 5% 海藻糖作为冻干保护剂, 置于-70 ℃ 超低温冰箱中 24 h, 将预冻样品迅速置于真空冻干机中

36 h, 即得冻干粉末, 其中蛇床子素含有量为 3.08%。取冻干粉末 0.487 g, 加入 3 mL 蒸馏水振荡, 即得, 灌胃剂量同原料药。

2.4.6 行为考察 12 只大鼠随机分为蛇床子素组和纳米结构脂质载体组, 先于实验室环境中空腹适应 24 h, 再于预定时间点眼眶取血各约 0.3 mL, 玻璃毛细管引流至涂有肝素的离心管中, 高速离心 5 min (2 500 r/min), 血浆按“2.4.2”项下方法处理后在“2.2.1”项色谱条件下进样测定, 计算血药浓度, $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 取实测值, 梯形法计算时间-曲线下面积 (AUC), 结果见图 4、表 1。由表可知, 纳米结构脂质载体组 $C_{\max}$ 、 $AUC_{0\sim t}$ 显著高于蛇床子素组 ($P<0.05$, $P<0.01$), 而且 $T_{\max}$ 显著延后 ($P<0.05$), $T_{1/2}$ 显著延长 ($P<0.01$), 相对生物利用度提高了 3.31 倍。

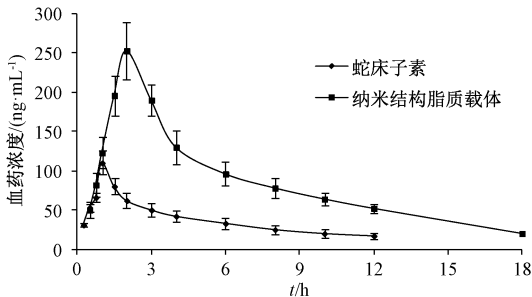


图 4 样品血药浓度-时间曲线

Fig. 4 Plasma concentration-time curves for samples

表 1 主要药动力学参数 ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

Tab. 1 Main pharmacokinetic parameters ($\bar{x}\pm s$, $n=6$)

参数	单位	蛇床子素组	纳米结构脂质载体组
$T_{\max}$	h	1.12±0.25	2.64±0.51 *
$T_{1/2}$	h	2.67±0.84	5.92±1.27 **
$C_{\max}$	ng·mL ⁻¹	113.86±19.75	253.36±31.47 **
$AUC_{0\sim t}$	ng·mL ⁻¹ ·h	451.25±66.43	1493.12±203.57 **
$AUC_{0\sim \infty}$	ng·mL ⁻¹ ·h	511.53±72.62	1616.55±237.39 **

注:与蛇床子素组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$

3 讨论

本实验采用固态脂质单硬脂酸甘油酯和液态脂质作为载体, 制备了蛇床子素纳米结构脂质载体, 包封率达 88.17%, 而陈娇婷等^[9]对蛇床子素固体脂质纳米粒制备工艺进行研究, 发现其包封率仅为 59.78%, 这一方面可能是蛇床子素在液态脂质 Miglyol® 812 中的溶解度较高, 有助于促进药物包裹进入纳米结构脂质载体中; 另一方面液态脂质的加入增加了纳米载体的晶体混乱程度, 有利于提高包封率及载药量^[10-15]。

药动力学研究结果显示, 蛇床子素纳米结构脂质

载体的吸收速率与蛇床子素原料药明显不同, 其原因可能是蛇床子素混悬液进入胃肠道后被迅速吸收入体循环, 达峰时间较快; 纳米结构脂质载体粒径较小, 口服进入胃肠道后被吸附在胃肠道壁上, 甚至进入绒毛间隙, 增加在胃肠道黏膜上的滞留时间^[10]而导致 $T_{\max}$ 延后。文献 [11-14] 报道, 纳米制剂可经消化道上皮细胞直接进入血液循环, 也可经上皮细胞或派伊尔结进入淋巴循环, 并以淋巴循环为主^[10], 其生物利用度的提高可能与纳米结构脂质载体改变了蛇床子素吸收途径有关, 可有助于避免肝脏首过效应^[16], 提高药物吸收程度。综上所述, 纳米结构脂质载体可促进蛇床子素顺利吸收, 有助于其药理活性充分发挥^[17-18], 也为进一步研发相关制剂提供参依据。

参考文献:

[1] 连其深. 蛇床子的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2003, 26(2): 141-144.

[2] 熊 健, 钟振东, 傅 荣, 等. 蛇床子素对小鼠湿疹肥大细胞及其 STAT5 基因和蛋白表达的影响[J]. 医药导报, 2015, 34(12): 1584-1587.

[3] You L S, Feng S, An R, et al. Osthole: a promising lead compound for drug discovery from a traditional Chinese medicine (TCM) [J]. *Nat Prod Commun*, 2009, 4(2): 297-302.

[4] Yun F, Kang A, Shan J, et al. A rapid and sensitive LC-MS/MS method for the determination of osthole in rat plasma: application to pharmacokinetic study [J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, 27(5): 676-680.

[5] 杨宁辉, 付金芳, 曹伶俐. 蛇床子素渗透泵控释片制备工艺的优化及其体外释药行为[J]. 中成药, 2018, 40(9): 1954-1958.

[6] Zhuang C Y, Li N, Wang M, et al. Preparation and characterization of vinpocetine loaded nanostructured lipid carriers (NLC) for improved oral bioavailability [J]. *Int J Pharm*, 2010, 394(1-2): 179-185.

[7] 胡晓波, 刘 扬, 贝永燕, 等. 蛇床子素-pH 敏感性纳米粒的制备及其在大鼠体内的药代动力学[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(5): 490-497.

[8] Shi J, Fu Q, Chen W, et al. Comparative study of pharmacokinetics and tissue distribution of osthole in rats after oral administration of pure osthole and *Libanotis buchtormensis* supercritical extract [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 145(1): 25-31.

[9] 陈娇婷, 王妙飞, 黄 浩, 等. 蛇床子素固体脂质纳米粒制剂的制备[J]. 医药导报, 2015, 34(7): 952-954.

[10] 刘建清, 张 晶, 赵佳丽, 等. 纳米结构脂质载体促进难溶性药物口服吸收机制的研究进展[J]. 药学实践杂志, 2014, 32(4): 254-256, 277.

[11] 康玉霞, 雷 丸, 王 济, 等. 姜黄素纳米脂质载体的制备、优化及体外评价 [J]. 中成药, 2016, 38(5):

1011-1017.

[12] 王耿焕, 沈和平, 金成胜, 等. 鬼臼毒素纳米靶向制剂的制备与理化性质评价[J]. 医药导报, 2018, 37(10): 1237-1240.

[13] 王宏媛, 刘 强, 张云杰, 等. 尼莫地平纳米结构脂质载体的制备及大鼠体内药动学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(16): 178-182.

[14] 杨金枝, 孙文霞, 王姣姣, 等. 白杨素固体脂质纳米粒的制备及其药动学行为[J]. 中成药, 2018, 40(1): 76-80.

[15] 徐 凯, 魏永鸽. 高乌甲素磷脂复合物纳米粒的制备、表征及药动学研究[J]. 天然产物研究与开发, 2018, 30(5): 870-874.

[16] 万 坤, 孙立力, 胡雪原, 等. 姜黄素纳米结构脂质载体的药动学[J]. 中成药, 2014, 36(12): 2503-2507.

[17] 王 倩, 郑海雅, 周 颖, 等. 蛇床子素联合肿瘤坏死因子诱导凋亡配体对乳腺癌干细胞的杀伤效应[J]. 中国现代应用药学, 2017, 34(2): 225-231.

[18] 耿雯倩, 俞 媛, 钟延强. 治疗神经退行性疾病的纳米药物递释系统研究进展[J]. 医药导报, 2016, 35(1): 66-70.

补骨脂二氢黄酮甲醚在大鼠体内的组织分布

郭晓伟¹, 钱 璐^{2,3}, 郭夫江³, 谢 凡², 李医明³, 王 瑞³, 李文艳^{2*}
(1. 上海中医药大学附属曙光医院心血管内科, 上海 200120; 2. 上海市浦东新区公利医院药剂科, 上海 200135; 3. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 研究补骨脂二氢黄酮甲醚在大鼠体内的组织分布。方法 通过超高效液相色谱-串联质谱 (UPLC-MS/MS) 法, 分析采用 Waters ACQUITY UPLC HSS T3 色谱柱 (2.1 mm×100 mm, 1.8 μm); 流动相 0.05% 甲酸-乙腈, 梯度洗脱; 体积流量 0.3 mL/min; 柱温 30 ℃; ESI 离子源; 正离子模式。大鼠灌胃给予补骨脂二氢黄酮甲醚 (70 mg/kg) 后, 于不同时间点 (0.083、0.25、0.5、1、4 h) 测定其在心、肝、脾、肺、肾、脑、胃、小肠中的组织浓度。**结果** 各组织中均检测到补骨脂二氢黄酮甲醚, 其组织浓度依次为胃>小肠>肝>肺>肾>脾>心>脑, 除胃、小肠 (0.25 h) 外其他组织在 0.5 h 达到最高浓度。**结论** 该方法简便、稳定、可靠, 可用于补骨脂二氢黄酮甲醚的体内分析。

关键词: 补骨脂二氢黄酮甲醚; 组织分布; UPLC-MS/MS

中图分类号: R969.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2019)06-1209-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2019.06.002

In vivo tissue distribution of bavachinin in rats

GUO Xiao-wei¹, QIAN Jun^{2,3}, GUO Fu-jiang³, XIE Fan², LI Yi-ming³, WANG Rui³, LI Wen-yan^{2*}
(1. Department of Cardiovascular, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200120, China; 2. Department of Pharmacy, Shanghai Pudong New Area Gongli Hospital, Shanghai 200135, China; 3. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: **AIM** To study the *in vivo* tissue distribution of bavachinin in rats. **METHODS** Using an ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method, the analysis was per-

收稿日期: 2019-02-28
基金项目: 上海市科委科技创新行动计划 (16401902000); 上海市临床药学重点专科建设项目 (区属) 经费资助 (2018)
作者简介: 郭晓伟 (1984—), 女, 从事中药活性成分及心血管病防治研究。Tel: (021) 20256537, E-mail: guoxiaoweibaoming@126.com
*** 通信作者:** 李文艳 (1971—), 女, 硕士, 主任药师, 硕士生导师, 从事中药新药和临床药学研究。Tel: (021) 58858730-5160, E-mail: liwenyan_linda@163.com
网络出版日期: 2019-03-06
网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.r.20190305.1000.002.html>