

原藜芦碱 A 对大鼠心血管系统和呼吸系统的影响

赵瑜^a, 姜华^a, 奚桂林^a, 李慧梁^b, 袁伯俊^a, 陆国才^a, 张卫东^b (第二军医大学, ^a新药评价中心, ^b药学院天然药化教研室; 上海 200433)

[摘要] 目的 观察藜芦主要成分原藜芦碱 A 对大鼠的心血管和呼吸系统的影响。方法 实验分低、中、高和空白对照组共 4 组, 每组 10 只, 雌雄各半, 给药组分别单次 ig 原藜芦碱 A 0.25, 0.50 和 1.00 mg/kg 麻醉后行颈动脉插管术, 观察原藜芦碱 A 对大鼠血压、ECG、呼吸频率及节律的影响。结果 原藜芦碱 A 给药后可降低大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压, 减慢心率, 延长 QTc 间期; 可使大鼠呼吸频率减慢, 呼吸幅度加大。上述变化均存在量效关系, 给药 150 min 内均可逐渐恢复。结论 原藜芦碱 A 对心血管和呼吸系统有一定的影响, 能降低血压、减慢心率、延长 QTc 间期, 能使呼吸频率减慢、呼吸幅度加大。

[关键词] 原藜芦碱 A; 大鼠; 心血管系统; 呼吸系统

[中图分类号] R969.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2010)05-0348-04

Effects of Protoveratrine A on cardiovascular and respiratory system in rats

ZHAO Yu¹, JIANG Hua¹, XI Guilin¹, LI Huiliang², YUAN Borjun¹, LU Guocai¹, ZHANG Weidong² (1 Center of New Drug Evaluation, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2 Department of Natural Medicinal Chemistry, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of Protoveratrine A (PA) on cardiovascular and respiratory system in rats. **Methods** The experimental rats ($n = 40, m : f = 1 : 1$) were equally randomized into 4 groups: blank control group and groups of low dose (ig, 0.25 mg/kg, single dose of PA), medium dose (ig 0.50 mg/kg, single dose of PA) and high dose (ig 1.00 mg/kg, single dose of PA). Carotid artery cannulation was established following anaesthesia in the rats and the effects of PA on the blood pressure, ECG, respiratory rate and width of rats were measured. **Results** The systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean arterial pressure, heart rate and respiratory rate of rats were decreased, the corrected QT (QTc) interval was prolonged and the respiratory width was increased in rats. The dose-effect relationships were observed for all the changes. However, these parameters returned to normal within 150 min. **Conclusion** PA has some effects on cardiovascular and respiratory systems in rats in reducing the blood pressure and heart rate, prolonging the QTc interval, decreasing the respiratory rate and increasing the respiratory width.

[Key words] Protoveratrine A; rats; cardiovascular system; respiratory system

藜芦通称黑藜芦,《神农本草经》始载其味苦,性辛、寒、有毒。藜芦作为有毒中药,有吐风痰,杀虫毒之功效,能治疗中风痰壅、喉痹不通、癫痫等^[1]。藜芦全株有毒,根和根茎的毒性最强,其毒素主要为其所含的生物碱类,总称为藜芦总碱^[2]。现从国产藜芦属植物中已发现 100 余种甾体生物碱,其中以原藜芦碱毒性最强^[3]。本研究选用原藜芦碱 A (protoveratrine A, PA) 为研究对象,观察 PA 对大鼠心血管系统和呼吸系统的影响,探讨其作用规律。

1 材料与方 法

1.1 动物 Wistar 大鼠, 10~12 周, 体重 250~300 g

[基金项目] 国家科技部“重大新药创制”科技重大专项 (No. 2008ZXJ09014-005)。

[作者简介] 赵瑜 (1982-), 女, 药师, 硕士研究生。Tel (021) 81871035 E-mail yuer284@hotmail.com。

[通讯作者] 陆国才。Tel (021) 81871032 E-mail newdrug@smmu.edu.cn
张卫东。Tel (021) 81871244 E-mail wdzhang@hotmail.com。

由上海复旦大学医学院实验动物部提供, 实验动物质量合格证号: SCXK(沪)2006-0026。自由饮食、饮水, 在室温 20~26℃, 相对湿度 40~70% 的条件下饲养。

1.2 药物 原藜芦碱 A (PA), 由本校药学院天然药化教研室提供, 纯度 > 98%, 批号 070228。乙醇增溶 (10 mg PA 用 2 ml 乙醇溶解) 后用 0.5% CMC-Na 配至所需浓度 (现配现用)。

1.3 仪器与试剂 BL-420 生物机能实验系统, 成都泰盟科技有限公司; CMC-Na 哈药集团三精制药有限公司, 实验前用蒸馏水配成 0.5% 混悬液, 置 4℃ 冰箱保存备用; 戊巴比妥钠, 由国药集团化学试剂有限公司提供, 批号 20060401, 用生理盐水配至 0.3% 浓度, 置 4℃ 冰箱保存备用; 肝素, 由国药集团化学试剂有限公司提供, 批号 20070131, 用生理盐水配至 0.05% 浓度; 无水乙醇, 由国药集团化学试剂有限公司提供, 批号 061226。

1.4 实验方法

1.4.1 动物分组与给药 大鼠雌雄分别按体重随机分为 4 组, 每组各 10 只, 雌、雄各半, 组别为 PA 高剂量组、中剂量组、低剂量组和空白对照组。根据预试结果, 设定低、中、高剂量组的给药剂量分别为 0.25、0.50 和 1.00 mg/kg 大鼠, ig PA 的 LD_{50} 为 5.0 mg/kg 因此低、中、高剂量分别相当于 1/20、1/10、1/5 LD_{50} 。空白对照组给予溶媒 0.5% CMC-Na, 各组给药方式为 ig , 给药体积均为 5 ml/kg。

实验时将动物以 0.3% 戊巴比妥钠 10 ml/kg 腹腔注射麻醉, 仰位固定手术, 行气管插管, 暴露一侧颈动脉, 行颈动脉插管连接于压力传感器上。张力换能传感器连于大鼠胸廓记录呼吸频率及呼吸幅度; 四肢连接心电图导联, 以上信号通过 BL-420 生物机能实验系统同步记录。术毕稳定血压与呼吸指标后测给药前数据, 然后 ig 给药。

1.4.2 观察指标及时间 观察记录给药前、给药后 10、20、30、60、90、120、150 及 180 min 大鼠收缩压、舒张压及平均动脉压、心率、ECG 之 P 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期、QT 间期、ST 段、呼吸频率、深度及节律等。Q-T 间期延长时进行校正, 校正公式为: $QTc = (Q-T \text{ 间期}) \times (RR \text{ 间期})^{1/2}$ 。

1.5 统计方法 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS11.5 统计软件处理分析数据, 自身对照采用配对 t 检验, 各试验组与对照组间采用 ANOVA 的 Dunnett t 检验。

2 结果

2.1 PA 对大鼠心血管系统的影响 与空白对照组或给药前比较, 给药后高、中剂量组大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压均显著降低, 其中中剂量组给药后 30~60 min 降压明显, 高剂量组给药后 20~90 min 降压明显, 120 min 后逐渐恢复。低剂量组未见对血压有明显影响。

与空白对照组或给药前比较, 给药后高、中剂量组大鼠心率减慢, 其中中剂量组给药后 30~90 min 心率减慢明显, 高剂量组给药后 20~120 min 心率减慢明显, 150 min 后逐渐恢复。低剂量组未见对心率有明显影响。

与空白对照组或给药前比较, 给药后高、中剂量组大鼠 QTc 间期延长, 其中中剂量组给药后 30~90 min QTc 间期延长明显, 高剂量组给药后 20~120 min QTc 间期延长明显, 150 min 后逐渐恢复。低剂量组未见对 QTc 间期有明显影响。

各剂量组对 ECG 之 P 波电压、T 波电压、QRS 时间、PR 间期及 ST 段无明显影响。

结果表明, PA 可使大鼠收缩压、舒张压、平均动

脉压呈剂量相关性下降。可使大鼠心率减慢, QTc 间期延长, 且存在量效关系。

PA 对犬收缩压、舒张压、平均动脉压、心率和 QTc 间期的影响结果见表 1。

2.2 PA 对大鼠呼吸系统的影响 与空白对照组或给药前比较, 给药后高、中剂量组大鼠呼吸频率明显减慢、呼吸幅度明显加大, 其中中剂量组给药后 30~60 min 呼吸频率明显减慢、呼吸幅度明显加大, 高剂量组给药后 20~90 min 呼吸频率明显减慢、呼吸幅度明显加大, 120 min 后逐渐恢复。低剂量组未见对呼吸频率和呼吸幅度有明显影响。结果表明, PA 可使大鼠呼吸频率明显减慢、呼吸幅度明显加大, 且存在量效关系。

PA 对大鼠呼吸频率和呼吸幅度的影响结果见表 2。

3 讨论

有毒中药是一类既有药理治疗疾病作用^[4,5], 又有毒副作用, 可致毒性损害或引起中毒甚至死亡的中药^[6-8]。本研究证实原藜芦碱 A 对心血管和呼吸系统有一定的影响, 能降低血压、减慢心率、延长 QTc 间期, 可使呼吸频率减慢、呼吸幅度加大。

在另一研究中笔者发现微量原藜芦碱 A 侧脑室注射能引起动物血压迅即下降, 提示 PA 有中枢降压作用; 同时发现侧脑室给药后的降压最低点延后于静脉给药后的降压最低点, 可推测 PA 具有外周降压作用。PA 的中枢和外周降压机制还有待进一步深入研究(结果待发表)。

文献报道的各种藜芦对心血管和呼吸系统的影响与本研究基本一致^[5,9,10], PA 是藜芦中含量最高的成分^[11], 因此可推测 PA 为藜芦植物的主要起作用成分。

药物如能使 ECG 之 QTc 间期延长, 则潜在危险性大, 因为 QTc 间期延长可进一步引起尖端扭转型室性心动过速 (Torsade de Points, TdP) 或其它类型的室性心律失常, 严重者可诱发室颤甚至猝死。因此对有可能诱发 QTc 间期延长的药物, 临床上一定要合理用药, 尽量做到个体化给药或进行血药浓度监测, 并定期监测心电图, 以防此类药物蓄积或单次剂量过高诱发 QTc 间期延长而引起一系列严重的不良反应^[12,13]。

研究结果提示, PA 对心血管系统或呼吸系统有一定的影响, 但这些作用在实验剂量下均是可逆的。因此, PA 或藜芦临床使用时应注意加强对血压和 ECG 的监测, 慎用于低血压、心率缓慢及呼吸抑制患者, 如与可能引起 QTc 间期延长的其它药物同时服用则更要慎重。

表 1 PA 对大鼠心血管系统指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

指标	给药前	药后 (min)					
		10	20	30	60	90	120
收缩压 (kPa)							
空白对照	18.57 ± 1.47	18.55 ± 1.00	18.14 ± 1.09	18.01 ± 1.03	18.03 ± 1.40	18.31 ± 1.46	18.07 ± 1.52
低剂量组	18.83 ± 1.07	18.51 ± 1.34	18.45 ± 0.97	18.27 ± 0.89	18.02 ± 0.91	18.08 ± 1.03	18.10 ± 1.09
中剂量组	18.31 ± 1.26	18.11 ± 1.37	18.01 ± 1.28	16.93 ± 1.12 ¹⁾³⁾	16.25 ± 1.09 ²⁾⁴⁾	17.35 ± 1.15	17.34 ± 1.07
高剂量组	18.62 ± 1.23	18.04 ± 1.46	17.11 ± 1.08 ¹⁾³⁾	16.95 ± 1.17 ¹⁾³⁾	15.85 ± 1.20 ²⁾³⁾	17.02 ± 1.27 ¹⁾⁴⁾	17.53 ± 1.0
舒张压 (kPa)							
空白对照	14.60 ± 1.05	14.60 ± 0.99	14.50 ± 0.94	14.27 ± 0.78	14.37 ± 0.98	14.59 ± 1.12	14.44 ± 1.17
低剂量组	15.03 ± 0.86	14.75 ± 1.12	14.75 ± 0.77	14.59 ± 0.72	14.40 ± 0.72	14.42 ± 0.81	14.48 ± 0.86
中剂量组	14.66 ± 0.96	14.51 ± 0.94	14.31 ± 0.94	13.46 ± 0.78 ¹⁾⁴⁾	12.89 ± 0.83 ²⁾⁴⁾	13.88 ± 0.91	13.95 ± 0.87
高剂量组	14.89 ± 0.98	14.31 ± 0.94	13.55 ± 0.96 ¹⁾⁴⁾	13.42 ± 0.97 ¹⁾⁴⁾	12.82 ± 1.20 ²⁾⁴⁾	13.3 ± 1.04 ¹⁾⁴⁾	14.04 ± 1.06
平均动脉压 (kPa)							
空白对照	15.92 ± 1.19	15.91 ± 0.93	15.68 ± 0.99	15.52 ± 0.86	15.59 ± 1.11	15.83 ± 1.23	15.65 ± 1.28
低剂量组	16.29 ± 0.93	16.00 ± 1.19	15.98 ± 0.83	15.81 ± 0.77	15.61 ± 0.79	15.64 ± 0.88	15.68 ± 0.93
中剂量组	15.87 ± 1.06	15.71 ± 1.15	15.54 ± 1.04	14.61 ± 0.89 ¹⁾⁴⁾	14.01 ± 0.94 ²⁾⁴⁾	15.04 ± 0.99	15.08 ± 0.93
高剂量组	16.13 ± 1.07	15.56 ± 1.17	14.74 ± 1.00 ¹⁾⁴⁾	14.59 ± 1.02 ¹⁾⁴⁾	13.83 ± 1.19 ²⁾⁴⁾	14.60 ± 1.10 ¹⁾⁴⁾	15.21 ± 1.17
心率 (次/min)							
空白对照	416.2 ± 35.5	413.9 ± 34.0	411.5 ± 27.9	408.6 ± 33.2	408.0 ± 26.0	407.4 ± 32.0	404.9 ± 32.8
低剂量组	410.7 ± 47.9	409.2 ± 51.4	404.2 ± 48.2	399.0 ± 42.8	396.1 ± 44.9	393.5 ± 42.3	393.5 ± 41.2
中剂量组	414.6 ± 48.5	401.5 ± 47.4	390.5 ± 45.3	370.1 ± 41.8 ¹⁾³⁾	359.0 ± 38.4 ²⁾³⁾	362.5 ± 38.5 ¹⁾³⁾	379.3 ± 44.2
高剂量组	405.4 ± 24.1	390.1 ± 34.2	370.3 ± 33.6 ²⁾³⁾	360.8 ± 34.4 ²⁾⁴⁾	356.8 ± 28.2 ²⁾⁴⁾	358.3 ± 31.0 ²⁾⁴⁾	361.8 ± 31.1 ²⁾⁴⁾
Q-T间期 (ms)							
空白对照	0.201 ± 0.020	0.199 ± 0.016	0.196 ± 0.015	0.191 ± 0.017	0.196 ± 0.017	0.200 ± 0.018	0.199 ± 0.017
低剂量组	0.205 ± 0.027	0.204 ± 0.030	0.209 ± 0.026	0.200 ± 0.031	0.201 ± 0.029	0.204 ± 0.027	0.201 ± 0.031
中剂量组	0.202 ± 0.019	0.208 ± 0.020	0.209 ± 0.023	0.232 ± 0.03 ²⁾⁴⁾	0.246 ± 0.039 ²⁾⁴⁾	0.219 ± 0.025	0.210 ± 0.020
高剂量组	0.194 ± 0.022	0.204 ± 0.023	0.230 ± 0.019 ²⁾⁴⁾	0.240 ± 0.019 ²⁾⁴⁾	0.254 ± 0.023 ²⁾⁴⁾	0.245 ± 0.033 ²⁾⁴⁾	0.243 ± 0.031

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$, 与空白对照组比较; 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$, 与给药前比较。

表 2 PA 对大鼠呼吸频率和呼吸幅度的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

指标	给药前	药后 (min)					
		10	20	30	60	90	120
呼吸频率 (次/min)							
空白对照	77.6 ± 7.1	80.7 ± 11.6	78.2 ± 11.7	76.1 ± 12.9	74.4 ± 7.4	71.9 ± 9.0	74.0 ± 7.6
低剂量组	69.7 ± 10.4	70.7 ± 12.0	67.1 ± 12.4	65.0 ± 13.1	67.7 ± 11.0	65.1 ± 11.9	65.6 ± 10.8
中剂量组	75.8 ± 9.0	73.4 ± 11.0	69.7 ± 11.5	63.7 ± 10.5 ¹⁾³⁾	60.2 ± 8.2 ²⁾⁴⁾	67.6 ± 9.4	68.3 ± 9.1
高剂量组	75.6 ± 7.0	72.2 ± 9.8	66.3 ± 11.9 ¹⁾³⁾	63.0 ± 11.6 ¹⁾⁴⁾	58.1 ± 9.9 ²⁾³⁾	62.3 ± 9.9 ¹⁾⁴⁾	68.2 ± 10.3
呼吸幅度 (g张力)							
空白对照	1.74 ± 0.44	1.83 ± 0.55	1.68 ± 0.44	1.50 ± 0.38	1.73 ± 0.54	1.75 ± 0.53	1.72 ± 0.54
低剂量组	1.67 ± 0.44	1.72 ± 0.37	1.56 ± 0.40	1.63 ± 0.33	1.87 ± 0.28	1.90 ± 0.33	1.86 ± 0.29
中剂量组	1.73 ± 0.49	1.67 ± 0.47	1.81 ± 0.30	2.23 ± 0.37 ²⁾³⁾	2.41 ± 0.33 ²⁾⁴⁾	2.03 ± 0.28	1.98 ± 0.26
高剂量组	1.70 ± 0.41	2.02 ± 0.27	2.16 ± 0.38 ¹⁾³⁾	2.37 ± 0.41 ²⁾⁴⁾	2.46 ± 0.31 ²⁾⁴⁾	2.26 ± 0.33 ¹⁾⁴⁾	1.98 ± 0.30

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$, 与空白对照组比较; 3) $P < 0.05$, 4) $P < 0.01$, 与给药前比较。

【参考文献】

- [1] 何先元, 李开萍, 王刚. 藜芦基原辨析 [J]. 实用中医杂志, 2005, 21(6): 380.
- [2] 汤建, 李慧梁, 黄海强, 等. 藜芦属植物化学成分的研究近况 [J]. 药学进展, 2006, 30(5): 206.
- [3] 梁光义. 藜芦属植物生物碱的研究概况 [J]. 药学学报, 1984, 19(4): 309.
- [4] Currens JH, Myers GS, White PD. The use of protoveratrine in the treatment of hypertensive vascular disease [J]. AHJ 1953, 46(4): 576.
- [5] 李伟, 杨铭, 李国栋, 等. 藜芦碱降压作用的实验研究 [J]. 中华现代中医学杂志, 2006, 2(4): 292.
- [6] 郑粉双, 付金孝, 邓云芬, 等. 藜芦集体中毒 40例临床分析 [J]. 云南医药, 2004, 24(1): 36.
- [7] 王渝. 藜芦中毒与解救 [J]. 中华实用中西医杂志, 2001, 14(1): 120.
- [8] 赵瑜, 陆国才, 袁伯俊, 等. 藜芦生物碱药理和毒理学研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2008, 19(3): 240.
- [9] 徐文峥, 徐祝霞. 藜芦中毒致完全性房室传导阻滞 2例 [J]. 中国药理学杂志, 2002, 11(9): 75.
- [10] 刁玉明. 藜芦中毒致心房颤动四例 [J]. 中华心律失常学杂志

志, 2006 D(3): 232
 [11] 徐墩海, 徐雅红. 藜芦属植物化学成分和药理作用 [J]. 国外医药·植物药分册, 2002 17(5): 185.
 [12] 赵 泰, 秦永祺. 现代中草药成分化学 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 952

[13] 夏丽英. 现代中药毒理学 [M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2005 716.
 [收稿日期] 2010-04-19
 [修回日期] 2010-06-02

• 药物不良反应及个案报告 •

注射用泮托拉唑钠致严重不良反应 1例

王 荔, 张佳岳 (解放军第 253医院药剂科, 内蒙古 呼和浩特 010051)

[中图分类号] R975 [文献标志码] D [文章编号] 1006-0111(2010)05-0351-01

1 临床资料

患者, 男性, 41岁, 因“右侧颞顶开颅脑内血肿清除术”术后 1月余, 浅昏迷 2 d 再次到我院就诊。入院后行一级护理, 心电、血压、氧饱和度监护, 给予肠内营养等对症支持治疗。2010-01-09患者胃管内抽出咖啡色胃内容物, 医嘱给予注射用泮托拉唑钠(山西威奇达光明制药有限公司, 批号 091007) 60 mg+ 0.9% 氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注。静滴约 10 min 后患者出现寒战、全身紫绀, 呼吸困难, 手脚冰凉伴全身肌张无力。查体: 呼吸 30/m in, 心率 140/m in, 血压 160/90 mmHg 体温 38.9℃。立即停止输液, 给予吸氧、心电监测, 地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 静推、盐酸异丙嗪注射液 25 mg 肌肉注射, 5 min 后患者寒战、全身紫绀, 呼吸急促明显缓解。次日患者再次使用注射用泮托拉唑钠, 15 min 后患者又出现前日相同症状。查体: 心率 150/m in, 血压 150/100 mmHg。立即停止输液, 半小时后体温升高到 39.7℃, 给予吸氧、地塞米松磷酸钠注射液 5 mg、盐酸异丙嗪注射液 25 mg 肌肉注射, 3~5 min 后患者寒战、全身紫绀, 呼吸急促明显缓解。观察 2 h 后, 患者上述症状消失。查体: 体温 36.8℃, 呼吸 17/m in, 心率 78/m in, 血压 140/90 mmHg 生命体征平稳。次日停用泮托拉唑钠, 继续其它治疗, 患者未再出现上述症状。

2 讨论

泮托拉唑钠 (pantoprazole sodium) 为一种新型

质子泵抑制剂, 属苯并咪唑类衍生物, 该药能选择性地抑制胃壁细胞的 H⁺, K⁺-ATP 酶, 从而有效地抑制胃酸分泌。

本例患者在首次使用泮托拉唑时出现了寒战、全身紫绀、呼吸困难、手脚冰凉伴全身肌张无力继之体温升高症状; 第 2 天再次使用该药, 患者又出现上述同样不良反应症状; 第 3 天停用泮托拉唑继续其他治疗时, 未见不良反应再发生, 由此可排除其他治疗、原患疾病及护理操作所致不良反应的可能。本例患者无药物过敏史及家族史, 从临床表现上看, 使用泮托拉唑与不良反应的发生有合理的时间关系, 且表现为再激阳性, 故考虑该例患者的不良反应是由泮托拉唑所致。查阅相关资料, 泮托拉唑主要不良反应有头晕、失眠、嗜睡、恶心、腹泻、便秘、皮疹和肌肉疼痛等症状; 大剂量使用时可出现心律不齐、转氨酶升高、肾功能改变、粒细胞降低。本次不良反应临床表现为寒战、高热、全身紫绀、呼吸困难、心率加快、血压升高, 这些症状药品说明书中均没有注明。国内文献关于泮托拉唑^[1,2]不良反应个案报道较少, 该例患者出现的不良反应既有药物过敏的症状, 又有热原反应的表现, 在检索的文献中未见报道, 确切原因有待寻找。

【参考文献】

[1] 苏志国, 孙伟伟. 注射用泮托拉唑钠致不良反应 1例 [J]. 抗感染药学, 2009 6(1): 36
 [2] 李 娟, 郑 浩, 胡红杏, 等. 静滴泮托拉唑致过敏性休克 1例 [J]. 药物流行病学杂志, 2008, 17(2): 90.
 [3] 南海燕. 静脉输液热原反应与热原样反应的临床特征及其预防 [J]. 中国医药, 2006 6(1): 383.

[作者简介] 王 荔 (1959-), 女, 本科, 主任药师. Tel: (0471) 6513241, E-mail: yjz253@sina.com.

[收稿日期] 2009-12-22
 [修回日期] 2010-05-27