食药同源中药提取物中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选

谢传奇,章　鹏,胡居吾,黄金萍,杨　凡,吴　磊*

江西省科学院应用化学研究所,南昌 330096

摘　要:本研究以食药同源中药为研究对象进行新型黄嘌呤氧化酶抑制剂筛选。分别采用水和乙醇两种溶剂,对104 种食药同源中药进行提取和提取率分析,并运用体外黄嘌呤氧化酶活性测试法,评价所得中药提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性。研究结果表明,水提中药提取率普遍高于醇提中药,醇提中药对黄嘌呤氧化酶的抑制活性普遍高于水提中药;104 种药材中,高良姜、槐花、紫苏子、丁香、菊花、夏枯草、槐米、香薷和藿香醇提物以及槐米水提物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性较好,抑制率超过 60%;其中高良姜、紫苏子、槐花、槐米和丁香醇提物对黄嘌呤氧化酶活性抑制率 IC_{50} 值分别为 8.181、23.04、36.16、38.34 和 52.03 μg/mL,阳性对照(别嘌醇)IC_{50} 值为 1.034 μg/mL。以上结果表明,尽管水提中药提取率较高,但醇提中药对黄嘌呤氧化酶的抑制活性更好,特别是高良姜醇提物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性达到了别嘌醇的 1/8 水平,有望作为新型黄嘌呤氧化酶抑制剂进一步研究开发。

关键词:食药同源中药;提取;黄嘌呤氧化酶;抑制率

中图分类号:R961.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1001-6880(2024)Suppl-0067-06

DOI:10.16333/j.1001-6880.2024.S.010

Screening of xanthine oxidase inhibitor from the extracts of edible and medicinal traditional Chinese herbs

XIE Chuan-qi, ZHANG Peng, HU Ju-wu, HUANG Jin-ping, YANG Fan, WU Lei*

Institute of Applied Chemistry, Jiangxi Academy of Sciences, Nanchang 330096, China

Abstract: In the study, the novel xanthine oxidase inhibitor was selected from edible and medicinal traditional Chinese herbs. 104 kinds of traditional Chinese herbs were extracted with water and ethanol respectively in which the extraction rates were analyzed. Then *in vitro* xanthine oxidase activity test was used to evaluate the inhibitory activity of traditional Chinese herbal extracts on xanthine oxidase. The results showed that the extraction rates of most water extracts of traditional Chinese herbs was higher than the ethanol extracts, and most of the ethanol extracts of traditional Chinese herbs had better inhibitory activity on xanthine oxidase, compared with the water extracts. The inhibition rate of ethanol extracts of Alpiniae Officinari Rhizoma, Sophorae Flos, Perillae Fructus, Caryophylli Flos, Chrysanthemi Flos, Prunellae Spica, Sophorae Flos Immaturus, Moslae Herba and Pogostemonis Herba and water extract of Sophorae Flos Immaturus on xanthine oxidase activity were more than 60%. The IC_{50} values of Alpiniae Officinari Rhizoma, Perillae Fructus, Sophorae Flos, Sophorae Flos Immaturus and Caryophylli Flos for xanthine oxidase inhibitory activity were 8.181, 23.04, 36.16, 38.34 and 52.03 μg/mL (the IC_{50} of positive control (allopurinol) is 1.034 μg/mL), respectively. These data indicated that although the yield of water extraction was higher, ethanol extraction had better inhibitory activity on xanthine oxidase, especially the inhibitory activity of Alpiniae Officinari Rhizoma ethanol extract on xanthine oxidase reached 1/8 level of allopurinol, which is expected to be further studied and developed as a new xanthine oxidase inhibitor.

Key words: edible and medicinal traditional Chinese herbs; extract; xanthine oxidase; inhibition rate

当今社会高蛋白高嘌呤饮食文化盛行,随之而来的高尿酸血症和痛风问题严重影响了人们的生活质量[1-5]。通过抑制尿酸生成或促进尿酸排泄可有效缓解高尿酸血症及其带来的痛风问题[6-9]。黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)是嘌呤转化为尿酸的关键酶,抑制痛风患者的黄嘌呤氧化酶活性,可

收稿日期:2024-06-14　　接受日期:2024-08-24

基金项目:江西省重大科技研发专项(20223AAF02014);江西省主要学科学术和技术带头人培养计划领军人才项目(20232BCJ22060)

*通信作者 Tel:86-015079097464;E-mail:wulei858196@163.com

天然产物研究与开发

有效降低患者血尿酸水平[10-13]。但是长期服用化学合成类 XOD 抑制剂,别嘌醇、非布司他和苯溴马隆等,会造成许多不良后果,如出诊、发热、胃肠肝肾损伤等。长久以来,天然中草药在保护人类健康中发挥了巨大作用[14-17],如青蒿素治疗疟疾,拯救了全世界无数人的生命,明代李时珍编制的《本草纲目》,成为了人们利用中草药的实践指南。本研究通过查阅文献,筛选出了 104 种天然来源的食药同源中草药,采用水和乙醇两种溶剂,分别进行提取,得到 104 种水提取物和 104 种乙醇提取物。进而采用体外黄嘌呤氧化酶活性测试实验,从分子水平,对所得中药提取物的黄嘌呤氧化酶抑制活性进行评价。结果表明,相较于中药水提物,中药乙醇提取物展现了更好的黄嘌呤氧化酶抑制活性,其中高良姜醇提物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性最好,有望作为新型黄嘌呤氧化酶抑制剂进一步开发。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

104 种食药同源中药材分别为八角、白扁豆花、白果、白茅根、白芷、百合、薄荷、荜拔、布渣叶、草果、代代花、淡竹叶、当归、党参、刀豆、丁香、杜仲叶、榧子、粉葛、蜂蜡、佛手、茯苓、覆盆子、甘草、干姜、高良姜、葛根、枸杞、桂圆、荷叶、黑芝麻、红小豆、花椒、槐花、槐米、黄介子、黄精、黄芪、火麻仁、藿香、鸡内金、姜黄、金银花、桔梗、菊花、菊苣、橘红、橘皮、决明子、昆布、莱菔子、莲子、灵芝、芦根、罗汉果、马齿苋、麦芽、玫瑰、木瓜、胖大海、蒲公英、芡实、青果、人参、肉苁蓉、肉豆蔻、肉桂、桑葚、桑叶、沙棘、砂仁、山奈、山药、山银花、山萸肉、山楂、松花粉、酸枣仁、桃仁、天麻、铁皮石斛、乌梅、乌梢蛇、西洋参、夏枯草、香薷、香橼、小茴香、小蓟、薤白、杏仁、益智仁、薏苡仁、余甘子、鱼腥草、玉竹、郁李仁、沅菜、枣、枳椇子、栀子、紫苏、紫苏子和诺丽,均购自安徽省亳州市。以上药材均经江西省科学院应用化学研究所天然产物化学研究室吴磊副研究员鉴定。

乙醇(批号:32061,分析纯,西陇科学股份有限公司);黄嘌呤氧化酶活性检测试剂盒(批号:1012312183,北京盒子生工科技有限公司);DMSO(批号:401F0320,分析纯,北京索莱宝生物科技有限公司);PBS(批号:240101,百凯美生物科技有限公司);黄嘌呤氧化酶(批号:102666058,Sigma-Aldrich 公司);96 孔 UV 板(批号:033023231205,上海碧云天生物技术有限公司)。

1.2 仪器与设备

4500A 粉碎机(永康市红太阳机电有限公司);Eco-S15UVF 实验室纯水系统(上海和泰仪器有限公司);KQ-500DB 数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);H2050R 高速冷冻离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);SHB-III 循环水式多用真空泵(郑州长城科工贸有限公司);N-1300 旋转蒸发仪、FDU-1200 冷冻干燥机(上海爱朗仪器有限公司)。

1.3 药材提取

1.3.1 原料预处理

将购得的 104 种食药同源中药原料干燥,分别用粉碎机粉碎,干燥储存备用。

1.3.2 药材水提取物制备

104 种食药同源中药采用超声辅助纯净水浸提法提取,用电子天平称取干燥的中药原料粗粉约 20 g(m),按照料液比为 1∶20(g/mL)加入纯净水,置于超声仪中进行超声处理,浸提温度为 60 ℃,提取时间为 3 h。冷却后离心,抽滤,用冷冻干燥机冻干,称重(m_1)、于干燥器中储存。按照式(1)计算提取率(R)。

$$R = m_1/m \times 100\% \tag{1}$$

式中:m 为中药原料粉末的质量(g);m_1 为冻干后水提物的质量(g)。

1.3.3 药材乙醇提取物制备

104 种食药同源中药采用超声辅助乙醇浸提法提取,用电子天平称取干燥的中药原料粗粉约 20 g(m),按照料液比为 1∶20(g/mL)加入乙醇,置于超声清洗器中进行超声处理,浸提温度为 60 ℃,提取时间为 3 h。冷却后抽滤,用旋转蒸发仪浓缩除去有机溶剂,再加入少量纯净水超声,倒出混合液,用冷冻干燥机冻干,称重(m_1)、于干燥器中储存,并按照公式(1)计算提取率(R)。

1.4 黄嘌呤氧化酶活性检测

1.4.1 样品准备

准确称取样品质量,加入 DMSO 配成 100 mg/mL 母液,超声溶解。用 DMSO 将母液稀释 10 倍,得到 10 mg/mL 样品溶液待用。样品浓度梯度,则用 DMSO 进行倍比稀释。

1.4.2 溶剂配制

根据试剂盒制造商的说明,基底液的配制方法为,取 1 支组分 A,加入 1 mL 组分 B,4 ℃保存备用(一周内有效);工作液的配制为,取 990 μL 反应

天然产物研究与开发

液,加入 10 μL 基底液,于 37 ℃孵育 20 min 后使用。黄嘌呤氧化酶液的配制方法为,取 380 μL 磷酸盐缓冲液,加入 20 μL 黄嘌呤氧化酶原液(即稀释 20 倍),充分混匀备用。

1.4.3　反应检测

实验设置空白组、酶反应组、阳性对照组(别嘌醇 5 μg/mL)和实验组,每组设置 3 重复。反应在 96 孔 UV 板中进行,空白孔为 20 μL PBS + 180 μL 工作液;酶反应孔为 10 μL PBS + 10 μL 酶液 + 180 μL 工作液;阳性对照孔为 8 μL PBS + 10 μL 酶液 + 2 μL 别嘌醇 + 180 μL 工作液;实验孔为 8 μL PBS + 10 μL 酶液 + 2 μL 样品 + 180 μL 工作液;加入工作液后,立即放入酶标仪震荡 10 s,并检测 295 nm 吸光值,等待 1 min 后,再次检测 295 nm 吸光值,按照公式(2)计算黄嘌呤氧化酶活性抑制率(I)。计算公式如下:

$$I = \left[1 - \frac{(A_6 - A_4) - (A_3 - A_1)}{(A_5 - A_4) - (A_2 - A_1)}\right] \times 100\% \qquad (2)$$

式中,A_1、A_2 和 A_3 分别代表空白孔、对照孔和样品孔的起始吸光值,A_4、A_5 和 A_6 分别代表空白孔、对照孔和样品孔的反应后吸光值。

1.5　数据分析

本研究数据处理软件为 Excel 2018,作图和分析软件为 GraphPad Prism 8,黄嘌呤氧化酶活性测试结果用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。

2　结果与分析

2.1　104 种中药提取物提取率分析

对 104 种食药同源中药提取物的提取率进行分析,结果如图 1 所示,提取率超过 20% 的水提中药有 28 种,分别为玉竹、桑葚、郁李仁、杏仁、枣、桔梗、桂圆、薤白、山楂、人参、党参、白茅根、杜仲叶、桃仁、枸杞、甘草、余甘子、代代花、诺丽、白扁豆花、小蓟、槐花、山萸肉、玫瑰、葛根、西洋参、藿香和蒲公英,其中提取率超过 50% 的有 3 种,分别为玉竹、桑葚和郁李仁,其提取率分别为 59.05%、57.84% 和 56.77%。提取率超过 20% 的醇提中药有 18 种,分别为桂圆、枣、桑葚、枸杞、青果、山萸肉、山楂、肉苁蓉、罗汉果、党参、橘皮、桃仁、白扁豆花、栀子、肉豆蔻、乌梅、白茅根和诺丽,其中提取率超过 50% 的有 4 种,分别为桂圆、枣、桑葚和枸杞,其提取率分别为 59.36%、55.54%、52.59% 和 50.75%。以上结果提示,104 种食药同源药材中,大多数药材以蒸馏水作为提取溶剂较乙醇具有更高的提取率。

2.2　104 种中药提取物对黄嘌呤氧化酶活性的影响

通过体外酶活性测试,评价了 104 种中药提取物(100 μg/mL)对黄嘌呤氧化酶活性的影响。结果如图 2 所示,对 XOD 活性抑制率超过 20% 的水提中药有 11 种,分别是槐米、高良姜、玫瑰、菊花、藿香、薤白、夏枯草、丁香、青果、花椒和紫苏子,其中槐米、高良姜、玫瑰和菊花水提物对 XOD 活性的抑制率超过 40%,分别为 73.8%、52.0%、46.4% 和 46.3%。对 XOD 活性抑制率超过 20% 的醇提中药有 34 种,分别是高良姜、槐花、紫苏子、丁香、菊花、夏枯草、槐米、香薷、藿香、玫瑰、紫苏、薄荷、小蓟、灵芝、荷叶、粉葛、枳椇子、当归、鸡内金、蒲公英、杜仲叶、青果、余甘子、覆盆子、马齿苋、肉桂、淡竹叶、姜黄、香橼、花椒、甘草、玳玳花、干姜和鱼腥草,其中,前 17 种醇提中药对 XOD 活性的抑制率超过 40%,前 9 种醇提中药对 XOD 活性的抑制率超过 60%,特别是高良姜和槐花醇提物对 XOD 活性的抑制率超过80%,分别为84.1% 和82.2%。以上结果说

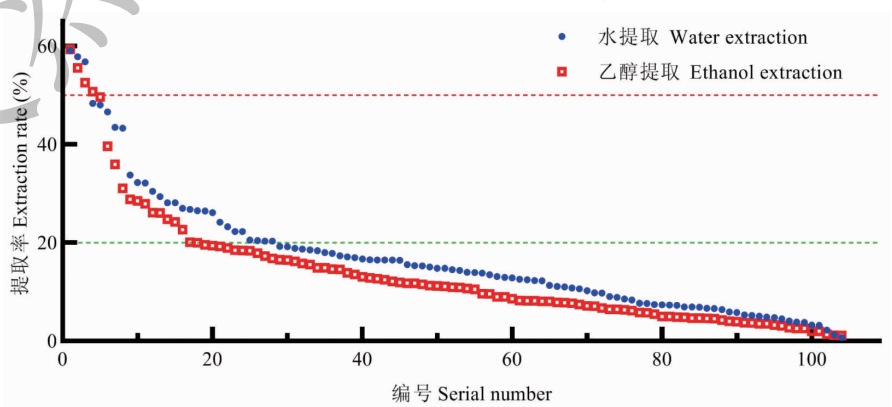

图 1　104 种中药提取物提取率分析

Fig. 1　Yield of extracts from 104 traditional Chinese herbs

天然产物研究与开发

明,104 种食药同源药材中,大多数醇提中药较水提中药对 XOD 活性具有更强的抑制作用。

2.3 5 种醇提中药对黄嘌呤氧化酶抑制活性的 IC_{50} 分析

为了进一步确认中药提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制活性,我们设置不同浓度(C,μg/mL)梯度实验,分析了 5 种醇提中药和别嘌醇对黄嘌呤氧化酶抑制活性的 IC_{50} 值。结果如图 3 所示,别嘌醇作为一种市售黄嘌呤氧化酶抑制剂,其 IC_{50} 值低至 1.043 μg/mL。在5种醇提中药中,高良姜醇提物对黄嘌

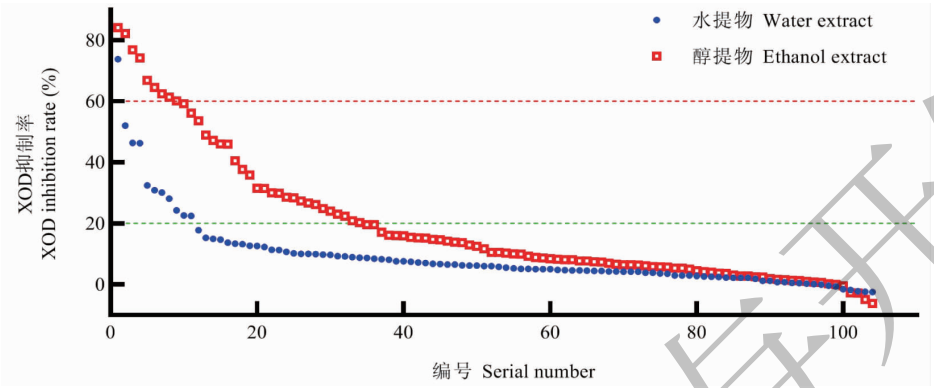

图 2 104 种中药提取物对 XOD 活性的抑制率

Fig. 2 XOD inhibition rate of 104 traditional Chinese herbs extracts

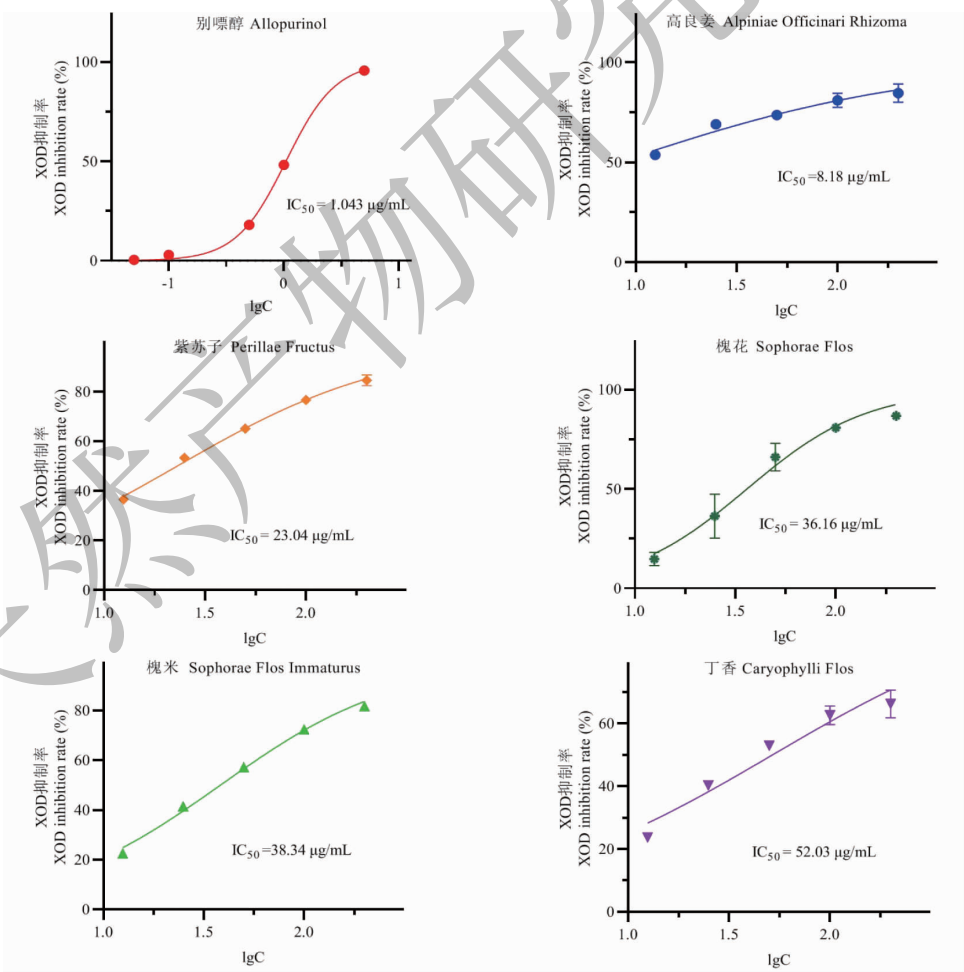

图 3 5 种醇提中药对 XOD 抑制活性的 IC_{50} 分析

Fig. 3 IC_{50} analysis of XOD inhibitory activity of ethanol extracts of five Chinese herbs

天然产物研究与开发

呤氧化酶抑制活性的 IC_{50} 值最低,达到 8.181 μg/mL,其余 4 种中药醇提物,按 IC_{50} 值从低到高顺序,依次为紫苏子 23.04 μg/mL,槐花 36.16 μg/mL,槐米 38.34 μg/mL 和丁香 52.03 μg/mL。以上结果说明,5 种醇提中药对黄嘌呤氧化酶活性均具有较好的抑制作用,其中,高良姜醇提物对黄嘌呤氧化酶活性的抑制作用最好。

3 讨论与结论

黄嘌呤氧化酶是控制嘌呤转化为尿酸的关键酶,其活性作用发挥在高尿酸血症和痛风患者中意义重大[18-21]。目前市售黄嘌呤氧化酶抑制剂主要是化学合成类药物,长期服用易出现胃肠肝肾损伤等严重不良后果[22]。中草药是人类的宝库,长久以来,在保护人类健康中发挥了不可磨灭的贡献[23-25]。本研究以黄嘌呤氧化酶为靶标,通过体外酶活性测试,从天然来源的食药同源中药中筛选黄嘌呤氧化酶活性抑制剂。通过查阅文献,筛选出了 104 种具有潜在降尿酸活性的中草药,采用水和乙醇两种溶剂进行提取,得到 104 种中药水提物和 104 种中药醇提物。结果表明,104 种中药中,72 种中药水提物提取率高于乙醇提取物,32 种中药醇提物提取率高于水提物,这提示我们大多数中药水溶性成分含量高于醇溶性成分。而 XOD 活性抑制实验结果表明,对 XOD 活性抑制率超过 40% 的中药提取物中,乙醇提取物有 17 种,水提物仅 4 种,可见对 XOD 活性抑制较好的中药多数为醇提物,由此推测中药醇溶性成分可能具有较好的 XOD 抑制活性,这提示我们,制备中药活性成分时,选用合适的溶剂是有必要的。此外,104 种食药同源中药中,高良姜、槐米、菊花和玫瑰的醇提物和水提物均展现了较好的 XOD 抑制活性,提示四者中具有 XOD 抑制活性的主要成分可能兼具醇溶性和水溶性。更重要的是,高良姜醇提物对 XOD 抑制活性的 IC_{50} 值达到 8.181μg/mL,约为别嘌醇的八倍,可见,高良姜作为 XOD 活性抑制剂,具有进步一研究开发的价值和前景。综上,本研究以 104 种食药同源药材为研究对象,分析了蒸馏水和乙醇作为溶剂对药材提取率的影响,并探讨了水提中药和醇提中药对黄嘌呤氧化酶的抑制活性,结果表明水提中药提取率普遍高于醇提中药,醇提中药对 XOD 活性抑制率普遍高于水提中药,高良姜醇提物对 XOD 活性抑制水平与别嘌醇接近,有望作为新型黄嘌呤氧化酶抑制剂进一步研究。

参考文献

1 Lioté F. Hyperuricemia and gout[J]. Curr Rheumatol Rep, 2003,5:227-234.

2 Major TJ, Dalbeth N, Stahl EA, et al. An update on the genetics of hyperuricaemia and gout[J]. Nat Rev Rheumatol, 2018,14:341-353.

3 Doghramji PP, Wortmann RL. Hyperuricemia and gout: new concepts in diagnosis and management[J]. Postgrad Med, 2012,124:98-109.

4 Becker MA, Jolly M. Hyperuricemia and associated diseases [J]. Rheum Dis Clin North Am,2006,32:275-293,

5 Bai JJ, Xia Y, Wu QJ, et al. Research progress on the relationship between purine-rich foods and hyperuricemia[J]. Chin J Public Health(中国公共卫生),2020,36:636-638.

6 Oncel Yoruk E, Dost FS, Ontan MS, et al. Hyperuricemia may be associated with muscle wellness in older adults[J]. Int Urol Nephrol,2023,55:2981-2988.

7 Dong J, Shao WJ, Li ZY. Effect of allopurinol on hyperuricemia in elderly patients and its effect on endothelial function [J]. Med Innov China(中国医学创新),2020,17:58-61.

8 Xie LL, He PP, Qin XH, et al. Advances in the treatment of hyperuricemia[J]. Biomed Transform(生物医学转化), 2021,2:34-40.

9 Wei Y, Wu Z, Yang YJ, et al. Effect of modified Simiao Pills on reducing uric acid and protecting kidney in hyperuricemia mice[J]. J Chin Med Mater(中药材),2021,44:2184-2188.

10 Kumar R, Darpan, Sharma S, et al. Xanthine oxidase inhibitors: a patent survey[J]. Expert Opin Ther Pat,2011,21: 1071-1108.

11 Lou Y, Gao Q, Fan M, et al. Ferulic acid ameliorates hyperuricemia by regulating xanthine oxidase[J]. Int J Biol Macromol,2023,253:126542.

12 Xue XM, Xu X, Yin C, et al. Experimental study on reducing uric acid and inhibiting xanthine oxidase from different extracts of *Alpinia galanga*[J]. J. Yangtze Univ: Nat Sci Ed (长江大学学报:自科版),2017,14:1-3.

13 Li J, Jiang LL, Li MX, et al. Inhibitory effect of *Astragalus* polysaccharides on xanthine oxidase activity[J]. J Food Sci Biotechnol(食品与生物技术学报),2021,40:16-20.

14 Liu W, Wu YH, Ka YX, et al. Research progress of Chinese medicine in the treatment of gout[J]. Chin Herb Med(中草药),2023,54:7895-7906.

15 Chen XS, Liang J, Huang GQ, et al. Research progress of chicory in the prevention and treatment of hyperuricemia [J]. Asian-Pac Tradit Med(亚太传统医学),2019,15:186-

天然产物研究与开发

189.

16 Zhang Y, Li Y, Zhao YN, et al. Effects of mangiferin, kaferferol and gardeniside on hyperuricemia in mice[J]. Northwest Pharm J(西北药学杂志), 2021, 36: 215-219.

17 Xue XM, Xu X, Yin C, et al. Study on the effect of total flavonoids of alangal on lowering uric acid[J]. Hunan J Tradit Chin Med(湖南中医杂志), 2018, 34: 143-145.

18 Ojha R, Singh J, Ojha A, et al. An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout(2011-2015)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2017, 27: 311-345.

19 Ernst ME, Fravel MA. Febuxostat: a selective xanthine-oxidase/xanthine-dehydrogenase inhibitor for the management of hyperuricemia in adults with gout[J]. Clin Ther, 2009, 31: 2503-2518.

20 Gao TS, Hu WF, Xiao YX, et al. Research progress of xanthine oxidase inhibitors[J]. J Pharm Res(药学研究), 2022, 41: 605-610.

21 Wang AH, Jin Y, Wu Y, et al. Research progress of Chinese medicines and proprietary Chinese medicines with xanthine oxidase inhibition in the treatment of hyperuricemia[J]. Tianjin J Tradit Chin Med(天津中医药), 2019, 36: 1241-1245.

22 Guan HM. Effect and safety of benbromarone and allopurinol on lowering uric acid in patients with hyperuricemia and gout[J]. Electron J Clin Med Lit(临床医药文献电子杂志), 2019, 6: 156-157.

23 Bao JD, Wang P, Tian WY. Research progress on the effect of traditional Chinese medicine on hyperuricemia and its mechanism[J]. J Guizhou Univ Tradit Chin Med(贵州中医药大学学报), 2022, 44: 55-61.

24 Wang MJ, Xu CK, Zeng SJ. Research progress on the regulation of renal transporters by Chinese medicines for lowering uric acid[J]. Chin J Integr Tradit West Nephropathy(中国中西医结合肾病杂志), 2023, 24: 179-181.

25 Wang P, Zhang X, Zheng X, et al. Folic Acid Protects against hyperuricemia in C57BL/6J mice via ameliorating gut-kidney axis dysfunction[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70: 15787-15803.

(上接第 121 页)

14 Wei P, Chen ZB, Wang CE, et al. Protective function and mechanism of quercetin in chronic obstructive pulmon-ary disease[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2019, 35: 2570-2575.

15 Yu X, Tang ZG. Research progress of quercetin[J]. J Henan Med College(河南职工医学院学报), 2011, 23: 391-392.

16 Zhou J, Huang WT, Dai NJ, et al. The protective effects of EGCG against chronic obstructive pulmonary disease via regulating miR-133a/b-3p and TGF-β1/Smad3[J]. J Chin Med Mater(中药材), 2018, 41: 437-441.

17 Hu J, Zou WJ, Wang YT, et al. Effects of vitamin A combined with dexamethasone on airway epithelium structure and function in asthmatic mice[J]. Acad J Third Mil Med Univ(第三军医大学学报), 2019, 41: 2158-2165.

18 Andras K, Balazs R, Gabor J, et al. Glycoprotein biomarkers and analysis in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer with special focus on serum immunoglobulin G[J]. Clin Chim Acta, 2020, 506: 204-213.

19 Yin F, Hu YY, Yi J, et al. Listeriolysin O-induced inflammation and MUC5AC expression through activating PI3K/Akt signaling pathways in respiratory epithelial cells[J]. Chin J Immunol(中国免疫学杂志), 2019, 35: 282-286.

20 Zhou Y, Cao L, Ping F. Research progress of inflammatory cytokines associated with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Clin Focus(临床荟萃), 2020, 35: 273-276.

天然产物研究与开发