

• 综 述 •

雷公藤及其单体的药理作用研究进展

岗艳云 张正行

(中国药科大学中药制剂研究所, 药物分析研究室, 南京 210009)

摘要 雷公藤属植物具有抗炎、免疫抑制、抗生育、抗肿瘤等多种药理作用, 其活性成分主要有环氧二萜类、三萜类和生物碱类。本文综述了近几年来雷公藤及其单体的药理研究状况。

关键词 雷公藤; 雷公藤单体; 药理作用

雷公藤泛指卫矛科雷公藤属植物, 我国共有三个品种, 即雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook. f.、昆明山海棠 *T. hypoglauicum* (Lévl.) Hutch 和东北雷公藤 *T. regelii* Sprague et Takeda(又称黑蔓)。雷公藤最早收载于《神农本草经》, 约含 70 种成分, 近二十年来, 临床广泛用于治疗类风湿性关节炎、慢性肾炎、肝炎、血小板减少性紫癜和各种皮肤病^[1]。目前, 国内主要研究其抗炎、免疫和抗生育活性, 而研究的关键又在于分离和确定其有效成分, 但目前对有效部位的看法尚不一致。因此, 在单一成分水平上的研究有助于阐明雷公藤的化学、药理、毒理及治疗学特性。

本文就近年来国内外对雷公藤及其单体的药理研究状况作一概述, 以供药学工作者参考。

1 对肾上腺皮质的影响

类风湿性关节炎是临幊上常见的疾病, 患者的尿 17-羟类固醇值比正常人显著为低, 但经雷公藤治疗一个月后可恢复正常, 这说明雷公藤有增强肾上腺皮质功能的作用。有实验表明雷公藤醋酸乙酯提取物也有促进肾上腺合成皮质激素的作用。但对此也有不同的报道, 李乐真等在实验中发现雷公藤甲素 (Triptolide, T₁₀) 并不兴奋或依赖垂体—肾上腺皮质系统。这可能是因给药时间长短不同造成的。雷公藤本身无糖皮质激素样作用的结果, 各地报道是一致的^[2]。

在抗炎免疫活性成分筛选实验中^[3], 从雷公藤分离出 7 个有代表性的环氧二萜内酯化合物(见图 1, 表 1)。由附表可看出, 它们分为二型: 一型只有抗炎

活性, 如 T₁₁; 另一型兼有抗炎及免疫抑制活性, 即其它 6 个化合物, 优选 T₉, T₄, L₂ 和 T₁₀。单体效价比 T₁ 高 100 倍左右。据已有资料, T₁₀ 来源较易, 但有致突作用, T₉ 和 L₂ 来源较少, T₄ 无致突作用, 并可由 T₁₀ 转化^[4]。该研究提示雷公藤抗炎、免疫抑制成分是多元的, 并表现出一定的共性, 都可分别解释雷公藤临床抗炎免疫治疗作用。

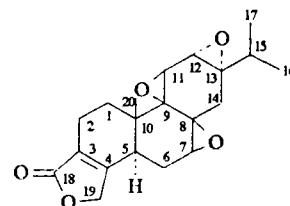


Fig 1. Elementary structure of diterpene lactone epoxide compound

在对 T₉ 抗炎作用的深入研究中发现它能抑制角叉菜胶、巴豆油和 Freund 完全佐剂引起的炎性水肿, 减少急性胸膜炎渗透量, 抑制白细胞游走和棉球肉芽增生, 降低血浆 PGE2 含量, 但对肾上腺重量和肾上腺 Vit C 含量无影响, 说明 T₉ 不依赖垂体—肾上腺皮质系统, 不会产生甾体类药物的毒副作用^[5]。

雷公藤红素 [Tripteryne (Celastrol)] 是 1936 年赵承嘏^[6]从雷公藤根部分到的三萜类色素, 0.5 mg/kg (约为 1/6 LD₅₀) 时能明显抑制大鼠棉球肉芽增生^[6]。它能降低细胞内 cAMP 水平及细胞对 PGE 2 的反应性, 这可部分解释雷公藤红素的抗炎机理^[2]。

Tab 1. The chemical structures and comparision for antiinflammatory action, immunosuppressive action, antifertility action of 7 diterpene lactone epoxide compounds and T₁ extracted from TW^[3,18]

Code	Chemical name	Structural formula		AIA (ip)		ISA (ip)		AIA (ip)		ISA (ip)		The lowest effective dose (po) in AFA, mg/kg × 33d	Dose ration(po)		
				ED ₅₀ , mg/kg				ED ₅₀ , mg/kg							
		C ₁₄	Others	T ₁	CSF	T ₁	CSF	T ₁	CSF	T ₁	CSF				
T ₁₁	Triptriolide	-OH	C ₁₂ -OH C ₁₃ -OH	26.7	—	>19	—	—	—	—	—	—	—		
T ₁₀	Triptolide	-OH		0.05	0.06	17	4.3	13.7	3.5	0.24 (0.79)	5.4 (0.2)	6.7 (1.0)			
T ₉	Triptolidenol	-OH	C ₁₅ -OH	0.30	0.09	9.6	1.4	30.7	7.1	0.054 (1.65)	27.6 (0.9)	5.3 (0.9)			
T ₈	Tripdiolide	-OH	C ₂ - α -OH	0.095	0.08	7.3	1.4	8.8	2.5	0.02 (0.66)	19.5 (0.6)	10.5 (1.6)			
T ₇	Triptonide	=O		0.87	0.68	5.9	1.7	7.5	2.5	0.142 (4.69)	16.3 (0.5)	11.5 (1.8)			
T ₄	Tripchlorolide	-OH	C ₁₂ -Cl C ₁₃ -OH	0.15	0.08	9.0	1.7	16.7	5.1	0.026 (0.86)	20.4 (0.6)	6.53 (0.99)			
L ₂	16-hydroxy-triptolide	-OH	C ₁₆ -OH	0.12	0.05	6.6	1.3	15.8	3.6	0.027 (0.89)	20.0 (0.6)	6.3 (0.96)			
T ₁	Total glycosides			15.7	7.9	8.5	1.4	16.8	4.7	7.80 (257.4)	9.9 (0.3)	2.7 (0.4)			

AIA: Antiinflammatory action (crotonoil-induced ear swelling of mice); ISA: Immunosuppressive action (hemolysin-antibody formation in mice); AFA: Antifertility action; T₁: Therapeutic index; CSF: Certain safety factor; Numbers in brackets indicate total dose for each experiment; The lowest effective single dose in AFA: 1/40 LD₅₀ for T₇, T₈, T₁₀, L₂; 1/60 LD₅₀ for T₄, T₉; 1/20 LD₅₀ for T₁

2 对免疫功能的影响

早期的实验发现,雷公藤根皮煎剂在大鼠急性毒性实验时,发现脾脏、胸腺萎缩、所有淋巴组织内淋巴细胞数减少和广泛坏死,且病变部位以脾小结、脾索和淋巴小结等B淋巴细胞分布的部位最为明显,证明雷公藤能全面作用于淋巴细胞而抑制免疫,对体液免疫的作用较显著^[7]。

在活性成分筛选实验中^[3]得到的6个兼有抗炎及免疫抑制活性的环氧二萜内酯化合物,其免疫抑制活性起主要作用(见表1)。体外实验表明它们能抑制ConA 5 μg/ml或LPS 50 μg/ml诱导的小鼠脾细胞增殖,即能抑制T、B细胞增殖^[8],IC₅₀都在10⁻⁵~10⁻⁹ μg/ml,而T₁为4.2 μg/ml;T₁₁在50 μg/ml时亦无此作用,这与体内结果一致。实验提示它们在体外对T、B淋巴细胞的抑制作用是直接的、高效的和无选择性的。

T₁₀为较早发现的有效成分,研究文章较多。许多研究表明,T₁₀可明显抑制小鼠溶血素反应,对小鼠细胞免疫和体液免疫均有抑制作用。但也有实验表明,T₁₀对以脾指数为指标的小鼠移植物抗宿主反应(GVHR)和肿瘤相伴免疫无明显抑制作用^[9],即它对

细胞免疫无抑制作用。此外,对小鼠DNCB(2,4-二硝基氯苯)皮肤反应影响实验也发现,T₁₀对细胞免疫无抑制作用,反而有增强作用。裴仁九等^[10]在T₁₀对单向混合淋巴细胞反应(MLR)、迟发性超敏反应(DTH)、体外诱导的抑制性T细胞(Ts细胞)活性、T淋巴细胞亚群影响的研究中发现,T₁₀对细胞免疫是有抑制作用的,其机理与抑制Th细胞和诱导Ts细胞活性有关,这与蒲丽霞等^[9]采用超适剂量免疫法诱导Ts细胞所得结果相反。但有报道认为,小剂量雷公藤对胸腺重量无明显影响甚至有增重作用,大剂量时则显著降低胸腺重量,这种双向作用可能与其小剂量诱导Ts细胞,大剂量抑制Ts细胞生成有关。由于T₁₀对环磷酰胺所致的DTH反应增强模型也有很强的抑制作用,表明Th细胞也是T₁₀的靶细胞之一。至于T₁₀分子水平机制尚有待于进一步探讨。T₄为T₁₀的衍生物,毒性小,效价高。研究发现,许多皮肤病表现NK细胞毒低下,T₄对NK活性有双向调节作用,即小剂量(体外为0.01 μg/ml,体内为60 μg/kg)增加NK细胞毒百分比;较大剂量(体外为0.1~10 μg/ml,体内大于60 μg/kg)抑制NK细胞毒百分比,且剂量越大,抑制效应越强,抑制作用不因增加效应细胞浓度而恢复。大剂量T₄与强地松龙作用相

似,推测两者可能有类似的作用机理^[11]。

雷公藤红素(0.1~1.0 μg/ml)也能抑制 ConA、PHA、PWM 及 LPS 诱导的小鼠脾细胞和淋巴结细胞的增生,但对胸腺细胞的作用不明显,这提示它对 T、B 细胞的抑制作用是可逆的、无明显选择性的,且无明显细胞毒作用,但不排除较高浓度或较长时间时有细胞毒作用^[12]。进一步研究发现它(0.1~10 μg/ml)在试管内可降低 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞外和细胞内 IL-1 活性,也能抑制 ConA 诱导的小鼠脾细胞产生 IL-2,还能降低 A₂₃₁₈₇ 刺激家兔滑膜细胞释放 PGE₂,这也许能解释其抗炎机理^[13]。

雷公藤总生物碱对小鼠体液和细胞免疫也有不同程度的抑制^[8]。80 mg/kg 雷藤春碱(wilforiine)和雷藤新碱(euonine)对免疫功能的影响与 10 mg/kg 环磷酰胺相似,对非特异性免疫功能也有影响^[14]。

近年有报道首次从雷公藤中分离了抗艾滋,病毒活性成分—萨拉子酸(salaspermic acid),它能抑制在 H9 淋巴结细胞中的 HIV-1 复制(IC_{50} 为 53 μmol/L, ED_{50} 为 10 μmol/L)和 HIV-1 重组逆转录酶协同逆转录酶活性,并据相关化合物探讨了构效关系^[15]。

3 抗生育作用

3.1 对雄性生殖系统的影响

雷公藤对生殖系统的影响被作为毒副作用认识已久。近年来,将雷公藤作为一生育调节剂及雄性抗生育药进行系统研究,已被列为我国计划生育科研重点项目之一。

雄性大鼠灌服 T_1 , 10 mg/kg/d, 8 周后全部动物失去生育能力,但性行为和血液睾酮(T)水平及各脏器组织光镜检查无明显改变^[16]。在治疗轻度银屑病时,成年已婚男子服用雷公藤 2 月后,精子浓度和活力指数达不育水平;停药 2 月,精子指标恢复。服药期间,血清促黄体生成素(LH)和 T 浓度轻度升高,停药后恢复正常,血清促卵泡生成素(FSH)浓度无显著改变^[16]。对精液中多核巨细胞的超微结构观察发现,有多核生精细胞和多核巨噬细胞两种,前者有奇数有偶数,后者吞噬许多精子残体,它们的产生可能是雷公藤细胞毒作用和机体自身免疫反应的结果^[17]。

大量的研究发现, T_1 能降低初级精母细胞核内 DNA 含量,作用的靶细胞主要是精母细胞和精子细胞,作用部位涉及睾丸、附睾和精子,作用部位和病变程度与给药总量有关,最终亦可累及精原细胞^[18]。

单体的研究表明:它们的抗生育活性与免疫抑

制活性是不可分的,在构效关系上有密切的平行关系,且有迹象提示两类活性在作用原理上有内在联系。由附表看出,相对高的抗生育活性在抗炎免疫治疗时表现为生殖毒性,但尚未发现致畸作用,及对子代生长、发育或运动反射有明显影响,这提示它们主要作用于精子细胞阶段,干扰其圆形向镰刀形转变,而非作用于精原细胞遗传基因所致^[19,20]。

T_4 对血中生殖激素无显著影响,但离体培养时对间质细胞可能有抑制作用^[21]。 T_4 主要作用于附睾精子,对生殖细胞无明显遗传损伤效应,不象 T_1 和 T_{10} 会导致精子头部异常发生率增加,这提示 T_4 作用环节较为理想,也证明 T_{10} 是一种遗传毒性物质^[22]。由于以附睾腔内精子为目标的雄性抗生育药是当前国际学术界的重点研究方向, T_4 很可能发展成理想的雄性抗生育药^[23]。

T_4 与我国首创的雄性抗生育药棉酚相比,作用环节不尽相同。在体外,100 ng/ml T_4 对顶体酶的作用与 100 μg/ml 棉酚相当,表明 T_4 对精子有直接抑制作用。体内实验表明, T_4 可能直接作用于精子的骨架系统,进而累及线粒体鞘的结构功能。 T_4 对睾丸曲精细管的影响远小于棉酚,无显著抑制嗜银蛋白质合成的作用;对内脏的影响小,不象棉酚有低血钾及给药后精子产生不可恢复现象,也不会引起动物体重增加减缓、皮毛变黄、精神萎缩等毒性反应^[24,25]。

T_9 与 T_4 有相似的抗生育作用,抗生育活性为 T_1 的 100 倍^[26]。但近期的研究发现, T_1 和单体 T_7 、 T_4 及 T_{10} 等均能抑制精核蛋白生物合成,阻断核蛋白组型转换,使染色体异常。由于有报道发现核蛋白组型异常能致不育及习惯性流产,或与某些男子不育有关,因此这类药物是否会造成遗传学方面的不良后果,乃是一个值得深入研究的问题^[27]。

3.2 对雌性生殖系统的影响

临床观察发现, T_1 可使育龄女性患者月经减少甚至闭经,阴道细胞有不同程度萎缩。 T_1 对雌鼠生殖系统的影响远较雄鼠轻,可致性周期不规则、子宫减轻,提示可能与其非选择性地抑制更新组织有丝分裂的作用有关^[28]。

4 抗肿瘤作用

1972 年 Kupchan^[29] 就报告了以 KB 细胞为指示从雷公藤中分得 T_1 , 同时又以 L₁₂₁₀、P₃₈₈ 瘤谱为指示分得 T_{10} 和 T_8 , 抗瘤浓度为 0.1 mg/kg。 T_{10} 于 0.2 及 0.25 mg/kg ip 时,能延长 L₆₁₅ 白血病小鼠的存活时

间,且存活小鼠经数次攻击不致白血病。1 ng/ml T₁₀可抑制人离体鼻咽癌 KB 细胞^[23]。

实验发现, T₁₀和 T₈ 抗肿瘤的同时,能抑制 RNA 及蛋白质的合成,并选择性地使磷酸果糖激酶上的巯基失活,抑制肝糖元合成;使 RNA 聚合酶失活,干扰 DNA 的复制。这主要是内酯环上的 α -亚甲基 γ 内酯功能团的亲电作用,以及 9,10-环氧基加上 14 β -羟基的催化,选择性地与巯基作用的结果^[24]。

近期研究发现, T₁₀能抑制乳癌和胃癌细胞系集落的形成,强度与对人白血病细胞系 HL-60 的相近, IC₅₀ 为 0.504~1.22 μ g/L, PPC 估计值为 0.15 mg/L^[25]。对 HeLa 细胞动力学影响的实验发现, T₁₀对时相同步化细胞均有杀伤作用,对 S 期细胞敏感^[31]。

5 结语

随着研究的深入,对雷公藤及其单体药理作用特点的认识也越来越全面。迄今研究发现,雷公藤的药理作用是其萜类及生物碱类化合物共同作用的结果,其中尤以环氧二萜内酯化合物活性最高;它们的抗生育活性与免疫抑制活性有平行关系。在抗炎免疫治疗时,相对高效价的抗生育活性表现为一种生殖毒性,反之,在抗生育应用时,这种“亚临床”表现也不容忽视,这种现象是检测方法的敏感性或是由量变到质变的问题尚无定论。

此外,许多实验也提示它们抗生育作用的选择性、靶细胞以及病变的可逆程度与疗程和总剂量有关^[18],且有研究显示它们可致精子染色体异常^[27]。虽然 T₁ 及 T₄ 对仔鼠运动反射影响的实验提示它们所致的精子头部变形可能是暂时的和可逆的,但尚无确切结论。

因此,在同一化合物中,两类活性共存又不相容的问题,以及雷公藤及其单体作为一种生理调节剂的利弊问题,还需进行深入和长期的试验才能做出评价。

参考文献

- 1 贾力.雷公藤属植物化学、药理和临床应用.药学通报,1985,20(2):101
- 2 周广耀.雷公藤的临床生化及生化药理研究进展.中国医院药学杂志,1989,9(7):320
- 3 郑家润,顾克显,徐兰芳等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选 I. 7 个环氧二萜内酯化合物体内抗炎免疫活性的比较.中国医学科学院学报,1991,13(6):391
- 4 吕燮余,马鹏程,陈云等.雷公藤中雷藤氯内酯醇(T₄)的分离与结构鉴定.中国医学科学院学报,1990,12(3):157
- 5 顾克显,郑家润,高纪伟等.雷醇内酯的抗炎作用.中国药理学通报,1994,10(1):54
- 6 张罗修,余方考,郑秋影等.雷公藤红素抑制抗体形成及抗炎作用.药学学报,1990,25(8):573
- 7 李卫民,高英.雷公藤的化学、药理研究进展.中成药,1991,13(9):34
- 8 郑家润,方林,顾克显等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选 V. 7 个环氧二萜内酯化合物体内外对 T、B 淋巴细胞增殖的影响.中国医学科学院学报,1994,18(1):24
- 9 蒲丽霞,张覃沐.雷公藤内酯对 T 淋巴细胞功能的影响.中国药理学报,1990,11(1):76
- 10 裴仁九,齐荔红,周明等.雷公藤甲素对小鼠细胞免疫功能的影响.福建药学杂志,1992,4(1):3
- 11 骆丹,徐文严.雷公藤 T₄ 单体的免疫调节作用 I. T₄ 对小鼠脾细胞 NK 活性的调节.中国医学科学院学报,1990,12(2):115
- 12 张罗修,潘德济,张纬江.雷公藤红素对小鼠淋巴细胞增生的抑制作用.中国药理学报,1986,7(1):85
- 13 徐维敏,张罗修,程彩华等.雷公藤红素对 IL-1 和 IL-2 活性及 PGE2 释放的抑制作用.药学学报,1991,26(9):641
- 14 郑幼兰,徐娅,林建峰.雷公藤春碱和雷公藤新碱的免疫抑制作用.药学学报,1989,24(8):568
- 15 赵强摘.从雷公藤中提取的抗 HIV 成分及其相关化合物的构效关系.国外医药—植物药分册,1993,8(1):28
- 16 马鼎志,张晓琳,李岩等.雷公藤对男性激素的影响.男性学杂志,1991,5(2):80
- 17 贾太和,王晓旭,武丽等.雷公藤服用者精液中多核巨细胞的超微结构观察.男性学杂志,1991,5(2):83
- 18 郑家润,顾克显,高纪伟等.雷公藤抗炎免疫及抗生育活性成分的筛选 IV. 7 个环氧二萜内酯化合物体内雄性抗生育活性的比较.中国医学科学院学报,1991,13(6):398
- 19 叶惟三,邓燕春,黄玉苓等.雷公藤多甙及其单体 T₄ 对仔鼠运动反射的影响.男性学杂志,1991,5(4):203
- 20 陈利群,吴楚英,庞心竹等.GTW 对豚鼠睾丸附睾结构及功能的影响.男性学杂志,1992,6(3):151
- 21 叶惟三,邓燕春,黄玉苓等.雷藤氯内酯醇对大鼠生殖细胞的遗传效应.男性学杂志,1991,5(3):130
- 22 叶惟三,黄玉苓,邓燕春等.雷公藤多甙及其单体 T₄ 对大鼠精子发生影响的初步观察.中国医学科学院学报,1991,13(6):391

- 报,1991,13(4):235
- 23 丁菊红,陶静藏,张 琪等. 雷公藤中有效化合物 T₄ 对大鼠生殖内分泌的影响. 男性学杂志, 1991, 5(3): 135
- 24 卢清显,陈啸梅,刘 平等. 雷公藤单体 T₄ 与棉酚抗生育机理及毒性作用的比较. 中国医学科学院学报, 1990, 12(6): 440
- 25 叶惟三,邓燕春,黄玉苓等. T₄ 与棉酚抗生育作用的比较研究. 男性学杂志, 1992, 6(3): 147
- 26 叶惟三,吕燮余,范勇毅等. 雷公藤单体雷醇内酯对雄鼠的抗生育作用. 中国药理学通报, 1992, 8(2): 115
- 27 戴文平,刘 平,韩玉华等. 雷公藤单体 T₄、T₇、T₁₅ 及雷公藤内酯醇对大鼠精子核蛋白组型的影响. 中国医学科学院学报, 1994, 16(1): 20
- 28 施昌年. 雷公藤药理作用的研究进展. 中国医院药学杂志, 1989, 9(3): 111
- 29 Kupchan SM, Willian AC, Richard GD, et al. Triptolide and triptolide, novel antileukemic diterpenoid triepoxides from *Tripterygium wilfordii*. *J Am Chem Soc* 1972, 94(20): 7194
- 30 魏一生,安达勇. 雷公藤甲素对乳癌和胃癌细胞系集落形成的抑制作用. 中国药理学报, 1991, 12(5): 406
- 31 许建华,李常春,黄自强. 雷公藤内酯对 HeLa 细胞的细胞动力学影响. 中国药理学报, 1989, 10(6): 550

药学书刊征订信息

▲《中国药学年鉴》是一部逐年连续出版的资料性、综合性药学工具书,全书设有药学研究、药学教育、药品生产与流通、医院药学、药政管理、药学书刊、药学人物、学会及学术活动、重要药学记事、附录十大栏目,第十一卷(1994)已于 1995 年 6 月出版,每册定价 45.00 元(含邮资)。

▲《现代临床治疗药物大全》是由卫生部、中国人民解放军总后勤部卫生部、国家医药管理局组织编写的大型临床药物参考书,中国医药科技出版社出版。全书分上、下篇,上篇为西药部分,收录了目前临床治疗中广泛应用的药物 2000 余种;下篇为中成药部分,收载目前疗效确凿、临床资料翔实的中成药 1300 余种。本书适合临床各科医师参阅,也可供药品研究、开发、生产、营销人员参考。该书 16 开布面精装,每册订价 90 元(含邮资)。

▲《中国医药产品检索指南》您知道每种药品我国有多少生产厂家吗?

当新药开发部门需要了解某一药品的市场饱和度及市场覆盖率时,当医药营销机构需要比较同一产品不同厂家的价格信息时,《中国医药产品检索指南》为您提供最新、最全的市场决策依据!该书收载了截至 1994 年我国近 3000 家医药企业生产的原料药、西药制剂、中药、保健药品、生物制剂、生化药品、卫生材料、药用化学试剂等品种 1 万余条,你可以从所关心的药品入手,一目了然地检索出全国到底有多少厂家生产此种产品(包括各种剂型),以及产品批准文号,还可查找试生产品种、生产品种、停产品种、淘汰品种、保护品种及部分新药开发单位。该书以科学的编排方式,首次以市场为切入点,可帮助医药企业分析竞争对手、了解合作伙伴、是制药厂家、医药公司、外贸医保、医院药房的急需工具书!该书 200 余万字,电脑照排,16 开精装。每册定价 320 元(含邮资)。

▲《当代结构药物全集》由北京科学技术出版社出版,全书约 1000 万字。全书根据治疗范围分为四十七大类,共收载约 6000 个药品。每一个药物包含十九项内容,还附有中、英、日、法、俄文索引。该编著尽可能收载有史以来所有已知化学结构的药物,来源可靠,内容全面、用词准确、文字简练、检索方便,具实用性、法定性和权威性。该书对广大医务工作者和药物研究、生产、教学、药品销售和管理人员都有参考价值。16 开精装本,每套(上、下册)定价 410(含邮资)。

以上书刊请向中国药学年鉴编辑部订购。

地址:南京童家巷 24 号中国药学年鉴编辑部 邮政编码:210009 联系人:印高凤

电话:6631611-478 银行帐号:中国银行南京城北办 0440302051117011400