

## · 论 著 ·

## 基于伸缩移动窗口相似度与贝叶斯法的药品拉曼光谱分析

陈秀娟<sup>1</sup>, 陈 辉<sup>2</sup>, 魏 航<sup>3</sup>, 柳 艳<sup>1</sup>, 陆 峰<sup>1</sup> (1. 第二军医大学药学院, 上海 200433; 2. 上海迪亚凯特生物医药科技有限公司, 上海 200070; 3. 广州中医药大学医学信息工程学院, 广东 广州 510006)

**[摘要]** **目的** 提出伸缩移动窗口相似度结合贝叶斯法通过拉曼光谱技术对弱主药信号药品的真假进行快速判别。**方法** 采用伸缩移动窗口相似度方法, 以弱主药信号药品的药用活性成分(API)的拉曼光谱峰宽为参照, 动态调整窗口的大小。在窗口内, 分别计算 API 的拉曼光谱峰信号与药品拉曼光谱的相似度, 以及药品与辅料的拉曼光谱相似度, 选择那些突出 API 拉曼光谱峰信号对弱主药信号药品的拉曼光谱信号有贡献的窗口作为贝叶斯判别模型的变量, 进而构建弱主药信号药品真假判别模型。**结果** 本研究构建的弱主药信号药品真假判别模型对弱主药信号药品的真假准确识别率为 94.7%, 对验证集样本准确识别率为 95.6%。**结论** 基于伸缩移动窗口相似度与贝叶斯算法构建的贝叶斯判别模型可以对弱主药信号药品的真假进行快速判别。

**[关键词]** 伸缩移动窗口相似度; 贝叶斯判别; 拉曼光谱; 药品真假判别

**[中图分类号]** R927.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2018)03-0210-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.004

## Drug analysis based on scalable moving-window similarity and Bayesian method by Raman spectroscopy

CHEN Xiujian<sup>1</sup>, CHEN Hui<sup>2</sup>, WEI Hang<sup>3</sup>, LIU Yan<sup>1</sup>, LU Feng<sup>1</sup> (School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai, 200433, China; 2. Shanghai DiaCartra Biomedical LLC, Shanghai 200070, China; 3. School of Medical Information Engineering, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510006, China)

**[Abstract]** **Objective** To propose scalable moving-window similarity combined with Bayesian for rapid discriminating low active pharmaceutical ingredient (API) signal drugs (LAPIDs). **Methods** The scalable moving-window similarity method was employed by setting the window size dynamically according to API's peak width. In each window, the correlation coefficient (CC) of API's peak spectrum signal with LAPID's spectrum and LAPID's spectrum with excipient's spectrum were calculated respectively. The LAPIDs discrimination model was established by choosing windows with most contribution of the API spectral signal to the LAPID spectrum as variables for Bayesian discriminant model. **Results** The accuracy rate of LAPIDs discrimination model for discriminating LAPIDs was 94.7%. The accuracy rate of the model for discriminating testing samples was 95.6%. **Conclusion** Bayesian discrimination model based on scalable moving-window similarity and Bayesian algorithm can quickly discriminate LAPIDs.

**[Key words]** scalable moving-window similarity; Bayesian discrimination; Raman spectroscopy; drug authenticity discrimination

### 引言

目前, 假冒伪造药品(假药)仍然潜伏在药品流

通市场中的各个角落, 严重威胁着全球公共卫生系统的安全以及消费者的健康<sup>[1,2]</sup>。很多假药都不含原药的药用活性成分(API), 患者一旦使用了假药, 不仅无法治疗疾病, 而且还会耽误其最佳治疗时间。因此, 在药品质量控制中, 假药的真假判别分析至关重要。

近年来, 拉曼光谱以其快速、无损、前处理简单(甚至不需要前处理)等优点成为药品检测的重要分析工具之一。结合化学计量学理论, 拉曼光谱法在对药品的真假快速判别、快速检测分析研究中也取得了巨大突破<sup>[3-6]</sup>, 然而, 已报道的方法基本都是实

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81573598); 国家重大科学仪器设备开发专项“便携式薄层色谱-拉曼光谱联用仪及其药品快检支撑系统”(2012YQ18013203)

**[作者简介]** 陈秀娟, 硕士研究生, 研究方向: 药物质量信息学, Email: 18826410926@139.com

**[通讯作者]** 陆 峰, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 药物质量控制和化学计量学研究, Email: fenglufeng@hotmail.com

现对高含量(药品中 API 含量所占比例较高,比如 40%~80%)药品的快速检测<sup>[3,4]</sup>。随着药物研究和制药技术的进步,药用功效大而 API 含量低(药品中 API 含量所占比例<15%)的药品越来越多。通常,这类药品中 API 的拉曼光谱信号会被含量高的辅料信号掩盖,使得药品的拉曼光谱和某药用辅料(如淀粉)的拉曼光谱相似度>0.7,但是与其 API 的拉曼光谱的相似度却<0.55,这种情况称该类药品为弱主药信号药品(LASIDs)<sup>[7]</sup>,相应辅料称为疑似主要辅料。目前,对弱主药信号药品中的假药检测只能使用复杂且耗时的方法才能识别<sup>[8]</sup>,无法对弱主药信号药品的真假进行快速判别。然而,随着弱主药信号药品在药品流通市场的占比逐渐增大,研究弱主药信号药品的真假快速判别方法迫在眉睫。

本研究提出基于伸缩移动窗口相似度结合贝叶斯方法对弱主药信号药品的真假进行快速判别,利用伸缩移动窗口相似度分析 API 的拉曼光谱峰信号对弱主药信号药品的拉曼光谱信号的贡献情况,以及该信号贡献受到疑似主要辅料的拉曼光谱信号干扰情况,从中选择比较能突出 API 的拉曼光谱峰信号对弱主药信号药品的拉曼光谱信号有贡献的窗口作为贝叶斯判别模型的变量,进而结合贝叶斯法构建弱主药信号药品真假的判别模型。

## 1 实验方法

### 1.1 样品与仪器

笔者收集弱主药信号药品 50 种、弱主药信号药品对应 API 以及其他 API 共 53 种、常用药用辅料 5 种,将一个弱主药信号药品及其对应 API 与疑似主要辅料构成一个阳性样本,同理,将一个弱主药信号药品与非对应 API 以及疑似主要辅料构成一个阴性样本,如果一个弱主药信号药品有 2 个疑似主要辅料,则可以构成 2 个样本。本研究共构建阳性样本 94 个,阴性样本 280 个,将 2 种样本分别随机抽取 74 个和 210 个样本作为方法的训练集,余下则为验证集(训练集 284 个样本,验证集 90 个样本)。本研究使用的所有药品与 API 以及辅料都由上海食品药品检验所提供。

使用 K-Sens 拉曼光谱仪(上海复享光学股份有限公司)在 10 倍目镜下聚焦采集样品光谱,积分时间为 5 s,光谱范围为 175~2 000  $\text{cm}^{-1}$ ,分辨率为 6.0  $\text{cm}^{-1}$ 。

### 1.2 光谱数据预处理

对所有采集的样品拉曼光谱都进行相同的数据

预处理,先对光谱进行剪切,保留波长 300~1 800  $\text{cm}^{-1}$ 之间的光谱信息,然后进行 airPLS 基线校正<sup>[9]</sup>和 Savitzky-Golay 光谱平滑<sup>[10]</sup>,最后进行最大最小归一化处理。

### 1.3 伸缩移动窗口相似度算法

伸缩移动窗口可以动态伸长或缩短其窗口宽度,利用一阶导数和插值法,根据 API 光谱的峰宽度设置移动窗口大小;移动窗口在 API 光谱的第一个峰的第一个波长点处开始向右依次移动,假设 API 光谱的峰宽为  $w_i$ (其中  $i$  表示第  $i$  个峰),则窗口移动到该位置时,窗口宽度将动态调整为  $w_i$ ,即窗口从第  $i$  个峰的第一个波长点处开始移动,移动  $w_{i+1}$  个波长点停止移动,则此时第  $i$  个峰正好在窗口内。当每移动一次窗口,则用伸缩移动窗口相似度计算窗口内药品与 API 的拉曼光谱相似度以及药品与疑似主要辅料的拉曼光谱相似度,伸缩移动窗口相似度(SC)的计算公式如下:

$$SC = \frac{1}{n-1} \sum \left( \frac{x_i - \bar{x}}{S_x} \right) \left( \frac{x_i - \bar{z}}{S_z} \right)$$

其中,  $X = [x_1, x_2, \dots, x_n]$  为一个向量,表示窗口内待检光谱各个波长点的强度,  $\bar{X}$  和  $S_x$  则分别表示  $X$  的平均光谱强度和光谱强度的标准偏差。同理,  $Z = [z_1, z_2, \dots, z_n]$  表示窗口内参照光谱(API 或者辅料)各个波长点的强度,  $\bar{Z}$  和  $S_z$  则分别表示  $Z$  的平均光谱强度和光谱强度的标准偏差。本研究使用 python3 在 PyCharm(版本为 PyCharm Community Edition 2016.1.2)下编写程序实现拉曼光谱的伸缩移动窗口相似度计算。

### 1.4 贝叶斯判别算法

基于伸缩移动窗口相似度算法,得到若干个窗口相似度,包含药品与 API 的拉曼光谱相似度以及药品与疑似主要辅料的拉曼光谱相似度,这些窗口相似度值各不相同,并不能直接用于判断药品的真假。而判别分析是多元统计分析中用于判别研究对象所属类型的方法<sup>[11-13]</sup>,本研究利用逐步贝叶斯判别算法对这些窗口相似度作进一步判别分析,使用 SPSS 软件(18.0 版本)构建贝叶斯判别模型以对药品进行定性分析。贝叶斯判别根据贝叶斯统计思想进行判别分析,即假设对研究对象有一定认识,并且用先验概率来描述该认识,进而通过样本数据不断修正该已有认识(即先验概率分布),从而得到后验概率分布,最后得到关于研究对象的判别模型。贝叶斯公式如下:

$$P(B_i | A) = \frac{P(A | B_i) P(B_i)}{\sum_{i=1}^n P(A | B_i) P(B_i)}$$

其中,  $P(B_i | A)$  指在  $A$  发生的情况下事件  $B_i$  发生的概率,  $B_1, B_2, \dots, B_n$  为事件组,  $P(B_i)$  指事件  $B_i$  发生的概率。贝叶斯判别的后验概率计算公式如下:

$$P(T_i | x_0) = \frac{t_i f_i(x_0)}{\sum_{i=1}^n t_i f_i(x_0)}$$

其中,  $T_i$  为第  $i$  类, 则  $P(T_i | x_0)$  表示事件  $x_0$  属于  $T_i$  类的概率,  $f_i(x)$  表示  $T_i$  的概率密度函数,  $t_i$  表示  $T_i$  出现的先验概率。

## 2 结果与讨论

本实验所研究的弱主药信号药品的拉曼光谱均与其疑似主要辅料的拉曼光谱相似度高, 全谱相似度值都在 0.7 以上, 然而这类药品与其 API 的相似度却都  $< 0.55$ , 拉曼光谱如图 1 所示。对于这样的药品, 并不能直接在药品的拉曼光谱中找到 API 的信号信息, 而相似度值也不能作为药品真假的判别依据。

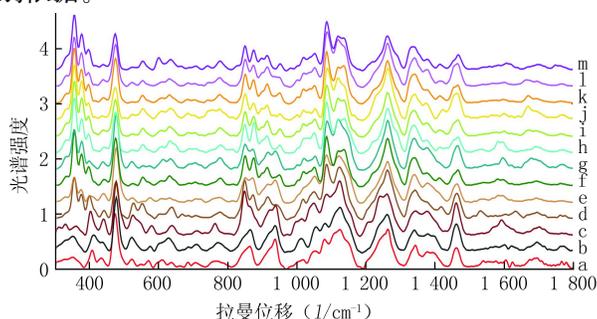


图 1 弱主药信号药品的拉曼光谱图

a. 辅料; b-m. 弱主药信号药品

本研究采用伸缩移动窗口相似度算法计算药品与其 API 的拉曼光谱的窗口相似度, 以 API 光谱的峰宽为参照动态调整移动窗口的大小, 使得移动到某处的窗口大小与该位置上 API 的峰宽大小保持一致。每移动一次窗口, 则计算窗口内药品与 API 的光谱相似度, 最终得到 API 的每个光谱峰与相应位置上药品光谱区段的相似度值。由图 2 可见, 这样的伸缩移动窗口相似度结果, 可以反映出 API 光谱中的峰信号在药品光谱信号中的贡献情况。例如, 窗口内 API 光谱峰信号与药品光谱的相似度值  $> 0.95$ , 则说明该峰信号在药品光谱信号中是有贡献的。同理, 还可以计算得到药品与疑似主要辅料光谱移动窗口的相似度。由图 3 可知, 将窗口内药品和 API 的光谱相似度, 与药品和疑似主要辅料的光谱相似度结果进行对比, 不仅可以看到 API 光谱中峰信号对药品光谱信号的贡献情况, 还可以看

到 API 光谱中峰信号对药品光谱的贡献信息是否受到疑似主要辅料的光谱信号的影响。例如, 窗口内 API 光谱的峰与药品光谱的相似度值为 0.88, 但该窗口内药品光谱与疑似主要辅料光谱的相似度值却  $> 0.95$  (图 3a 处), 说明该 API 光谱中的峰信号贡献是受到辅料信号影响的, 因此, 不能直接判断该窗口内药品光谱信号主要来自于 API 光谱峰信号的贡献。然而, 如果窗口内 API 光谱的峰信号与药品光谱的相似度值  $> 0.95$ , 且窗口内药品光谱与疑似主要辅料光谱的相似度值为 0.50 (图 3b 处), 则说明该 API 光谱峰信号的贡献没有受到辅料信号影响, 可以判断在该窗口内, 药品光谱信号主要来自于 API 光谱峰信号的贡献。

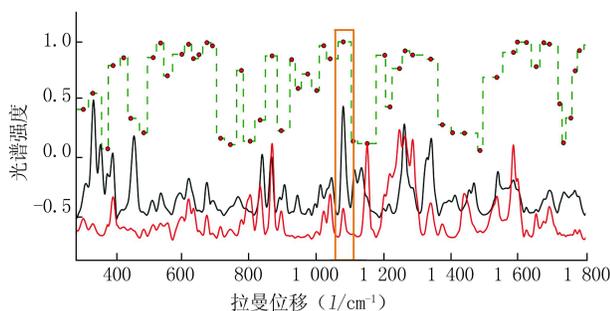


图 2 弱主药信号药品的拉曼光谱与其 API 光谱峰信号的伸缩移动窗口相似度计算结果图

—: API; —: 弱主药信号药品;  
- - -: 弱主药信号药品与 API 光谱的伸缩移动窗口相似度

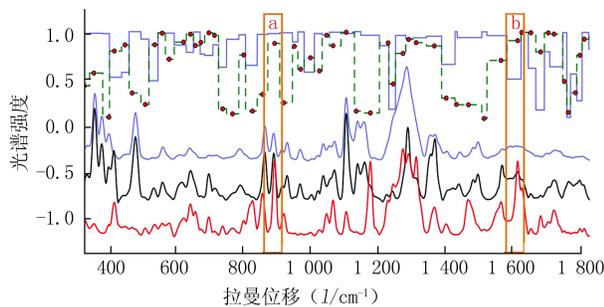


图 3 弱主药信号药品分别与 API、疑似主要辅料光谱的伸缩移动窗口相似度对比结果图

—: 疑似主要辅料; - - -: 弱主药信号药品与 API 光谱的伸缩移动窗口相似度;  
—: API; —: 弱主药信号药品与疑似主要辅料光谱的伸缩移动窗口相似度

基于伸缩移动窗口相似度算法的计算结果, 本研究采用贝叶斯判别对窗口相似度作进一步分析。由于窗口相似度反映了 API 的光谱峰对药品光谱的贡献以及相应的辅料信号干扰影响, 因此, 利用贝叶斯判别方法根据窗口相似度构建贝叶斯判别模型, 可以得到 API 的光谱峰对药品光谱的总体贡献模型, 进而判断药品真假。本研究采用 284 个样本

作为训练集构建贝叶斯判别模型,分别计算每个样本中药品与 API 光谱,药品与疑似主要辅料光谱的伸缩移动窗口相似度,然后选择那些突出 API 光谱峰信号对药品光谱信号有贡献的窗口相似度作为贝叶斯判别模型的变量以构建模型。笔者选择了以下 4 个变量:①药品与 API 光谱峰相似度值 $>0.9$ 的窗口个数;②药品与 API 光谱峰相似度值在 $0.8\sim 0.9$ 之间的窗口个数;③药品与 API 光谱峰相似度值在 $0.7\sim 0.8$ 之间的窗口个数;④药品与 API 光谱峰相似度值大于药品与疑似主要辅料光谱相似度的窗口个数。其中,前 3 个变量主要反映 API 光谱峰对药品光谱信号的贡献情况,最后一个变量则是反映 API 光谱峰对药品光谱信号贡献时,受到疑似主要辅料的干扰情况。

使用逐步法贝叶斯判别构建模型,最后保留 2 个变量,分别是:①药品与 API 光谱峰相似度值 $>0.9$ 的窗口个数;②药品与 API 光谱峰相似度值大于药品与疑似主要辅料光谱相似度的窗口个数。本研究所构建的贝叶斯判别模型对样本的准确识别率为 94.7%,采用“留一法”进行内部交叉验证,内部交叉验证分组样本的准确识别率亦为 94.7%。训练集的 74 个阳性样本中,有 64 个被检测为真阳性样本。210 个阴性样本中,有 207 个被检测为真阴性样本。因此,该模型的灵敏度与特异性分别为 83.8% 和 98.6%。

采用验证集对该模型进行验证,对验证集样本的准确识别率为 95.6%。利用模型对验证集的样本进行药品真假分类,结果如图 4 所示,其中,对假药的准确辨别率高达 100%,而真药中有 4 个样品被误判为假药。进一步考察该判别模型,使用偏最小二乘判别分析法<sup>[14]</sup>对验证集进行药品真假分类,用以对比贝叶斯判别模型的结果,如图 5 所示。结果表明,最小二乘判别分析法对验证集中假药的准备识别率为 100%,而对真药的识别中,有 4 个样品被误判为假药。贝叶斯判别模型对验证集的分类结果与用偏最小二乘判别分析法的分类结果一致,从一定程度上讲,该贝叶斯判别模型对弱主药信号药品的真假进行快速判别是可行的。

### 3 结论

本研究提出基于伸缩移动窗口相似度与贝叶斯算法的弱主药信号药品的真假快速辨别分析方法。弱主药信号药品的拉曼光谱与其疑似主要辅料的拉曼光谱非常相似(相似度值均 $>0.7$ ),且弱主药信号药品的拉曼光谱与其 API 的拉曼光谱相似度很低

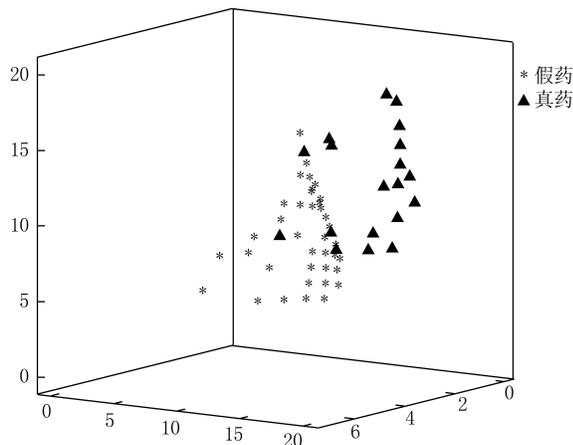


图 4 贝叶斯判别模型对验证集样本进行药品真假分类结果

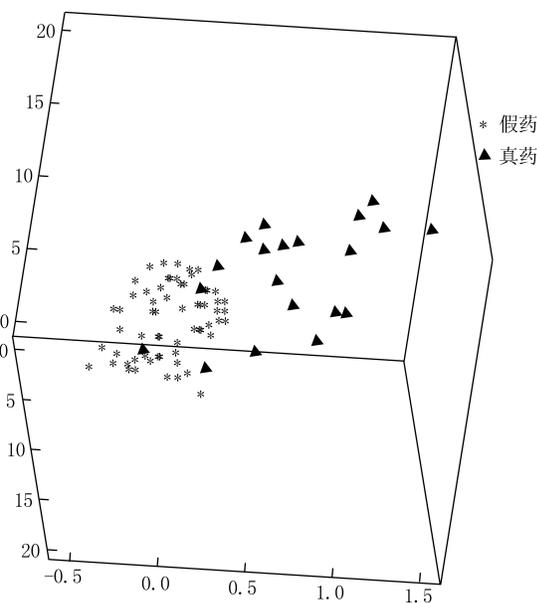


图 5 偏最小二乘判别分析法对验证集样本进行药品真假分类结果

(相似度值均 $<0.55$ )。对于这样的药品,很难直接在药品的拉曼光谱中找到 API 的信号信息。然而,根据 API 的峰宽,动态调整移动窗口的大小,使用伸缩移动窗口相似度算法,容易观察到 API 拉曼光谱信号中,对药品拉曼光谱信号贡献比较明显的峰,将这些峰所对应的伸缩移动窗口个数作为特征变量,进而利用贝叶斯算法构建判别模型,以鉴别药品真假,该模型药品真假的准确识别率为 94.7%,可以对弱主药信号药品的真假做出快速判别。

### 【参考文献】

[1] Höllein L, Kaale E, Mwalwisi YH, et al. Routine quality control of medicines in developing countries: Analytical chal-

- lenges, regulatory infrastructures and the prevalence of counterfeit medicines in Tanzania [J]. *Trend Anal Chem*, 2016, 76: 60-70.
- [2] Valverde JL. Illegal medicines as threats to public health [J]. *Pharm Polic Law*, 2017, 19(1): 1-16.
- [3] Loethen YL, Kauffman JF, Buhse LF, *et al.* Rapid screening of anti-infective drug products for counterfeits using Raman spectral library-based correlation methods [J]. *Analyst*, 2015, 140(21): 7225-7233.
- [4] Lawson LS, Rodriguez JD. Raman barcode for counterfeit drug product detection [J]. *Anal Chem*, 2016, 88(9): 4706-4713.
- [5] de Veij M, Deneckere A, Vandenaebale P, *et al.* Detection of counterfeit Viagra<sup>®</sup> with Raman spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46(2): 303-309.
- [6] Roggo Y, Degardin K, Margot P. Identification of pharmaceutical tablets by Raman spectroscopy and chemometrics [J]. *Talanta*, 2010, 81(3): 988-995.
- [7] Li X, Chen H, Zhu Q, *et al.* Analysis of low active-pharmaceutical-ingredient signal drugs based on thin layer chromatography and surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 131: 410-419.
- [8] Litti L, Amendola V, Toffoli G, *et al.* Detection of low-quantity anticancer drugs by surface-enhanced Raman scattering [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2016, 408(8): 2123-2131.
- [9] Zhang ZM, Chen S, Liang YZ. Baseline correction using adaptive iteratively reweighted penalized least squares [J]. *Analyst*, 2010, 135(5): 1138-1146.
- [10] Steiner J, Termonia Y, Deltour J. Smoothing and differentiation of data by simplified least squares procedure [J]. *Anal Chem*, 1972, 44(11): 1906-1909.
- [11] 陶思嘉, 李梦华, 李景明, 等. 红外光谱及 Bayes 信息融合技术的葡萄酒鉴别研究 [J]. *分析化学*, 2014, 42(2): 215-220.
- [12] 周扬, 吕进, 戴曙光, 等. 基于贝叶斯决策的近红外光谱药片分类方法 [J]. *分析化学*, 2013, 41(2): 293-296.
- [13] 张微. 朴素贝叶斯分类模型在中红外光谱测原料奶掺假中的应用研究 [J]. *食品工程*, 2011(1): 49-53.
- [14] Cebeci Maltas D, Kwok K, Wang P, *et al.* Rapid classification of pharmaceutical ingredients with Raman spectroscopy using compressive detection strategy with PLS-DA multivariate filters [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 80: 63-68.

[收稿日期] 2018-02-01 [修回日期] 2018-03-26

[本文编辑] 李睿旻

(上接第 209 页)

- [11] Zhao ZJ, Zhao C, Xiao J, *et al.* Transdermal permeation and anti-inflammation activities of novel sinomenine derivatives [J]. *Molecules*, 2016, 21(11): 1520.
- [12] 安德烈, 赵子剑, 肖竟, 等. 一种青藤碱衍生物及其制备方法和应用: 102964303 A [P]. 2013-03-13.
- [13] 田莎莎, 张蓉, 杨凤英, 等. 青藤碱-4-羟基-棕榈酸酯的合成及其抗炎作用 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2014, 30(3): 262-265.
- [14] 罗烈. 青藤碱衍生物的合成及镇痛抗炎作用的定量构效关系研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005.
- [15] 郑兴良, 张宏志, 蒋宁飞, 等. 青藤碱 A 衍生物的合成 [J]. *湖南师范大学自然科学学报*, 2011, 34(4): 59-63.
- [16] Chai X, Guan Z, Yu S, *et al.* Design, synthesis and molecular docking studies of sinomenine derivatives [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2012, 22(18): 5849-5852.
- [17] 罗娟. 青藤碱的结构修饰及其抗炎活性研究 [D]. 成都: 四川大学, 2007.
- [18] 欧阳玲玲. 基于青藤碱的结构修饰与药学初步研究 [D]. 长沙: 长沙理工大学, 2010.
- [19] Lou YT, Ma LY, Wang M, *et al.* Regio- and stereoselective C10  $\beta$ -H functionalization of sinomenine: an access to more potent immunomodulating derivatives [J]. *Tetrahedron*, 2012, 68(9): 2172-2178.
- [20] 李玉峰, 朱红军, 钱溢, 等. 一类 14-羟基青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 101628893 A [P]. 2010-01-20.
- [21] 姚祝军, 孙兵, 楼杨通, 等. 一种青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 101798285 A [P]. 2010-08-11.
- [22] 姚祝军, 周海滨. C 环连接有吡嗪环的青藤碱衍生物、合成方法及其用途: 1687065 A [P]. 2005-10-26.
- [23] 姚祝军, 周海滨. C 环连接有五元杂环的青藤碱衍生物和合成方法: 1687070 A [P]. 2007-10-26.
- [24] Lou YT, Zhou HB, Zou J, *et al.* Modification of poorly bioactive sinomenine into more potent immunosuppressive agents by embedding of drug-like fragments [J]. *Tetrahedron Letters*, 2010, 51(3): 485-488.
- [25] 李玉峰, 卜清明, 潘毅, 等. 从青藤碱制备具有 (+)-C-Nor-morphinan 骨架的化合物 [J]. *有机化学*, 2009, 29(2): 259-264.
- [26] 叶仙蓉, 颜克序, 吴克美, 等. 青藤碱衍生物的合成及其抗炎镇痛活性 [J]. *药学报*, 2004, 39(3): 180-183.
- [27] 刘珺, 李建新, 邓张双. 青藤碱衍生物及其制备方法和应用. Sinomenine derivative and its preparation method and application: 101265266 B [P]. 2008-09-17.
- [28] Goto K, Shishido H. Sinomenine and disinomenine XXV. on three different sinomenine  $\gamma$ -methines [J]. *Bullet Chem Soc Jap*, 1931, 6(3): 79-87.
- [29] 潘毅, 李玉峰. 一类 N-烃基青藤碱及其制备方法: 1785976 [P]. 2006-06-14.
- [30] 潘毅, 李玉峰. 一类 17-磺酰基青藤碱及其制备方法: 1785977 A [P]. 2006-06-14.
- [31] 潘毅, 李玉峰. 一类 17-酰基青藤碱衍生物及其制备方法: 1821244 [P]. 2006-08-23.
- [32] 杨帆, 管忠俊, 柴晓云, 等. 青藤碱 N-取代衍生物的合成及抑制 NF- $\kappa$ B 转录活性作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(4): 413-417.

[收稿日期] 2017-10-09 [修回日期] 2017-12-29

[本文编辑] 李睿旻