

## 药物与白蛋白相互作用的研究进展

高保安, 陈建明(第二军医大学药学院药剂学教研室, 上海 200433)

**摘要** 目的:介绍药物与白蛋白的相互作用的国内研究进展。方法:以国内相关文献为基础进行分析和归纳,对不同种类的药物与白蛋白相互作用的研究方法、作用机制、结合类型和结合位数以及影响因素等方面分别综述。结果:许多药物与白蛋白有较强的结合作用。结论:阐明药物与白蛋白的相互作用有助于了解药物在体内的转运、分布、作用机制等,具有重要的实用价值和应用前景。

**关键词** 白蛋白;相互作用

**中图分类号**:R969.2      **文献标识码**:A      **文章编号**:1006-0111(2008)04-0241-04

药物进入人体一般都要通过血浆的贮存和转运,到达作用部位,发生药理作用。血清白蛋白是血浆中含量最丰富的载体蛋白,因此研究血清白蛋白与药物的结合作用具有重要的理论和现实意义。白蛋白是由 585 个氨基酸残基组成的单链球形蛋白质。具有维持血浆胶体渗透压作用,对水分在血管内外的分布影响极大。它能与许多物质结合,并起着载体蛋白的输送作用。因此,研究药物分子与蛋白质的相互作用对于了解药物的转运代谢过程,以及阐明生物大分子与小分子作用的本质具有十分重要的意义。本文主要对临床几种常见药物与白蛋白相互作用的研究方法、作用机制、结合类型和结合位数以及影响因素等方面进行综述。

### 1 天然药物与白蛋白的相互作用

**1.1 蒽醌类** 蒽醌类药物主要是羟基蒽醌类衍生物。其中大多数存在于大黄、何首乌、决明子、芦荟等中药材中。具有消炎、抗菌、利尿以及抗肿瘤、抗病毒等作用。

刘霞等<sup>[1]</sup>用表面等离子共振(SPR)传感器技术,研究了大黄中的主要成分大黄素、大黄酚及大黄素甲醚与人血清白蛋白(HSA)的相互作用,实时监测所得数据经过分析并计算蒽醌类药物与 HSA 结合的动力学常数、热力学常数及结合百分率。结果显示,蒽醌类药物与 HSA 都有不同程度的结合,其中结合百分率分别为 77.4%、68.7%、75.9%,并且它们的结合能力的顺序为:大黄素 > 大黄素甲醚 > 大黄酚。

大黄酸是蓼科类中药大黄中的一种有效成分,

具有导泻、利尿、抗菌、抗癌等作用。邬春华等<sup>[2]</sup>用电化学方法研究了大黄酸与白蛋白的相互作用,以 pH3.5, 0.2 mol/L Britton-Robinson 缓冲液为支持电解质,加入适量的大黄酸与牛血清白蛋白(BSA),与未加 BSA 的大黄酸溶液比较,用循环伏安法和示差脉冲伏安法对该体系进行研究和测定。结果显示,加入 BSA 与否,大黄酸的电化学参数并无显著改变。由此推测大黄酸与 BSA 作用形成了一种非活性的超分子化合物,BSA 分子中的疏水性氨基酸残基形成疏水性空腔进入大黄酸的萘环结构,BSA 的包埋使得大黄酸的电化学活性基团隐藏于 BSA 内部而不易在电极上发生氧化还原反应,从而使溶液中游离的大黄酸浓度减小。最终导致氧化还原峰电流降低。这种大黄酸与 BSA 结合形成一种超分子化合物及其在玻碳电极上的电化学行为,可望作为蛋白质的电化学探针用于蛋白质的测定。

**1.2 黄酮类** 黄酮类化合物(flavonoids)是一类由 C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 构成的多酚类(polyphenols)化合物,广泛存在于植物的各个部分,以花、叶居多。在植物体内大部分与糖结合成苷,一部分以游离形式存在,属于植物的二级代谢产物,具有抗病毒、抗癌、抗氧化、抗炎、抗衰老等药理作用。据报道,黄酮类药物能够与蛋白质或其它生物大分子发生特异性结合,进而调节它们的结构和功能并发挥其药理作用。

王玲等<sup>[3]</sup>用荧光猝灭法及能量转移原理研究了黄芩苷与 BSA 的相互作用。结果显示,黄芩苷与 BSA 荧光性氨基酸残基间的空间距离均小于 7 nm,因此 BSA 与黄芩苷间可以发生能量转移,使 BSA 荧光猝灭,据此推测非辐射能量转移与静态猝灭共同导致了 BSA 荧光猝灭;黄芩苷与 BSA 间存在相互作用,且荧光猝灭过程是由于形成了化合物而引起的静态猝灭,通过计算黄芩苷与 BSA

作者简介:高保安,男,药师. E-mail: gaobaoan1009@sohu.com.

通讯作者:陈建明. E-mail: yjcjm@163.com.

间的结合距离和能量转移效率,证明两者间可以发生能量转移,有较强的结合作用,可以被血清白蛋白储存和转运。

葛根素(puerarin, PR)是异黄酮类化合物,是由豆科植物野葛的根中提取的有效成分,常用来治疗心肌梗塞、冠心病、高血压和缺血性脑血管疾病。廖卫平等<sup>[4]</sup>用荧光猝灭法和紫外光谱法研究 PR 与 BSA 的相互作用。以 BSA 为荧光剂,PR 为荧光猝灭剂,在激发波长 225 nm、发射波长 340 nm 下测定荧光强度分别测相同浓度的 BSA 和 PR 的荧光发射光谱和紫外吸收光谱。结果显示,随着 PR 浓度的增加,BSA 的荧光强度有规律地降低且呈良好的线性关系,PR 与 BSA 的相互作用为静态猝灭过程。结合常数  $K_B = 1.37 \times 10^5 \text{ L/mol}$ ,根据 Forster 非辐射能量转移机理,计算出供体(BSA)与受体(PR)间距离  $r = 3.44 \text{ nm}$ ,能量转移效率  $E = 0.670$ 。根据热力学关系导出 PR 与 BSA 结合过程的  $\Delta G < 0$ 、 $\Delta S > 0$ ,表明其作用过程是一个熵增加、自由能减小的自发分子作用过程,根据热力学参数与作用力类型的关系,推测其是以疏水作用力为主的自发过程。

桔皮苷为橙皮素与芸香糖形成的糖苷,桔皮苷能降低血管通透性和毛细血管壁的脆性,具有较强抗氧化、抗癌等作用。运用荧光光谱、紫外光谱法研究了桔皮苷与 BSA 的相互作用。结果表明:桔皮苷与 BSA 之间主要为氢键或范德华作用力,作用过程是一个熵增加、自由能降低的自发分子间作用过程;用同步荧光技术考察了桔皮苷对 BSA 构象的影响,结果表明桔皮苷与 BSA 的作用使蛋白质的构象发生改变,酪氨酸残基所处微环境的极性增加,疏水性减小;根据 Forster 能量转移理论测得了供体与受体间结合距离  $r = 2.11 \text{ nm}$  和能量转移效率  $E = 0.173$ ,BSA 与桔皮苷之间存在着非辐射能量转移。因此,静态猝灭和非辐射能量转移是导致桔皮苷对 BSA 荧光猝灭的主要原因<sup>[5]</sup>。

**1.3 生物碱** 生物碱是存在于生物体中的一类含氮的碱性有机化合物,在天然植物中,绝大多数生物碱类化合物以盐及游离的形式存在,少数以酰胺等其他形式存在。近年来,关于生物碱与白蛋白相互作用的研究报道很多,表明多数生物碱可与白蛋白形成结合物。

小檗碱作为黄连、黄柏及三棵针等药用植物的重要组成部分,具有抗菌、降压、抗炎等作用。利用紫外光谱和荧光光谱技术研究了中药有效成分小檗碱与人血清白蛋白(HSA)的相互作用机制。利用荧光猝灭反应测得它们之间结合常数  $K = 1.168 \times$

$10^5 \text{ L/mol}$ ,结合位点数  $n = 5.26$ 。依据 Foerster 非辐射能量转移机制,测得供体-受体间结合距离  $r = 3.44 \text{ nm}$  和能量转移效率  $E = 0.303$ 。认为小檗碱在 HSA 的位置阻断了酪氨酸残基与色氨酸残基之间的能量转移,并使它们的荧光猝灭,并与色氨酸结合生成了较弱的荧光发光体<sup>[6]</sup>。

秋水仙碱可用于治疗痛风,对某些恶性肿瘤亦有较好的疗效。据报道<sup>[7]</sup>,秋水仙碱与血浆蛋白结合后可提高其生物利用率,并且可以通过与微管蛋白的结合起到抑制细胞增殖、分化、运动和物质转运等作用。采用紫外光谱法和荧光光谱法研究了秋水仙碱与牛血清白蛋白(BSA)的结合作用,表明生理 pH7.43 条件下秋水仙碱使 BSA 的紫外吸收峰增强,特征荧光峰猝灭。Stern-Volmer 猝灭曲线显示,秋水仙碱对 BSA 的荧光猝灭很可能是一个单一的静态猝灭过程。当  $\lambda_{ex} = 295 \text{ nm}$  时,秋水仙碱可以猝灭 BSA 中 97.1% 的色氨酸(Trp)残基。

蒂巴因(TB)是一种从鸦片中提取出来的异喹啉生物碱,与吗啡、可待因类似,作用于神经系统,有镇痛、麻醉作用,极易成瘾。用荧光光谱和紫外-可见吸收光谱研究了中性条件下蒂巴因与牛血清白蛋白(BSA)结合反应的光谱行为<sup>[8]</sup>,发现蒂巴因对 BSA 有较强的荧光猝灭作用,且蒂巴因的紫外吸收光谱和 BSA 的荧光发射光谱有一定程度的重叠,据此求得了其结合反应的结合位点数为 1,结合常数为  $3.76 \times 10^5$ ,作用距离 2.95 nm,并通过求算的基本热力学参数推测 1 分子的蒂巴因与 1 分子的蛋白质的 212 位色氨酸以静电作用力结合;随着蒂巴因浓度的增大,酪氨酸残基的发射波长基本不变而色氨酸残基的发射波长略有蓝移。这说明蒂巴因距离色氨酸较近,并且可使色氨酸的微环境疏水性增强;随 NaCl 浓度的增大即溶液离子强度的增大,体系荧光强度升高,说明蒂巴因与蛋白质之间的相互作用随溶液离子强度的增加而减弱。由此推断蒂巴因与 BSA 以静电作用结合。体系离子强度增大,破坏了二者之间的静电引力,减弱了蒂巴因对蛋白质的荧光猝灭作用,因而体系荧光增强。

**1.4 萜类化合物** 紫杉醇被誉为 20 世纪 90 年代抗肿瘤药三大成就之一,属二萜类化合物,它既是妇科卵巢癌、乳腺癌和非小细胞肺癌的一线用药,也是肿瘤晚期仍行之有效的化疗药物。吴鸿伟等<sup>[9]</sup>用毛细管区带电泳(CZE)技术,研究了天然抗癌药物紫杉醇与 HSA 的结合机制。在以硼砂-碳酸钠(pH10, 50 mmol/L)为运行缓冲溶液,运行电压 21

kV, 进样时间 5.0 s, 紫外检测器(214 nm)的条件下检测, 结合常数和结合位点数在 298 和 310 K 分别为  $K_{298K} = 1.7 \times 10^4 \text{ L/mol}$ ,  $n_{298K} = 4.1$ ,  $K_{310K} = 3.4 \times 10^4 \text{ L/mol}$ ,  $n_{310K} = 3.0$ 。研究表明紫杉醇与人血清蛋白之间存在着范德华力结合特征。

**1.5 菲类化合物** 刘家琴等<sup>[10]</sup>以荧光猝灭方法研究了模拟生理条件下菲类化合物马兜铃酸与牛血清白蛋白(BSA)的相互作用。研究发现:马兜铃酸与牛血清白蛋白有较强的结合, 结合位置与色氨酸残基间的距离  $r = 2.8 \text{ nm}$ ; 以已知结合位置的标记药物为探针, 确定了马兜铃酸与 BSA 的结合位置为亚结构域 III A; 利用常规透析(CD)和傅里叶变换红外光谱(FTIR)技术考察了马兜铃酸对牛血清白蛋白二级结构的影响, CD 结果表明马兜铃酸与 BSA 的键合使 BSA $\alpha$ -螺旋结构含量从 43.5% 降到 36.7%。

## 2 化学合成药物与白蛋白的相互作用

**2.1  $\beta$ -内酰胺类** 丁焕平等<sup>[11]</sup>用光谱技术研究了头孢拉定(cefradine)、头孢羟氨苄(cefadroxil)与 BSA 的相互作用机制。BSA 内源荧光主要由 Trp-214 色氨酸做贡献。依据 Forster 非辐射能量转移机制, 得出了头孢拉定与 Trp-214 的距离  $r_{284, \text{激发}} = 2.37 \text{ nm}$ ,  $r_{290, \text{激发}} = 2.40 \text{ nm}$ ; 头孢羟氨苄与 Trp-214 的距离  $r_{284, \text{激发}} = 2.35 \text{ nm}$ ,  $r_{290, \text{激发}} = 2.37 \text{ nm}$ ; 并证实药物的稳定性及半衰期与结合常数有关。

刘洛生等<sup>[12]</sup>用光谱技术研究了头孢克罗与 HSA 分子间结合作用机制。头孢克罗与人血清白蛋白以疏水作用为主。并用同步荧光技术考察了头孢克罗对人血清白蛋白物象的影响, 头孢克罗结构中  $\beta$ -内酰胺环在  $C_7$  位酰胺基团侧链处引入苯环基团, 使  $\beta$ -内酰胺环上羰基碳原子电荷减少, 更易于使酰胺键氧原子与羰基氧原子保持其活性化合物距离(30 ~ 39 nm)。由于苯环的引入增加其脂溶性, 使药物更易进入 HSA 疏水腔内, 从而改变 HSA 在溶液中的构象。

头孢地嗪钠(cefodizime sodium, CDZM)是一广谱抗生素, 对革兰阳性菌、阴性菌及厌氧菌具有广谱的杀菌作用。用荧光光谱法研究水溶液中 CDZM 与 BSA 的结合反应。结果显示, CDZM 与 BSA 之间通过氢键或范德华力作用形成具有一定稳定性的复合物, CDZM 不仅可以在血清白蛋白中存储和运输, 而且具有明显药理活性, 同时它对蛋白质分子的构象有一定的影响, 它们的结合服从位点结合模型<sup>[13]</sup>。

**2.2 四环素类** 四环素族化合物作为抗微生物药物使用, 已广泛用于治疗人、动物甚至某些植物和昆

虫类的感染。玄光善等<sup>[14]</sup>用荧光光谱法研究了四环素和牛血清白蛋白(BSA)分子间的相互作用。在 BSA 荧光最强的 pH = 6.5 的醋酸缓冲溶液中测定了结合常数(在 19 °C,  $7.61 \times 10^4 \text{ L/mol}$ )和结合点数( $n = 0.88$ )。研究表明:四环素可猝灭 BSA 的荧光, 是静态猝灭过程。同时四环素的荧光也被 BSA 增敏并随着 BSA 的浓度的增加而增加。

盐酸多西环素(doxycycline hyclate, 简称 DH, 分子量为 512.93)是长效、广谱的半合成四环类抗菌剂。潘祖亭等<sup>[15]</sup>用荧光光谱和紫外可见吸收光谱法研究了在模拟人体生理条件下, DH 与 BSA 结合反应的特征, 发现 DH 对 BSA 有较强的荧光猝灭作用, 且 DH 的紫外吸收光谱和 BSA 的荧光发射光谱有一定程度的重叠, 并根据其同步荧光光谱可以推断 DH 对 BSA 构象的影响, 表明 DH 与色氨酸残基发生了结合, 使得色氨酸所处环境的疏水性降低, BSA 内部的疏水结构有所瓦解, 肽链的伸展程度增加。

**2.3 喹诺酮类** 盐酸左氧氟沙星、氟罗沙星、加替沙星和沃氟沙星是当前广泛应用于临床的新一代含哌嗪基的喹诺酮类药物, 具有抗菌谱广、作用强和毒性较小的特点。杨曼曼等<sup>[16]</sup>应用荧光加强和荧光猝灭两种理论公式, 对 4 种喹诺酮类药物与 HSA 和 BSA 的作用进行了对比研究, 4 种含哌嗪基的喹诺酮类新药物与白蛋白的结合都较强, 这说明它们不仅可以为白蛋白所贮存和运载, 而且它对白蛋白的构象和分子能级都有明显的作用, 这很可能就是它们具有明显的抗菌活性的原因之一。从 4 种药物对 BSA 的猝灭曲线中得到, BSA 大分子与不同药物表现出不同的性质, 即盐酸左氧氟沙星和加替沙星对 BSA 荧光的猝灭呈良好的直线关系, 而沃氟沙星对 BSA 在结合数为 4 时出现明显的拐点; 氟罗沙星对 BSA 的猝灭曲线拐点不很明确, 呈向上弯曲形, 在结合数为 3 到 5 区间发生了向上弯曲, 猝灭效应增强, 即给体-受体间的作用由第 1 类结合转为第 2 类结合。因此认为, 这种由给体-受体结合引起的猝灭作用类型不是由生物大分子 BSA 单方面决定的, 而是由它与药物、即给体与受体两者的分子结构和相互匹配共同决定的。这种现象未在与 HSA 作用中出现, 很可能是由于 BSA 分子有两个色氨酸残基生色团, 而表现出不同的作用方式, 且 HSA 分子只有一个色氨酸残基所致。

盐酸洛美沙星(lomefloxacin hydrochloride, LOM)是新一代喹诺酮类抗菌药物, 具有抗菌谱广、易吸收、组织渗透性高、作用时间较持久等优点。张国文等<sup>[17]</sup>应用荧光光谱法、吸光光度法研究了生理

条件下 LOM 与 BSA 相互作用机制。研究表明: LOM 对 BSA 内源荧光的猝灭机制属于形成复合物所引起的静态猝灭, 猝灭速率常数  $K_q = 1.87 \times 10^{12} \text{ L}/(\text{mol} \cdot \text{s})$ , 结合常数为  $1.73 \times 10^4 \text{ L}/\text{mol}$ , 结合位点数为 0.993。根据 Forster 非辐射能量转移理论, 计算出盐酸洛美沙星与 BSA 结合时授体-受体间的结合距离 ( $r = 2.38 \text{ nm}$ ) 和能量转移效率 ( $E = 0.177$ )。同时考察了共存  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  对盐酸洛美沙星与 BSA 结合反应的影响。实验研究表明, 在共存金属离子  $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  存在的情况下, 离子与盐酸洛美沙星之间会发生竞争作用, 减小了药物与蛋白质间的结合常数。 $\text{Cu}^{2+}$  的存在使得盐酸洛美沙星与 BSA 之间的结合常数明显减小, 结合位点数也明显降低, 而  $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  对结合反应的影响程度要小一些。竞争的结果, 减小了药物与蛋白的结合力, 缩短了药物在血浆中的储留时间, 增大了药物的最大作用强度。这对希望短期提高药效的临床治疗是有效的。

**2.4 磺胺类 磺胺二甲氧嘧啶 (sulfadimethoxine, SDM)** 为长效磺胺药物, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌有显著的抑制作用。张国文等<sup>[18]</sup> 用荧光光谱法和紫外吸收光谱法研究了在生理条件下 ( $\text{pH} = 7.4$ ) SDM 与 BSA 的相互作用模式。研究表明, SDM 对 BSA 内源性荧光的猝灭属于形成了复合物的单一静态猝灭过程, 其猝灭速率常数为  $7.35 \times 10^{12} \text{ L}/(\text{mol} \cdot \text{s})$ 。结合常数为  $1.04 \times 10^5 \text{ L}/\text{mol}$ , 结合位点数为 1.03。并考察了金属离子  $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  存在下, 对磺胺二甲氧嘧啶与 BSA 结合常数的影响。结果显示,  $\text{Fe}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 、 $\text{Cu}^{2+}$  对 SDM 与 BSA 结合存在竞争作用, 减小了 SDM 与 BSA 的结合常数, 缩短了药物在血浆中的滞留时间, 增大了药物的最大作用强度, 这样使得药物更加容易被释放出来, 这对希望在短期内提高药效的临床治疗是有效的。

### 3 展望

白蛋白是血浆中最丰富的蛋白质, 它能与许多内源性化合物和外源性化合物相互作用, 白蛋白是主要的血清蛋白, 药物进入人体后要通过血浆蛋白 (主要是白蛋白) 的储存和运输到达作用部位发生药理作用。因此研究蛋白质-蛋白质、药物-蛋白质之间的相互作用是药物动力学及临床药理学的重要内容, 也是体内药物分析和新药开发的理论依据和

基础研究; 研究中药有效成分与血清白蛋白间的相互作用, 对于提高中药用药的科学性, 了解药物分子在体内的转运和代谢以及对于推动中药现代化的发展等具有特别重要的意义。另外, 通过对药物与蛋白质之间相互作用的研究, 为药物结合蛋白制剂的开发与研究提供了依据。

### 参考文献:

- [1] 刘霞, 孙颖, 宋大千, 等. 蒽醌类药物与人血清白蛋白相互作用的研究[J]. 分析科学学报, 2006, 22(4): 393.
- [2] 郭春华, 吕元琦, 袁倬斌. 大黄酸与牛血清白蛋白相互作用的电化学研究[J]. 分析测试学报, 2004, 23(3): 73.
- [3] 王玲, 屈凌波, 杨冉, 等. 黄芩苷与牛血清白蛋白的相互作用[J]. 郑州大学学报, 2007, 42(1): 35.
- [4] 廖卫平, 刘永明, 刘淑燕. 荧光光谱法研究葛根素与牛血清白蛋白的相互作用[J]. 药物分析杂志, 2007, 27(2): 245.
- [5] 张根成, 王彦卿, 张红梅, 等. 桔皮苷与牛血清白蛋白相互作用的研究[J]. 化学研究与应用, 2006, 18(7): 800.
- [6] 赵长春, 郑维发, 李梦秋. 小檗碱与人血清白蛋白的相互作用[J]. 光谱学与光谱分析, 2004, 24(1): 111.
- [7] 黄新河, 刘鑫, 李佳, 等. 秋水仙碱与牛血清白蛋白相互作用的光谱性质研究[J]. 四川大学学报, 2005, 42(2): 377.
- [8] 王峰, 黄薇, 唐波, 等. 蒂巴因与牛血清白蛋白的相互作用[J]. 分析化学, 2006, 34(U09): 239.
- [9] 吴鸿伟, 章竹君, 张丽媛. 毛细管电泳研究抗癌药物紫杉醇与人血清蛋白结合作用[J]. 分析实验室, 2007, 26(1): 32.
- [10] 刘家琴, 田建泉, 边清泉, 等. 马兜铃酸与牛血清白蛋白的相互作用研究[J]. 光谱学与光谱分析, 2006, 26(4): 715.
- [11] 丁焕平, 陈晓波, 杨秀清, 等. 头孢类药物与牛血清白蛋白的相互作用研究[J]. 北京师范大学学报, 2006, 42(2): 157.
- [12] 刘洛生, 赵丽, 葛蔚颖, 等. 头孢克罗与人血清白蛋白相互作用机制[J]. 光谱学与光谱分析, 2003, 23(4): 769.
- [13] 邵爽, 马博英, 王学杰, 等. 头孢地嗪钠与牛血清白蛋白相互作用研究[J]. 物理化学学报, 2005, 21(7): 792.
- [14] 杨曼曼, 席小莉, 杨频. 用荧光猝灭和荧光加强两种理论研究喹诺酮类新药与白蛋白的作用[J]. 高等学校化学学报, 2006, 27(4): 687.
- [15] 张国文, 邹敏, 阙青民, 等. 盐酸洛美沙星与牛血清白蛋白的作用及其共存离子影响的研究[J]. 分析实验室, 2006, 25(8): 13.
- [16] 玄光善, 孙红梅, 吴效楠, 等. 荧光光谱法研究四环素和牛血清蛋白的荧光猝灭和增敏作用[J]. 光谱实验室, 2006, 23(6): 1318.
- [17] 潘祖亭, 余军平. 盐酸多西环素与牛血清白蛋白的相互作用研究[J]. 武汉大学学报, 2003, 49(4): 415.
- [18] 张国文, 张玉珍, 阙青民, 等. 磺胺二甲氧嘧啶与牛血清白蛋白相互作用的研究[J]. 南昌大学学报, 2006, 28(4): 316.

收稿日期: 2007-09-04