

哮喘大鼠肺组织 TGF- β 1 与 Smad3、Smad7 蛋白的变化及不同中医治法对其的影响

许朝霞 李学良 钱鹏 李娜 燕海霞 郭睿 郝一鸣 陈理君

【摘要】 目的 探讨转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和 Smads 蛋白在哮喘大鼠肺组织中的变化及宣肺、固本、宣肺固本三种中医治法(宣肺方、固本方、宣肺固本方)对其的影响。方法 以卵蛋白复制大鼠哮喘模型,并用不同中医治法(宣肺方、固本方、宣肺固本方)对其进行干预。在激发哮喘并治疗 4 周后处死,观察各组大鼠肺系数的变化,并用免疫组化法检测大鼠支气管肺组织中 TGF- β 1 和 Smad3、Smad7 蛋白的表达。结果 经治疗后,(1)哮喘大鼠的肺系数有不同程度的升高,中药治疗组与地塞米松组间的差异有统计学意义;(2)哮喘大鼠支气管肺组织 TGF- β 1、Smad3 蛋白的表达水平升高,而 Smad7 蛋白的表达下降,三种中医治法对其均有影响,宣肺固本治法优于其他治法,有统计学意义。结论 哮喘大鼠气道重建模型中 TGF- β 1、Smad3 蛋白与气道重塑呈正相关,而 Smad7 蛋白则与气道重塑呈负相关;中医宣肺固本法治疗哮喘气道重建可能与调节 TGF- β 1 和 Smad3、Smad7 蛋白的表达水平有关。

【关键词】 哮喘; 转化生长因子- β ; Smad3 蛋白; Smad7 蛋白; 肺系数

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.12.006

Change of TGF- β 1 and smad3, smad7 in lung of asthma rats and the effect of different TCM treatment to them XU Zhao-xia, LI Xue-liang, QIAN Peng, et al. Basic Medical College, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203, China

Corresponding author: XU Zhao-xia, E-mail: zhaoxia7001@126.com

【Abstract】 Objective The work aimed to explore the diversification of transforming growth factor-beta1(TGF- β 1) and Smads protein in lung of asthma rats and effect of three TCM treatment methods, as body resistance-strengthening therapy, lung-diffusing therapy, integrated therapy of lung-diffusing and body resistance-strengthening on airway remodel of asthmatic rats. **Methods** The study copied rat asthma model based on ovalbumin, used gavage treatment with Chinese medicine. After four weeks, we researched lung coefficient of rats, and TGF- β 1 and Smad3, Smad7 protein expression in rat lung tissues detected by immunohistochemical method. **Results** After treatment, (1) The lung coefficient of asthmatic rats increased different degrees, there was significant difference between the TCM treatment groups and dexamethasone group. (2) TGF- β 1 and Smad3 protein expression levels increased in asthma rat lung tissues, and Smad7 protein expression reduced. Three TCM treatment methods is good to them, and lung-diffusing and body resistance-strengthening is best in these treatment, there is statistically significant. **Conclusion** There is positively correlation between TGF- β 1, Smad3 and airway remodeling, the negative correlation between Smad7 and asthma airway remodeling.

【Key words】 Asthma; Transforming growth factor- β ; Smad3; Smad7; Lung coefficient

基金项目:国家自然科学基金(8107278);上海市自然科学基金(10ZR1429900)

作者单位:201203 上海中医药大学基础医学院[许朝霞、李学良(博士研究生)、钱鹏、李娜、燕海霞、郭睿、郝一鸣、陈理君(本科)]

作者简介:许朝霞(1970-),女,博士,副研究员。研究方向:中医药对呼吸系统疾病的防治。E-mail:zhaoxia7001@126.com

支气管哮喘的发病机制尚未完全阐明。研究证实,转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)在参与上皮炎症损伤后修复的同时也参与气道重建的发生^[1-3]。Smads 蛋白是 TGF- β 的下游信号转导蛋白,介导 TGF- β 的胞内信号转导,在哮喘气道重建形成中发挥重要的作用。其中 Smad3 蛋白参与 TGF- β 1 的信号转导,起正调节作用,促进 TGF- β 1 的生物学表达活性,从而促进气道重塑的发生发展,而 Smad7 蛋白在参与 TGF- β 1 的信号转导过程中起负调节作用,抑制 TGF- β 1 的生物学表达活性,从而抑制气道重塑的发生发展^[4]。本研究观察哮喘大鼠气道重建中支气管肺组织的形态学变化及其 TGF- β 1 与 Smad3、Smad7 蛋白的表达,并分析固本、宣肺、宣肺固本三种中医治法对其的影响,以期探索三种中医治法治疗哮喘的作用及机制。

1 材料与方

1.1 动物分组

60 只雄性 SD 大鼠(购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK 沪 2007-0005),体重(200 ± 20) g,随机分成正常组、模型组、地塞米松干预组、宣肺方干预组、固本方干预组、宣肺固本方干预组,每组 10 只。

1.2 试剂及仪器

DAB、SABC 试剂盒、羊抗兔 IgG 武汉博士德生物工程有限公司,显微镜(OLYMPUS1X71)及其图像分析系统。

1.3 造模方法

参考文献介绍的造模方法^[5-6]进行改良。分组后,分别于第 1 天、7 天,模型组、地塞米松干预组、宣肺方干预组、固本方干预组、宣肺固本方干预组每只大鼠腹腔注射致敏液 1 ml,其中含卵蛋白(Ovalbumin, OVA)100 mg,氢氧化铝 100 mg。第 15 天始,激发引喘,每天 1% OVA 40 ml/20 min 雾化吸入,连续 28 天。相同时间点,正常组大鼠以生理盐水替代 OVA 进行腹腔注射及雾化吸入,连续 28 天。

1.4 药物干预

地塞米松片(上海信谊药厂有限公司,批号:H31020793-01)用生理盐水制成浓度为 0.32 mg/ml 的混悬液。

宣肺方由麻黄 4 g、法半夏 9 g、地龙 9 g、柴胡 9 g、黄芩 9 g、葶苈子 9 g 组成。固本方由生地黄 10 g、熟地黄 10 g、党参 10 g、茯苓 9 g、黄精 9 g、玉竹

9 g、淫羊藿 9 g 组成。宣肺固本方由生地黄 10 g、熟地黄 10 g、党参 10 g、泽泻 10 g、黄精 10 g、淫羊藿 10 g、南沙参 9 g、北沙参 9 g、法半夏 9 g、地龙 9 g、黄芩 9 g 组成。分别将三方加水浸泡 1 小时,头煎加水为总药量的 10 倍,二煎加水为总药量的 4 倍,取汁弃渣,合并两次药汁,蒸发浓缩至生药浓度为 3 g/ml 溶液(药物的汤剂由本课题组自煎)。

于激发引喘后第一天开始进行药物干预:正常组、模型组生理盐水灌胃 1 次/天,地塞米松干预组地塞米松混悬液灌胃 1 次/天,宣肺方干预组、固本方干预组、宣肺固本方干预组分别以宣肺方、固本方、宣肺固本方水煎液灌胃 1 次/天,6 组大鼠灌胃的剂量均为 10 ml/kg。干预 4 周后取材,检测相关指标。

1.5 指标检测

1.5.1 标本的采集及制备 各组分别于造模结束日处死大鼠,开胸暴露肺脏,将右支气管肺组织浸泡于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 小时后,将肺组织横切成 3 mm 厚的薄片,继续用 4% 多聚甲醛固定 72 小时,乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡定向包埋,连续切片,厚度 6 μ m。用于免疫组化方法检测。

1.5.2 免疫组化实验步骤 取支气管肺组织切片,用免疫组化法进行检测,按试剂盒说明操作:切片脱蜡至水,3% 过氧化氢阻断 10 分钟,浸入柠檬酸,微波炉加热至沸,抗原修复,山羊血封闭 20 分钟,一抗 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,生物素化二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟,加 SABC 试剂 37 $^{\circ}$ C 孵育 30 分钟,DAB 镜下控制染色,苏木素复染 0.5 分钟,盐酸酒精分化,酒精脱水,二甲苯透明,中性树胶封片,显微镜下观察支气管肺组织着色情况。

1.5.3 结果判定 (1)治疗结束后处死大鼠,取出全肺称重。肺系数 = 肺重量(g)/身体重量(kg)。比较各组大鼠肺系数的变化。(2)免疫组化染色后大鼠的支气管肺组织切片中均见棕黄色的免疫阳性反应,阳性表达主要集中在气道上皮细胞、黏膜下、平滑肌肌层。以图像分析系统测定灰度值,取阳性率面积占总面积的百分比值作比较。

1.6 统计学处理

各组数据均采用($\bar{x} \pm s$)表示。采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学处理。组间差异采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况观察

造模前各组大鼠性别、体重、月龄及健康状况无差异。致敏的两周内,模型组、地塞米松干预组及三种中药治疗组大鼠的体重增长较正常组少。除正常组外,其他各组大鼠在引喘后会出现呼吸急促,喉间有痰鸣音;至引喘 1~2 周后,会出现唇及趾末端轻度发绀,但中药治疗组稍好于模型组和地塞米松组。引喘后,哮喘大鼠体重增长缓慢,尤以地塞米松组为甚。正常组大鼠精神活动未见异常,其余各组大鼠喜抱团而眠,活动较正常组欠活跃。引喘并药物干预 1 周后,宣肺、宣肺固本组大鼠大便量较其他组多,稍较软。饮食未见明显变化。

2.2 各组大鼠肺系数的比较

模型组和地塞米松干预组大鼠肺系数比正常组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);三个中药干预组大鼠肺系数比正常组升高,差异无统计学意义($P > 0.05$);三个中药干预组大鼠肺系数比地塞米松干预组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三个中药干预组大鼠肺系数比模型组低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 各组大鼠肺系数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肺系数
正常组	10	7.3306 ± 1.1359 ^b
模型组	9	9.1493 ± 1.8564 ^a
地塞米松干预组	9	10.4569 ± 1.5721 ^a
宣肺方干预组	9	8.3216 ± 1.1054 ^b
固本方干预组	10	8.5209 ± 1.7753 ^b
宣肺固本方干预组	10	8.1388 ± 1.8997 ^b

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与地塞米松干预组比较,^b $P < 0.05$

2.3 各组大鼠支气管肺组织切片中 TGF- β 1 与 Smad3、Smad7 蛋白表达水平

模型组、地塞米松干预组及三个中药干预组大鼠支气管肺组织切片中 TGF- β 1、Smad7 蛋白表达的灰度值的百分比正常组高,而 Smad3 蛋白表达则比正常组低,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);宣肺固本干预组 TGF- β 1 的表达比模型组低,Smad3 蛋白的表达比模型组高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);地塞米松组、宣肺方干预组、宣肺固本方干预组 Smad7 蛋白的表达比模型组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);宣肺固本方组 TGF- β 1 表达比地塞米松组低,而 Smad3 蛋白的表达比地塞米松组高,

差异均具有统计学意义($P < 0.05$);模型组 Smad7 蛋白比地塞米松组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

3 讨论

气道重建是哮喘发病的重要特征之一,是导致气道不可逆性阻塞和气道高反应性的主要病理基础,与哮喘的持续、严重程度、预后及治疗反应等密切相关。抑制气道重建已经成为中医药防治哮喘的新策略^[7]。TGF- β 是一种多功能细胞调节因子,以自分泌、旁分泌和内分泌的方式通过细胞表面的受体信号转导途径调控细胞的增殖、分泌和凋亡^[8]。多种细胞均可产生 TGF- β ,气道上皮细胞为其主要来源。TGF- β 具有多重作用,包括促进炎症细胞分化、增殖,促进气道平滑肌增生、肥大^[9-10]。在哮喘的发病过程中,TGF- β 1 主要来源于肺局部浸润的嗜酸性粒细胞和气道壁的成纤维细胞^[11]。研究^[12-14]显示,TGF- β 1 在气道重建中发挥重要作用,可加重上皮细胞受损,促进气道平滑肌细胞、肌成纤维细胞增殖,进而直接参与哮喘气道炎症和重建的发生、发展过程。Smads 蛋白是 TGF- β 家族的特异性细胞内信号转导分子,在参与维持细胞的正常生理功能中发挥着重要的作用。

Smad3 蛋白是共同通路型蛋白,是所有 TGF- β 家族信号转位入细胞核所必需的,Smad7 是抑制性蛋白,可与激活的 I 型受体结合,抑制 TGF- β 家族的信号转导。TGF- β /Smad 信号通路是 TGF- β 发挥生物学作用的重要通路,研究证实^[15-16],Smads 蛋白家族可能在哺乳动物细胞内充当 TGF- β 1 信号的介导子,TGF- β 1 主要通过 TGF- β 1/Smads 途径发挥生物学效应,活性的 TGF- β 1 结合并激活 II 型/I 型的 Smad3 和 Smad4,然后其聚集成共同复合物或形成数个异源二聚体,进入细胞核内与特异的 DNA 连接蛋白结合,直接启动靶基因转录,从而引起气道和血管的平滑肌细胞增殖及表型转化等一系列变化;在此过程中 Smad6 和 Smad7 蛋白能够抑制其信号转导^[17],进而调节 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)的表达。

中医学认为,哮喘缓解期多累及肺脾肾三脏,多表现为气虚与阴阳失调,治疗当补肺益肾、温阳填精。本研究中宣肺方由麻黄、黄芩、柴胡、地龙、半夏、葶苈子组成,有宣肺平喘、化痰止咳、清肺解痉之功,能较好地缓解哮喘发作,是哮喘发作期的

表 2 各组大鼠 TGF-β1 与 Smad3、Smad7 蛋白表达的灰度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF-β1 (%)	Smad7 (%)	Smad3 (%)
正常组	8	0.0601 ± 0.0163 ^{bc}	0.0303 ± 0.0112 ^{bc}	0.1325 ± 0.0401 ^{bc}
模型组	7	0.1033 ± 0.0164 ^a	0.0900 ± 0.0264 ^{ac}	0.0737 ± 0.0207 ^a
地塞米松干预组	7	0.0986 ± 0.0126 ^a	0.0647 ± 0.0341 ^{ab}	0.0814 ± 0.0213 ^a
宣肺方干预组	8	0.0974 ± 0.0151 ^a	0.0607 ± 0.0159 ^{ab}	0.0933 ± 0.0224 ^a
固本方干预组	8	0.0955 ± 0.0130 ^a	0.0746 ± 0.0252 ^a	0.0825 ± 0.0222 ^a
宣肺固本方干预组	8	0.0815 ± 0.0179 ^{abc}	0.0629 ± 0.0179 ^{ab}	0.1097 ± 0.0331 ^{abc}

注:与正常组比较:^a*P* < 0.05,与模型组比较:^b*P* < 0.05,与地塞米松干预组比较:^c*P* < 0.05。

有效验方。固本方由熟地黄、黄精、生地黄、党参、仙灵脾组成,起到肺脾肾三补,气血阴阳兼顾的作用,重在调节机体的免疫抗病能力。宣肺固本方两者兼之,攻补兼施。笔者在此基础上,本着整体观念的思维,进一步整合治疗方法,将“宣肺固本”与“宣肺”、“固本”治法进行比较,以选择更为有效的哮喘治法。

利用卵蛋白复制哮喘模型的方法已经得到广泛的认可和应用,延长 OVA 激发时间制备大鼠慢性哮喘模型,气道不仅存在慢性炎症,而且有气道重建的改变^[6]。因为 TGF-β1 的表达反映大鼠气道上皮细胞的损伤程度及炎症的发生发展情况,而 Smad3、Smad7 蛋白在 TGF-β1 的生物功能中发挥重要的调节作用,因此,本研究通过观察中药对哮喘大鼠肺组织中 TGF-β1 和 Smad3、Smad7 蛋白的影响,以期探讨 TGF-β1 和 Smad3、Smad7 蛋白在哮喘大鼠气道重建中的作用及宣肺固本治法治疗哮喘大鼠的作用机制。本研究结果表明:(1)各哮喘组大鼠的肺系数较正常组均有不同程度的升高,但三个中药治疗组大鼠的肺系数与正常组间差异无统计学意义,而与地塞米松组间差异有统计学意义。脏器系数的变化常可较好地反映药物对该脏器的毒性综合情况,可旁证病理组织学改变的可能性^[18]。(2)哮喘大鼠支气管肺组织中 TGF-β1 和 Smad3 蛋白的表达水平升高,而 Smad7 蛋白的表达下降,三种中医治法对其均有影响,其中宣肺固本方能更明显调节 TGF-β1 和 Smad3、Smad7 蛋白的表达,其结果与地塞米松组和模型组间差异有统计学意义。结果提示,TGF-β1 和 Smad3、Smad7 蛋白与哮喘大鼠气道重建有一定的相关性;中医宣肺固本法治疗哮喘气道重建可能与调节 TGF-β1 和 Smad3、Smad7 蛋白的表达水平有关,但中药如何通过 TGF-β1/Smads 通路的调节来影响哮喘气道炎症的途径还有待进一步探究。

参 考 文 献

- [1] Torrego A, Hew M, Oates T, et al. Expression and activation of TGF beta isoforms in acute allergen-induced remodeling in asthma [J]. Thorax, 2007, 62(4):307-313.
- [2] Fattouh R, Jordana M. TGF-beta, eosinophils and IL-13 in allergic airway remodeling: a critical appraisal with therapeutic considerations [J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2008, 7(4):224-236.
- [3] Bosse Y, Rola-pleszczynski M. Controversy surrounding the increased expression of TGF beta 1 in asthma [J]. Respir Res, 2007, 8(1):66-83.
- [4] 李蓓. TGF-β/Smad 信号转导通路在哮喘气道重建中的作用研究 [J]. 山西医学杂志, 2009, 38(9):1247-1249.
- [5] Wasemmn S, Olivenstein R, Renzi P M. The relationship between late asthmatic responses and antigen-specific immunoglobulin [J]. J Allergy Clin Immunol, 1992, 90(4Pt1):661-669.
- [6] 许淑云,徐永健,张珍详,等. 支气管哮喘模型大鼠气道重建的特征及机制 [J]. 华中科技大学学报(医学版), 2006, 35(4):465-472.
- [7] 王爱明. 免疫重建,抑制气道重塑-中医药防治哮喘新策略 [J]. 长春中医学院学报, 2005, 21(3):5-6.
- [8] Luo X, Ding L, Xu J, et al. Gene expression profiling of leiomyoma and myometrial smooth muscle cells in response to transforming growth factor-beta [J]. Endocrinology, 2005, 146(3):1097-1118.
- [9] Moore B, Murphy RF, Agrawal DK. Interaction of TGF-beta with immune cells in airway disease [J]. Cur Mol Med, 2008, 8(5):427-436.
- [10] Xie S, Sukkar MB, Issa R, et al. Mechanisms of induction of airway smooth muscle hyperplasia by transforming growth factor-beta [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 293(1):L245-L253.
- [11] Tanaka H, Komai M, Nagao K, et al. Role of interleukin5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31(1):62-68.
- [12] Moir LM, Burgess JK, Black JL, et al. Transforming growth factor beta(1) increases fibronectin deposition through integrin receptor alpha(5)beta(1) on human airway smooth muscle [J]. J Allergy Clin Immunol, 2008, 121(4):1034-1039.
- [13] Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK, et al. The regulatory role of TGF-beta in airway remodeling in asthma [J]. Immunol Cell Biol,

- 2007,85(5):348-356.
- [14] 陈兴无,徐军. 气道上皮损伤对上皮成纤维细胞转分化的影响及其在支气管哮喘气道高反应发生中的地位[J]. 中华结核和呼吸杂志,2005,28(10):698-703.
- [15] Zhao W, Gome ZG, Yu SH, et al. TGF- β 1 attenuates mediator release and de novo Kit expression by human skin mast cells through a Smad-dependent pathway[J]. Immunol, 2008, 181(10):7263-7272.
- [16] Turner NJ, Jones HS, Davies JE, et al. Cyclic stretch-induced TGF- β 1/Smad signaling inhibits adipogenesis in umbilical cord progenitor cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(4):1147-1151.
- [17] Kuang C, Xiao Y, Liu X, et al. In vivo disruption of TGF- β signaling by Smad7 leads to pre-malignant ductal lesions in the pancreas[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(6):1858-1863.
- [18] 黄雅卿,张文昌,李煌元. 镉对雌性大鼠体重变化和卵巢脏器系数的影响[J]. 职业与健康,2003,19(7):6-9.

(收稿日期:2012-09-28)

(本文编辑:黄凡)

薄膜分散联合冻融法制备小菜蛾抗菌肽脂质体研究

邱瑞桂 靳世英 徐和 徐平华 靳士晓 孟小林 袁海龙 韩晋

【摘要】 目的 制备小菜蛾抗菌肽脂质体,提高小菜蛾抗菌肽的稳定性。方法 采用薄膜分散联合冻融法制备小菜蛾抗菌肽脂质体,最终冷冻干燥成粉末。建立小菜蛾抗菌肽的 HPLC 含量测定方法,以包封率为主要指标,综合考虑冻融过程对包封率和粒径的影响,采用正交实验进行处方优化。并考察形态、粒径、包封率及不同储存温度下的稳定性。结果 通过处方工艺优化制备的小菜蛾脂质体冻干粉呈球形或类球形,平均粒径为 (223.1 ± 31.2) nm,包封率为 62%。本品在 4℃ 下贮存 3 个月稳定,粒径及包封率无显著性变化。结论 采用薄膜分散联合冻融法制备的小菜蛾抗菌肽脂质体能显著提高其长期贮存稳定性。

【关键词】 小菜蛾抗菌肽; 脂质体; 薄膜分散法; 冻融法; 包封率; 稳定性

【中图分类号】 R943 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.12.007

Preparation of pxCECA1 liposome by film dispersion method combined with freeze-thawing method

QIU Rui-gui, JIN Shi-ying, XU He, et al. Department of Medical Device, 413 Military Hospital of PLA, Zhoushan 316000, China

Corresponding author: YUAN Hai-long, E-mail: yhlpharm@126.com; HAN Jin, E-mail: hanjin302emba@163.com

【Abstract】 Objective To prepare *Plutella xylostella* pxCECA1 (CA) liposomes and to enhance the stability of CA. **Methods** Liposomes of CA were prepared by film dispersion method combined with freeze-thawing method, and followed by lyophilization. The method for determination of CA by RP-HPLC was established. Orthogonal design was adopted to optimize the formulation using encapsulation efficiency as the evaluation parameter, and the influence of the freeze-thawing process on encapsulation efficiency and

基金项目:国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09J12108-04C);北京市自然科学基金(7122176)

作者单位:316000 浙江舟山,解放军第 413 医院药械科(邱瑞桂);中国人民解放军第三〇二医院药学部[靳世英(硕士研究生)、徐和(硕士研究生)、徐平华(硕士研究生)、靳士晓(硕士研究生)、袁海龙、韩晋];武汉大学病毒学国家重点实验室(孟小林)

作者简介:邱瑞桂(1970-),学士,副主任药师。研究方向:中药新型给药系统。E-mail:541277028@qq.com

通讯作者:袁海龙(1970-),博士,研究员,硕士生导师。研究方向:中药新型给药系统研究。E-mail:yhlpharm@126.com;韩晋(1959-),女,硕士,主任药师,硕士生导师。研究方向:中药剂型与工程技术研究。E-mail:hanjin302emba@163.com。袁海龙、韩晋并列为通讯作者。