

- [8] 邝嘉乐, 张德志. 紫茉莉根化学成分研究 [J]. 广东药学院学报, 2007, 23(1): 1-2.
- [9] 常忠义, 龚维红. 丽江蚤缀的化学成分 [J]. 广西植物, 2005, 25(3): 278-280.
- [10] 汪毅, 李锐, 孟大利, 等. 蓝刺头化学成分的研究 [J]. 中草药, 2006, 37(2): 189-190.
- [11] 田晶, 肖志艳, 陈雅研, 等. 夏枯草皂苷 A 的结构鉴定 [J]. 药学学报, 2000, 35(1): 29-33.
- [12] 张维库, 杨国恩, 李茜, 等. 对叶大戟化学成分的研究 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(20): 1694-1696.
- [13] 袁珂, 吕洁丽, 贾安. 含羞草化学成分的研究 [J]. 中国药学杂志, 2006, 41(17): 1293-1295.
- [14] 王金兰, 张淑霞, 李铁军, 等. 山核桃树皮化学成分研究 [J]. 中草药, 2008, 39(4): 490-493.

大鼠灌胃灯盏花素后血浆、胆汁、尿液以及粪便中代谢产物的鉴定

夏宏军¹, 朱珊¹, 梁键谋¹, 陈丽霞¹, 邱欣², 邱峰^{1*}

(1. 沈阳药科大学中药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: 目的 对大鼠灌胃灯盏花素后收集的血浆、胆汁、尿液以及粪便中存在的灯盏乙素的代谢产物进行鉴定。方法 通过使用 HPLC 结合光电二极管阵列检测器(DAD), 采用梯度洗脱的方法, 对比分析给药组大鼠和空白组大鼠的血浆、胆汁、尿液以及粪便样品, 并且在相同的液相色谱条件下与对照品的保留时间和紫外吸收特征进行对照来鉴定主要代谢产物。结果 从大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素的血浆中鉴定了代谢产物野黄芩素-6-O-D-葡萄糖醛酸苷 (scutellarein-6-O-D-glucuronide, M5); 从大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素的胆汁中鉴定了代谢产物野黄芩素-6,7-O-D-二葡萄糖醛酸苷 (scutellarein-6,7-di-O-D-glucuronide, M1)、6-O-甲基-灯盏乙素 (6-O-methyl-scutellarin, M3)、野黄芩素-6-O-D-葡萄糖醛酸苷 (scutellarein-6-O-D-glucuronide, M5) 和灯盏乙素 (黄芩素苷, scutellarin, M7); 从大鼠 ig 20 mg/kg 灯盏花素的尿液中鉴定了代谢产物野黄芩素-6,7-O-D-二葡萄糖醛酸苷 (scutellarein-6,7-di-O-D-glucuronide, M1); 从大鼠 ig 200 mg/kg 灯盏花素的尿液中鉴定了代谢产物野黄芩素-6,7-O-D-二葡萄糖醛酸苷 (scutellarein-6,7-di-O-D-glucuronide, M1)、野黄芩素 (scutellarein, M2) 和灯盏乙素 (scutellarin, M7); 从大鼠 ig 200 mg/kg 灯盏花素的粪便中鉴定了代谢产物野黄芩素 (scutellarein, M2)。结论 灯盏乙素在大鼠体内发生了广泛的代谢, 并且主要以其代谢产物的形式存在; 灯盏乙素在大鼠体内产生的代谢产物主要通过尿液和胆汁排泄。

关键词: 灯盏花素; 灯盏乙素; 代谢产物

中图分类号: R284.1 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2009)09-1362-05

Identification of metabolites in plasma, bile, urine, and faeces samples of rats after ig administered with breviscapine

XIA Hong-jun¹, ZHU Shan¹, LIANG Jian-mou¹, CHEN Li-xia¹, DI Xin², QIU Feng¹

(1. School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China;

2. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract : Objective To identify the metabolites of scutellarin in plasma, bile, urine, and faeces samples of rats after ig administered with breviscapine. **Methods** To compare the plasma, bile, urine, and feces samples of rats after ig administered with breviscapine with those of rats of control groups by HPLC-DAD in a gradient elution way and identify the major metabolites by comparing their retention time and UV absorption with those of standard samples under the same HPLC conditions. **Results** Scutellarein-6-O-D-glucuronide (M5) was identified in rat plasma samples after ig administered with 20 mg/kg and 200 mg/kg breviscapine respectively; Scutellarein-6,7-di-O-D-glucuronide (M1), 6-O-methyl-scutellarin (M3), scutellarein-6-O-D-glucuronide (M5), and scutellarin (M7) were identified in rat bile samples after ig administered with both 20 and 200 mg/kg breviscapine; Scutellarein-6,7-di-O-D-glucuronide (M1) was identified in rat urine sample after ig administered with 20 mg/kg breviscapine, and scutellarein-

* 收稿日期: 2009-02-16

基金项目: 教育部博士点基金(200801630004)

作者简介: 夏宏军(1980—), 新疆乌苏人, 博士研究生, 主要从事中药有效成分的体内代谢研究。 E-mail: xiahongjun1980@163.com

* 通讯作者 邱峰 E-mail: fengqiu2000@tom.com

6,7-di-O-D-glucuronide (M1) associated with scutellarein (M2) and scutellarin (M7) were identified in rat urine sample after ig administered with 200 mg/kg brevscapine; Meanwhile, scutellarein (M2) was identified in rat feces sample after ig administered with 200 mg/kg brevscapine. **Conclusion** Scutellarin is metabolized extensively in rats after ig administered with brevscapine and the metabolites of scutellarin as the predominant form *in vivo* are mainly excreted in urine and bile of rats.

Key words: brevscapine; scutellarin; metabolite

灯盏细辛为菊科植物短葶飞蓬 *Erigeron breviscapus* (Vant.) Hand.-Mazz. 的干燥全草,灯盏花素(brevscapine)是从中提取的总黄酮类有效成分,主要含有灯盏乙素(scutellarin)^[1]。灯盏花素(含二化合物)在临幊上主要用来治疗心脑血管疾病,疗效显著,且不良反应小^[2]。有关灯盏花素的药物动力学研究表明,灯盏花素口服给药后,灯盏乙素的血药浓度很低,即生物利用度低,认为口服几乎不吸收^[3],但是,有文献报道小肠的首过效应是造成黄酮苷类化合物口服生物利用度低的主要原因^[4],因此,有必要对灯盏花素的体内代谢进行研究。目前,有关灯盏花素体内代谢的研究较少^[5,6],本实验室从大鼠ig灯盏花素后富集的大鼠尿液中分离并鉴定了10个代谢产物M1~M10^[7],在此基础上,本实验通过使用HPLC结合光电二极管阵列检测器对大鼠ig灯盏花素后血浆、胆汁、尿液以及粪便中的灯盏乙素的代谢产物进行了鉴定。

1 仪器与试药

Waters Delta 600 高效液相泵(美国沃特斯公司),996 光电二极管阵列检测器(美国沃特斯公司),Millennium³² 色谱工作站(美国沃特斯公司);80-2 台式离心机(上海手术器械厂),N-1000 旋转蒸发器(东京理化公司)。

灯盏花素原料药(云南天然药物制药实业公司,灯盏乙素的质量分数>89%),代谢产物的对照品由本实验室从大鼠ig灯盏花素后收集的尿液中分离纯化得到^[7],甲醇(色谱纯,天津康科德科技有限公司),无水乙醇(分析纯,天津大茂化学试剂厂),氮气(质量分数>99.99%,大连大特气体有限公司),Wistar 雄性大鼠(沈阳药科大学动物实验中心),D-101 大孔吸附树脂(天津南开大学化工厂)。

2 方法

2.1 色谱条件选择:大连依利特 C₁₈ 柱(250 mm × 4.6 mm,10 μm),流动相:梯度洗脱,由 20% 甲醇(含 0.1% 磷酸)在 60 min 内匀速变化至 70% 甲醇(含 0.1% 磷酸),然后保持 70% 甲醇(含 0.1% 磷酸)流动相洗脱 20 min,体积流量:1.0 mL/min,紫

外检测波长:335 nm,柱温:室温,进样量:20 μL。

2.2 大鼠血浆、胆汁、尿液以及粪便样品的预处理
2.2.1 大鼠血浆样品的预处理:Wistar 雄性大鼠(体质量 250 g),禁食 12 h 后,分别 ig 灯盏花素 20、200 mg/kg。给药后 2 h,分别于颈动脉取全血于预先涂有 1% 肝素钠生理盐水的玻璃试管中,立即于 4 000 r/min 离心 10 min,分别取血浆部分,用冰醋酸调节 pH 4.0 左右,用 8 倍量甲醇沉淀蛋白,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液,40℃ 减压蒸干,蒸发残渣分别用 0.1 mL 的甲醇超声溶解后,离心,上清液 20 μL 用于液相色谱分析。空白组大鼠除了不给药灯盏花素,其他实验步骤同给药组大鼠。

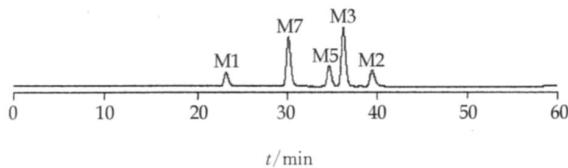
2.2.2 大鼠胆汁样品的预处理:Wistar 雄性大鼠(体质量 250 g),禁食 12 h 后,分别 ig 灯盏花素 20、200 mg/kg。给药后 30 min,乙醚熏麻,进行胆管插入手术,然后缝合切口。分别收集 0~12 h 胆汁样品,分别于 -20℃ 冷冻保存。处理样品前,先将收集得到的大鼠胆汁样品室温解冻,然后分别用 1% 磷酸调节其 pH 4.0 左右,离心,取上清液,上样至预先处理过的 D-101 大孔吸附树脂柱,先水洗,然后用 70% 乙醇洗脱,70% 乙醇洗脱部分于 40℃ 减压蒸干,残渣用 0.1 mL 甲醇超声溶解,离心,上清液 20 μL 用于液相色谱分析。空白组大鼠除了不给药灯盏花素,其他实验步骤同给药组大鼠。

2.2.3 大鼠尿液和粪便样品的预处理:Wistar 雄性大鼠(体质量 250 g),禁食 12 h 后,分别 ig 灯盏花素 20、200 mg/kg。分别收集 0~36 h 尿液和 0~48 h 粪便样品。在尿液接收瓶中预先加入 30 mL 无水乙醇,然后将收集得到的 36 h 尿液样品于 -20℃ 冷冻保存。处理样品前,先将大鼠尿液室温放置解冻,滤纸过滤,滤液 40℃ 减压蒸干,残渣用 10 mL 甲醇超声溶解,4 000 r/min 离心 5 min,取上清液 40℃ 减压蒸干,蒸发残渣用 1 mL 甲醇超声溶解,离心取上清液 40℃ 减压蒸干,残渣用 0.1 mL 甲醇超声溶解,离心,上清液 20 μL 用于液相色谱分析。将收集得到的 48 h 的大鼠粪便样品,用研钵碾碎,分别加入 20 mL 甲醇,超声提取 20 min,滤纸过滤,滤

液 40 减压蒸干,残渣用 1 mL 甲醇超声溶解,离心取上清液 40 减压蒸干,残渣用 0.1 mL 甲醇超声溶解,离心,上清液 20 μ L 用于液相色谱分析。空白组大鼠除了不给药灯盏花素,其他实验步骤同给药组大鼠。

3 实验结果

3.1 灯盏乙素代谢产物对照品的 HPLC 图谱和化学结构式见图 1 和 2。



M1-野黄芩素-6,7-O- β -D-二葡萄糖醛酸苷 M2-野黄芩素
M3-6-O-甲基-灯盏乙素 M5-野黄芩素-6-O- β -D-葡萄糖醛酸苷
M7-灯盏乙素
M1-scutellarein-6, 7-di-O- β -D-glucuronide M2-scutellarein
M3-6-O-methyl-scutellarin M5-scutellarein-6-O- β -D-glucuronide
M7-scutellarin

图 1 灯盏乙素在大鼠体内代谢产物对照品的 HPLC 图谱

Fig. 1 HPLC Chromatogram of metabolites standard samples of scutellarin in rats

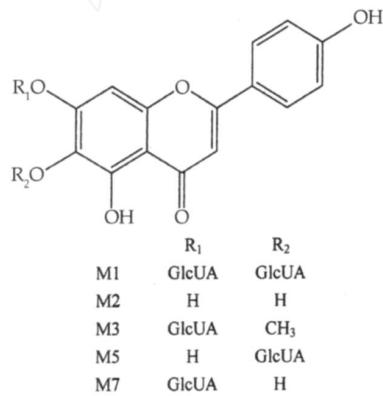


图 2 灯盏乙素代谢产物对照品的化学结构式

Fig. 2 Structures of metabolite reference substances of scutellarin

3.2 大鼠 ig 灯盏花素后血浆中灯盏乙素代谢产物的鉴定:通过对比分析给药组大鼠和空白组大鼠的血浆样品,并且在相同的液相色谱条件下与对照品的保留时间和紫外吸收特征进行对照(图 1),在大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素的血浆中鉴定了灯盏乙素的代谢产物 M5。色谱图见图 3。

3.3 大鼠 ig 灯盏花素后胆汁中灯盏乙素代谢产物的鉴定:通过对比分析给药组大鼠和空白组大鼠的胆汁样品,并且在相同的液相色谱条件下与对照品的保留时间和紫外吸收特征进行对照(图 1),在大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素的胆汁中鉴定了灯盏

乙素的代谢产物 M1、M3、M5、M7。色谱图见图 4。

3.4 大鼠 ig 灯盏花素后尿液中灯盏乙素代谢产物的鉴定:通过对比分析给药组大鼠和空白组大鼠的尿液样品,并且在相同的液相色谱条件下与对照品的保留时间和紫外吸收特征进行对照(图 1),在大鼠 ig 20 mg/kg 灯盏花素的尿液中鉴定了灯盏乙素

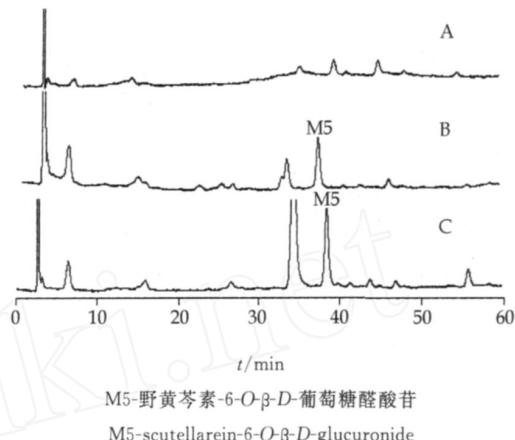
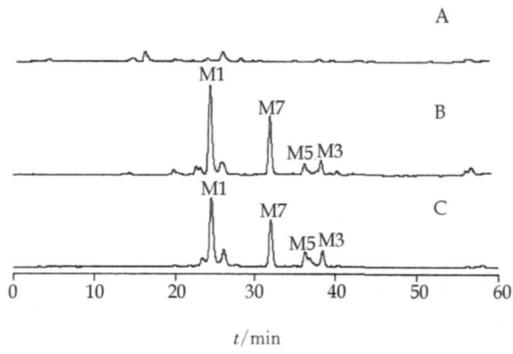


图 3 空白大鼠血浆(A)、ig 20 mg/kg 灯盏花素后的大鼠血浆样品(B)、ig 200 mg/kg 灯盏花素后的大鼠血浆样品(C)的 HPLC 图谱

Fig. 3 HPLC Chromatograms of blank rat plasma (A), rat plasma sample after ig administered with 20 mg/kg breviscapine (B), and rat plasma sample after ig administered with 200 mg/kg breviscapine (C)



M1-野黄芩素-6,7-O- β -D-二葡萄糖醛酸苷
M3-6-O-甲基-灯盏乙素
M5-野黄芩素-6-O- β -D-葡萄糖醛酸苷 M7-灯盏乙素
M1-scutellarein-6, 7-di-O- β -D-glucuronide
M3-6-O-methyl-scutellarin
M5-scutellarein-6-O- β -D-glucuronide M7-scutellarin

图 4 空白大鼠胆汁(A)、ig 20 mg/kg 灯盏花素后的大鼠胆汁(B)、ig 200 mg/kg 灯盏花素后的大鼠胆汁(C)的 HPLC 图谱

Fig. 4 HPLC Chromatograms of blank rat bile (A), rat bile after ig administered with 20 mg/kg breviscapine (B), and rat bile after ig administered with 200 mg/kg breviscapine (C)

的代谢产物 M1;在大鼠 ig 200 mg/kg 灯盏花素的尿液中鉴定了灯盏乙素的代谢产物 M1、M2、M7。色谱图见图 5。

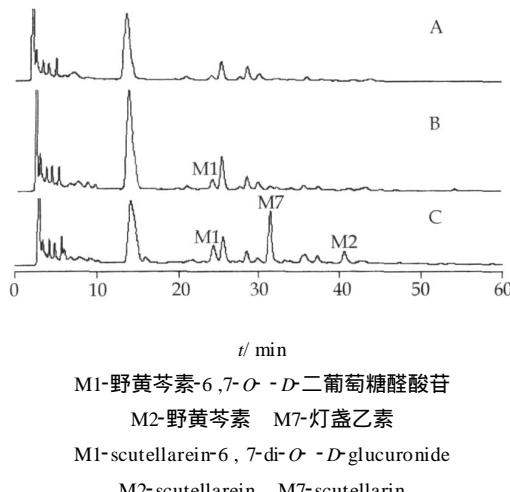


图 5 空白大鼠尿液(A)、ig 20 mg/kg 灯盏花素后的
大鼠尿液(B)、ig 200 mg/kg 灯盏花素后的
大鼠尿液(C)的 HPLC 图谱

Fig. 5 HPLC Chromatograms of blank rat urine (A),
rat urine after ig administered with 20 mg/kg
breviscapine (B), and rat urine after ig admi-
nistered with 200 mg/kg breviscapine (C)

3.5 大鼠 ig 灯盏花素后粪便中灯盏乙素代谢产物的鉴定:通过对对比分析给药组大鼠和空白组大鼠的粪便样品,并且在相同的液相色谱条件下与对照品的保留时间和紫外吸收特征进行对照(图 6),在大鼠 ig 200 mg/kg 灯盏花素的粪便中鉴定了灯盏乙素的代谢产物 M2。色谱图见图 6。

4 讨论

4.1 关于大鼠尿液、胆汁样品的预处理:笔者通过考察灯盏乙素在大鼠尿液中的体外稳定性时发现,在室温条件下,灯盏乙素在酸化的大鼠尿液中能够水解生成其苷元——野黄芩素,而灯盏乙素在含有一定比例的乙醇的大鼠的尿液中较稳定,且不会生成野黄芩素。所以,在收集大鼠尿液的时候,没有采取酸化大鼠尿液的方法来稳定灯盏乙素及其代谢产物,而是通过在尿液的接收瓶中加入一定比例的无水乙醇来稳定灯盏乙素及其代谢产物。

在处理大鼠胆汁样品时,先酸化胆汁样品到 pH 4.0 左右,然后再将胆汁样品上样至 D-101 大孔吸附树脂柱,因为分离得到的代谢产物 M1 的分子中连接有两个葡萄糖醛酸基团,使得这个代谢产物的极性较大,如果胆汁样品不经过酸化直接上样至 D-101 大孔吸附树脂柱,M1 不能被很好地吸附,可

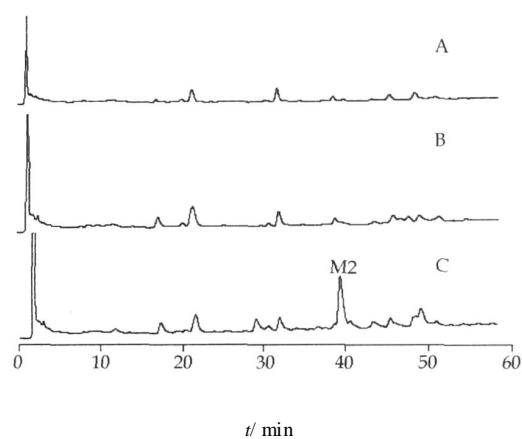


图 6 空白大鼠粪便(A)、ig 20 mg/kg 灯盏花素后的
大鼠粪便(B)、ig 200 mg/kg 灯盏花素后的
大鼠粪便(C)的 HPLC 图谱

Fig. 6 HPLC Chromatograms of blank rat faeces (A),
rat faeces after ig administered with 20 mg/kg
breviscapine (B), and rat faeces after ig ad-
ministered with 200 mg/kg breviscapine (C)

以直接被水洗脱下来而漏检。

4.2 关于实验结果:由于通过不断浓缩的方法来富集大鼠尿液中的代谢产物有其局限性,这个方法不像通过使用固相萃取的方法对代谢产物进行很好的富集,所以通过这个方法得到的液相色谱分析图谱不像以前得到的液相色谱分析图谱中的代谢产物色谱峰那么明显^[7],不过大鼠 ig 200 mg/kg 灯盏花素后收集的 0~36 h 尿液中检测到了灯盏乙素的苷元——野黄芩素,说明在大剂量的给药条件下,体内多余的野黄芩素会随尿液排泄出来。

通过比较大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素后收集的 0~48 h 粪便样品的液相色谱分析图谱后发现,在大鼠 ig 20 mg/kg 的灯盏花素后收集的粪便样品中没有检测到任何代谢产物,而在大鼠 ig 200 mg/kg 的灯盏花素后收集的粪便样品中仅能检测到微量的灯盏乙素的苷元——野黄芩素,这个结果可能说明灯盏乙素 ig 给药后,先被肠道菌群水解为苷元——野黄芩素,然后再被小肠吸收或者发生进一步的代谢,在小剂量(20 mg/kg)的给药条件下,水解得到的野黄芩素可以被小肠完全吸收或代谢,而在大剂量(200 mg/kg)的给药条件下,水解得到的野黄芩素不能被小肠完全吸收或代谢,多余的野黄芩素随粪便排泄出来。

在大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素后收集的 0~12 h 胆汁样品中,检测到了灯盏乙素的代谢产

物 M1、M3、M5 和 M7,且均没有检测到灯盏乙素的苷元——野黄芩素以及野黄芩素的甲基化产物,说明灯盏乙素在体内生成的大极性的代谢产物主要通过胆汁排泄,同时说明灯盏乙素及其代谢产物在体内可能存在肝肠循环。

在大鼠 ig 20、200 mg/kg 灯盏花素后收集的 2 h 血浆样品中,仅检测到了微量的灯盏乙素的同分异构体 M5。通过在大鼠 ig 灯盏花素后不同的时间点采集大鼠的血液,并且利用 LC-MS 对大鼠血浆中的代谢产物进行鉴定,除了检测到灯盏乙素的代谢产物 M5,还检测到了其他主要代谢产物,LC-MS 的分析结果将另行报道。

通过以上的实验结果表明,灯盏乙素口服给药后生物利用度低可解释为: 灯盏乙素口服给药后,可能先在肠道菌群的作用下水解为苷元——野黄芩素,然后以野黄芩素的形式吸收进入体内,并且发生了广泛的代谢,灯盏乙素在体内主要以其代谢产物的形式存在,实验结果也显示给药后 2 h 的大鼠血浆中仅能检测到微量的灯盏乙素的同分异构体 M5。 灯盏乙素口服给药后,体内可能存在肝肠循环,灯盏乙素在体内生成的大极性的代谢产物随胆

汁排泄进入小肠后,这些代谢产物可能又被肠道菌群水解为野黄芩素或进一步降解为小分子的代谢产物,水解得到的野黄芩素再被小肠吸收进入体内参与代谢。

参考文献:

- [1] 张人伟,张元玲,王杰生,等. 灯盏花黄酮类成分的分离鉴定 [J]. 中草药, 1988, 19(5): 199-201.
- [2] 何蔚,曾繁典. 灯盏花素治疗缺血性脑血管病的药理作用和临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2002, 18(6): 458-461.
- [3] 葛庆华,周臻,支晓瑾,等. 灯盏花素在犬体内的药动学和绝对生物利用度研究 [J]. 中国医药工业杂志, 2003, 34(12): 28-30, 42.
- [4] Liu Y, Hu M. Absorption and metabolism of flavonoids in the caco-2 cell culture model and a perfused rat intestinal model [J]. Drug Metab Dispos, 2002, 30: 1345-1352.
- [5] Zhang J L, Che Q M, Li S Z, et al. Study on metabolism of scutellarin in rats by HPLC-MS and HPLC-NMR [J]. J Asian Nat Prod Res, 2003, 5(4): 249-256.
- [6] Chen X Y, Cui L, Duan X T, et al. Pharmacokinetics and metabolism of the flavonoid scutellarin in humans after a single oral administration [J]. Drug Metab Dispos, 2006, 34: 1345-1352.
- [7] Xia H J, Qiu F, Zhu S, et al. Isolation and identification of ten metabolites of breviscapine in rat urine [J]. Bio Pharm Bull, 2007, 30(7): 1308-1316.

毛重楼的化学成分研究

黄贤校¹,高文远^{1*},谷克仁²,马超¹

(1. 天津大学药物科学与技术学院,天津 300072; 2. 河南工业大学化学化工学院,河南 郑州 450001)

摘要: 目的 研究毛重楼根茎中的化学成分。方法 采用溶剂法提取,利用正相硅胶色谱、葡聚糖凝胶 Sephadex LH-20、反相制备色谱等手段进行分离纯化,并通过¹H-NMR、¹³C-NMR 等波谱技术进行结构鉴定。结果 从醋酸乙酯层和正丁醇层中分离得到 11 个化合物,分别鉴定为 - 谷甾醇()、豆甾醇()、邻苯二酸二正丁基酯()、 - 脱皮激素()、偏诺皂苷元-3-O- -L- 吡喃阿拉伯糖基(1 4)-[-L- 吡喃鼠李糖基(1 2)]-D- 吡喃葡萄糖苷()、薯蓣皂苷元-3-O- -L- 吡喃阿拉伯糖基(1 4)-[-L- 吡喃鼠李糖基(1 2)]-D- 吡喃葡萄糖苷()、偏诺皂苷元-3-O- -L- 吡喃阿拉伯糖基(1 4)-D- 吡喃葡萄糖苷()、薯蓣皂苷元-3-O- -L- 吡喃阿拉伯糖基(1 4)-D- 吡喃葡萄糖苷()、偏诺皂苷元-3-O- -L- 吡喃鼠李糖基(1 4)-D- 吡喃鼠李糖基(1 4)-[-L- 吡喃鼠李糖基(1 2)]-D- 吡喃葡萄糖苷()、槲皮素()和山柰酚()。结论 化合物 ~ 均为首次从该种植物中分离得到,其中化合物 、 为首次从该属植物中分离得到。

关键词: 毛重楼; 延龄草科; 重楼属; 邻苯二甲酸二正丁基酯; 豆甾皂苷; 黄酮

中图分类号: R284.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2009)09-1366-04

毛重楼 *Paris polyphylla* Smith var. *purpurea* Hand -Mazz. 为延龄草科重楼属植物的干

燥根茎。多年来,未见有关于毛重楼化学成分研究的相关报道,而关于滇重楼和七叶一枝花的研究却

* 收稿日期: 2009-01-13

基金项目: 天津市自然科学基金重点项目(07JCZDC05400)

作者简介: 黄贤校(1981—),男,浙江苍南人,在读博士,主要从事中药及天然产物化学方面的研究。

Tel: (022) 27408720 E-mail: hxx_19810918@hotmail.com

* 通讯作者 高文远 E-mail: pharmgao@tju.edu.cn