

# 白藜芦醇衍生物在大鼠尿液中代谢产物结构及代谢途径研究\*

马宁<sup>1,2</sup>, 李娟<sup>2</sup>, 王建芬<sup>2</sup>, 徐芳<sup>2</sup>, 肖海英<sup>2</sup>, 杨春华<sup>3</sup>, 徐康平<sup>4</sup>, 向大雄<sup>2\*</sup>

(1. 中南大学湘雅二医院临床药学研究室, 长沙 410011; 2. 长沙医学院, 长沙 410219

3. 药物质量与安全预警教育部重点实验室, 中国药科大学药物分析教研室, 南京 210009; 4. 中南大学药学院, 长沙 410013)

**摘要** 目的: 研究大鼠尿液中白藜芦醇衍生物(*E*)-3,5,4'-三甲氧基-1,2-二苯乙烯(BTM-0512)的主要代谢产物结构及代谢途径。方法: 尿样采用 C<sub>18</sub>固相萃取小柱(SPE)处理,用 LC/MS/MS 技术分析推测 BTM-0512 在大鼠体内代谢产物的结构,结合 UV、IR、NMR 等技术对代谢产物 M1 进行结构确证。结果: BTM-0512 在大鼠体内有多种代谢物,所建立的 LC/MS/MS 方法可用于寻找并鉴定主要代谢产物。结论: 首次从大鼠尿液中鉴定出 3 个 I 相和 1 个 II 相代谢产物(M1-M4),推断出 BTM-0512 在大鼠体内的代谢途径,并确证了代谢产物 M1 的结构。

**关键词:** (*E*)-3,5,4'-三甲氧基-1,2-二苯乙烯; 代谢物; 液相色谱-串联质谱

**中图分类号:** R917 **文献标识码:** A **文章编号:** 0254-1793(2009)12-1994-08

## Studies on metabolic structures and pathways of resveratrol derivative in rat urine\*

MA Ning<sup>1,2</sup>, LI Juan<sup>2</sup>, WANG Jian-fen<sup>2</sup>, XU Fang<sup>2</sup>, XIAO Hai-ying<sup>2</sup>,  
YANG Chun-hua<sup>3</sup>, XU Kang-ping<sup>4</sup>, XIANG Da-xiong<sup>2\*</sup>

(1. The Clinical Pharmacy & Pharmacology Institute, Second Xiangya Hospital Central South University, Changsha 410011, China

2. Changsha Medical College, 410219, China

3. Key Laboratory of Drug Quality Control and Pharmacovigilance Ministry of Education, Department of Pharmaceutical Analysis, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 4. School of Pharmaceutical Sciences Central South University, Changsha 410013, China)

**Abstract Objective** To identify the major metabolites and metabolic pathways of resveratrol derivative (*E*)-3,5,4'-trimethoxystilbene (BTM-0512) in rat urine. **Methods** Samples were pretreated by using solid-phase extraction technique (SPE) with C<sub>18</sub> cartridges, and a LC/MS/MS method with electrospray ionization (ESI), positive ion mode and collision induced dissociation (CID), was used to elucidate the structures of the major metabolites of BTM-0512. UV, IR and NMR were used to identify the structures of M1. **Results** The results proved that the LC/MS/MS method established was simple, reliable and sensitive, and can be easily screened and identified the structures of the major metabolites of BTM-0512 in rat urine; it was better to understand its *in vivo* metabolism. **Conclusion** The main metabolites of BTM-0512 are three phase I and one phase II metabolites in rat urine; the possible metabolic pathways is proposed for the first time. The structure of M1 is authenticated by combining with spectral technologies.

**Key words** (*E*)-3,5,4'-trimethoxystilbene metabolite; LC/MS/MS

白藜芦醇衍生物((*E*)-3,5,4'-三甲氧基-1,2-二苯乙烯, BTM-0512)是以天然植物虎杖中提取的白藜芦醇为原料,经甲基化反应制得<sup>[1]</sup>。近年来文献报道指出, BTM-0512 有较强的抗血管生

成作用,抑制内皮细胞增殖、生长、胶原质侵入和形态形成等活性是白藜芦醇的 30~100 倍;有很强的血管靶向性,可显著引起微管分解和微管蛋白解聚等<sup>[2]</sup>。另外,还有抗癌活性<sup>[1,3-5]</sup>、抗过敏性<sup>[6]</sup>及雌

\* “重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09103-012)

\*\* 通讯作者 Tel: 13017287025; E-mail: masjnj@163.com

激素受体调节剂作用<sup>[7]</sup>等。研究表明,白藜芦醇经结构改造后,分子中3个活性酚羟基被甲氧基取代后,分子结构稳定性和脂溶性及生物利用度均有显著提高,并发现有广泛的药理活性,是一种具有开发前景的潜在新药。

目前,有关BTM-0512在生物体内的生物转化及结构分析方面的研究,尚未见文献报道。本文采用LC/MS/MS技术对BTM-0512在大鼠体内的生物转化进行研究。建立大鼠尿样中BTM-0512代谢产物的分析方法并鉴定了4个代谢产物结构,结合光谱技术对代谢产物M1进行结构确证,并推测出BTM-0512在大鼠体内的代谢途径。

### 1 仪器与材料

LC-MS/MS联用系统:ACQUITY™超高效液相色谱系统(Waters Corp Milford MA, USA),配备自动进样器与二元溶剂控制器。MICROMASS Quattro Premier XE质谱检测器(Waters Corp Milford MA, USA),Masslynx™4.0工作站。超纯氦气为碰撞气,高纯氮为雾化气。SHIMADZU UV2450紫外分光光度计(Shimadzu, Japan),Nicolet AVATAR 360 FT-IR仪(Nicolet USA),Bruker Avance 500 MHz核磁共振仪(BRUKER, Germany)。

BTM-0512对照品(纯度99.5%,批号:050111)及原料(纯度99.3%,批号06010)由中南大学化学化工学院提供;β-葡萄糖醛酸酯酶(β-glucuronidase type IX-A from *Escherichia coli*),硫酸酯酶(aryl-sulfatase type VI from *Aerobacter aerogenes*)均为Sigma公司产品。甲醇为色谱纯(Merck company Inc, Darmstadt Germany);醋酸铵、甲酸为色谱纯(Tedia company Inc Fairfield Ohio USA),水为超纯水。

### 2 实验动物

健康SD大鼠5只,体重120-230g由中南大学湘雅二医院动物室提供[SYXK(湘)2004-0013]。单笼喂养,20℃±2℃,RH(50±20)%,12h光照昼夜循环。

### 3 色谱-质谱条件

色谱柱:Thermo BDS Hypersil C<sub>18</sub>(4.6mm×250mm, 5 μm),预柱:Phenomenex C<sub>18</sub>(4mm×3mm, 5 μm)。固相萃取柱:Agilent Cleanert™ ODS(3mL·200mg<sup>-1</sup>),用前先用甲醇2mL,再用水1mL淋洗,进行预处理。流动相:A为10mmol·L<sup>-1</sup>醋酸铵(0.2%甲酸),B为甲醇。梯度程序:0~5min 40%→20% B; 5~18min 20% B; 18~20min 20%→40% B; 20~25min 40% B。流速:0.85mL·min<sup>-1</sup>,柱后按3:1比例分流,进入质谱检测器。

质谱检测器选择ESI正离子源检测。毛细管电压3.0V,锥孔电压33V,源内温度120℃,去溶剂气温度400℃,碰撞气为氦气,碰撞电压8~22V。

### 4 生物样本的制备

4.1 灌胃药液 称取BTM-0512适量,加入0.5%CMC-Na研磨后,配成30mg·mL<sup>-1</sup>混悬液,临用前配制。

4.2 尿样收集 将大鼠分别置于代谢笼中,自由饮水禁食12h,收集空白尿液后,按225.6mg·kg<sup>-1</sup>单剂量灌胃BTM-0512混悬液,收集0~24h尿样,在9000r·min<sup>-1</sup>离心5min,取上清液置于-20℃冰箱中保存,用于尿样中代谢产物的研究。

4.3 尿样处理 取尿样1mL,加载于C<sub>18</sub>固相萃取小柱上,先用水2mL,再用甲醇1mL淋洗,收集甲醇液用0.45μm滤膜过滤后,取5μL进行LC/MS/MS分析。

### 5 方法与结果

5.1 空白尿样 LC/MS分析 取大鼠空白尿样1mL,按照“4.3”项下同法处理制备供试液,取5μL注入LC/MS联用仪。设定5个选择离子通道(A~E),混合离子通道(F)进行MS检测分析,结果见图1: A-Q B-Q C-Q D-Q E-Q F-Q

5.2 含药尿样 LC/MS分析 取服药后大鼠尿样1mL,加入0.2mg·mL<sup>-1</sup>BTM-0512甲醇溶液0.1mL,混匀。按照“4.3”项下同法处理,制备供试液,取5μL注入LC/MS联用仪,结果见图1: A, B, C, D, E, F。

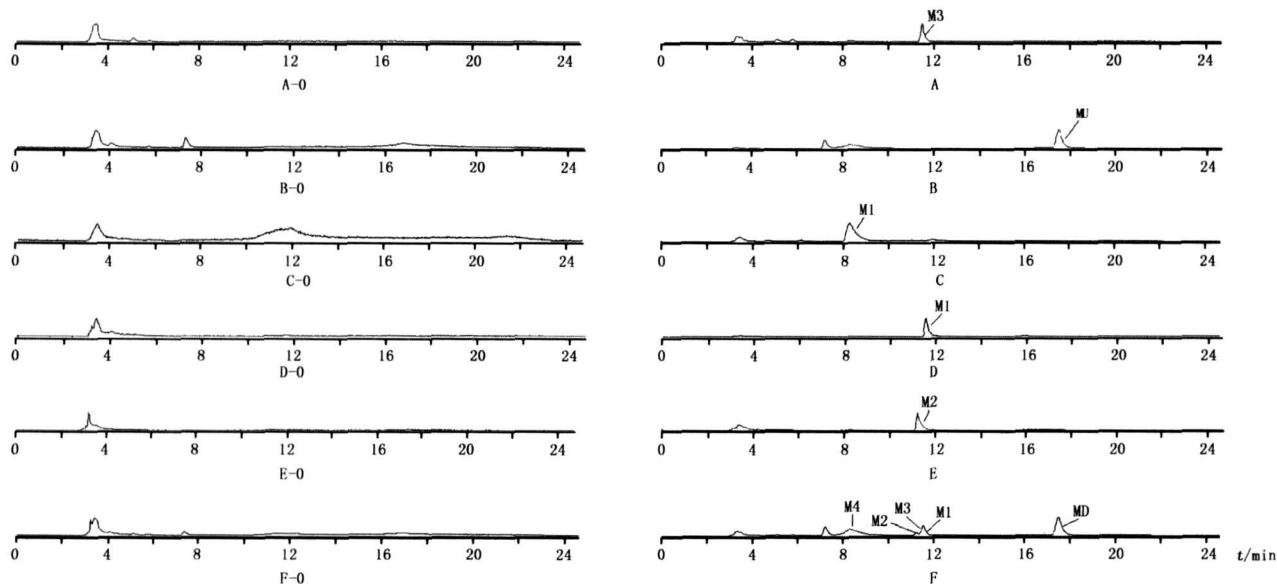


图 1 空白尿样、含药尿样 + BIM - 0512对照品的总离子流色谱图

Fig 1 Total ion chromatograms (TIC) of blank urine and urine from rat 0-24 h after an oral dose of 225.6 mg·kg<sup>-1</sup> and spiked with BIM - 0512

空白尿样 (blank urine): A - Q B - Q C - Q D - Q E - Q, F - Q 含药尿样 (drug urine): A, B, C, D, E, F

A. 代谢物 3 (metabolite 3 M 3) SM:  $m/z$  257 B. BIM - 0512 SM:  $m/z$  271 C. 代谢物 4 (metabolite 4 M 4) SM:  $m/z$  337 D. 代谢物 1 (metabolite 1, M 1) SM:  $m/z$  287 E. 代谢物 2 (metabolite 2, M 2) SM:  $m/z$  289 F. 混合离子通道 SM:  $m/z$  271, 287, 289, 257, 337

以上分析结果说明, 与大鼠空白尿样色谱图相比, 含药大鼠尿样色谱图中新增 4 个代谢产物峰。

A 通道检出 M 3,  $t_R = 11.45$  min; B 通道检出原型药物 BIM - 0512,  $t_R = 17.49$  min; C 通道检出 M 4,  $t_R = 8.29$  min; D 通道检出 M 1,  $t_R = 11.55$  min; E 通道检出代谢产物 2 (M 2),  $t_R = 11.20$  min; F 通道同时检出: BIM - 0512, M 1, M 2, M 3, M 4

内源性物质不干扰检测, 说明 LC/MS 条件可用于尿样中 BIM - 0512 代谢产物的研究。

根据化合物质谱和体内代谢的规律性 (通常由原型药中官能团发生反应), 结合有机质谱裂解规律 (氮规则、偶电规则、产物稳定性规则和碎片离子的电荷与质量相关性等), 鉴定并推测代谢产物 M 1, M 2, M 3, M 4 的结构。同时, 结合光谱分析及酶解反应, 进一步确定代谢产物 M 1 和 M 4 结构。

**5.3 原型药物 BIM - 0512 的结构确证** BIM - 0512 的准分子离子峰为 271, 相对分子质量为 270, 其二级质谱中的主要碎片离子  $m/z$  256, 241 (见图 2), 由母离子失去 2 个 15 (-CH<sub>3</sub>) 得到与推断结构相符, 结合光谱分析结果确证其化学结构。

#### 5.4 代谢产物 M 1 的结构解析

**5.4.1 LC/MS/MS 图谱解析** M 1 的全扫描质谱图中, M 1 的准分子离子峰为 287, 对应相对分子质量

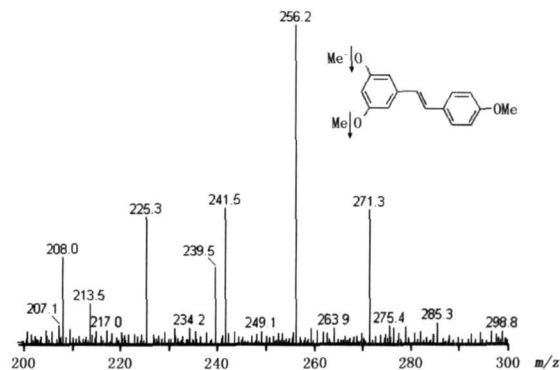


图 2 BIM - 0512 的二级子离子全扫描图

Fig 2 LC/MS/MS spectrum of BIM - 0512 (BIM - 0512  $m/z$  271) obtained using positive ion electrospray and CID

286 比原型药物相对分子质量大 16, 推测为 BIM - 0512 的 I 相代谢产物, 可能在苯环上加了 1 个羟基, 根据空间位阻最小原则, 推测该代谢物 M 1 为: (E) - 2'-羟基 - 3,5,4'-三甲氧基 - 1,2-二苯乙烯。对其进行子离子扫描, 得到系列碎片离子  $m/z$  272, 257, 240,  $m/z$  272 由母离子失去 1 个 15 (CH<sub>3</sub>) 得到, 继续裂解失去 1 个 15 (CH<sub>3</sub>) 得到  $m/z$  257, 再失去 1 个 17 (OH) 得到  $m/z$  240 与推测结构相符, 见图 3。

本研究中, 另有实验采用制备液相从大鼠尿液中分离得到代谢产物 M 1, 为淡黄色固体 (纯度 > 98%) 溶于甲醇, 微溶于水; 取其适量, 分别进行 R、



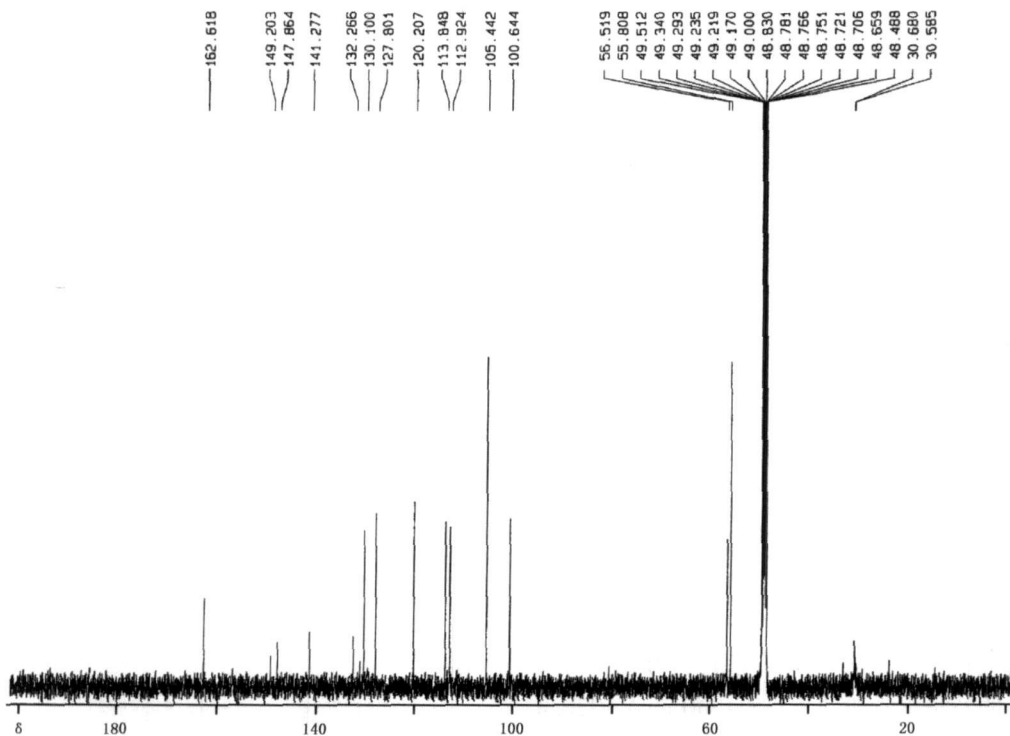





图 7 M1的<sup>13</sup>C-NMR图谱

Fig 7 <sup>13</sup>C-NMR spectrum of M1

以上解析将<sup>1</sup>H-NMR中各质子峰均进行归属,判定代谢产物M1具如下结构碎片: -OH、3 × -OCH<sub>3</sub>、、和。

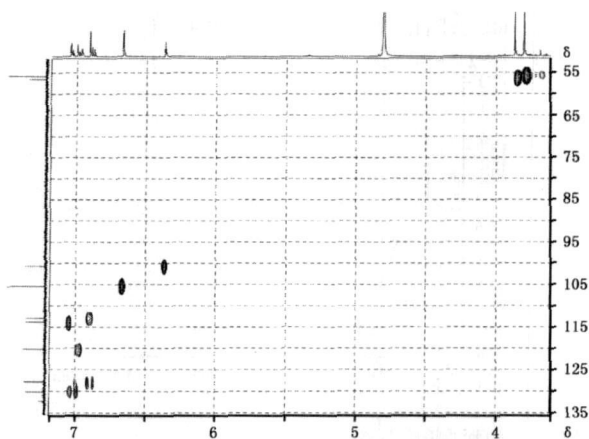


图 9 M1的HSQC图谱

Fig 9 HSQC spectrum of M1

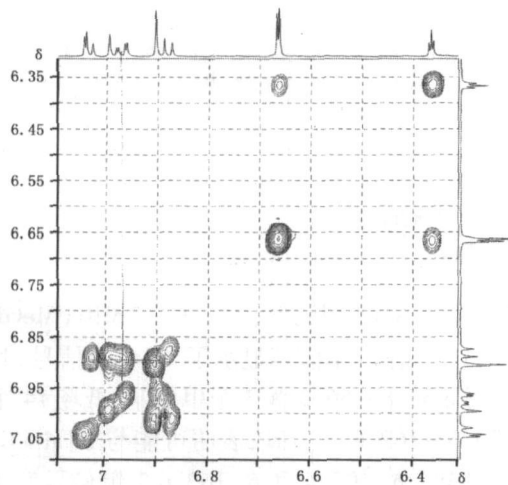


图 8 M1的<sup>1</sup>H-COSY图谱

Fig 8 <sup>1</sup>H-COSY spectrum of M1

**5.4.7 HSQC 图谱解析** HSQC谱(见图9)表明,反式双键 $\delta$  6.89  $\delta$  7.01对应 $\delta$  127.8  $\delta$  130.1;甲氧基 $\delta$  3.80  $\delta$  3.86对应 $\delta$  55.8  $\delta$  56.2;一芳环 $\delta$  6.37,  $\delta$  6.67对应 $\delta$  100.6  $\delta$  105.4对应;另一芳环 $\delta$  6.90  $\delta$  6.97,  $\delta$  7.04对应 $\delta$  112.9  $\delta$  120.2  $\delta$  113.9。

**5.4.8 HMB C 图谱解析** 依据HMB C谱(见图10)

对碳氢做进一步归属,甲氧基信号 $\delta$  3.86(3H, s)与C-4'( $\delta$  149.2)相关; $\delta$  3.80(6H, s)与C-3,5( $\delta$  162.4)相关,证明甲氧基的3,5,4'取代。2个苯环中,2,6位质子信号 $\delta$  6.67(2H, d, J = 2.2 Hz)与C-4( $\delta$  100.6), C-3,5( $\delta$  162.4)相关;3'位质子信号 $\delta$  7.04与C-5'( $\delta$  120.2), C-2'( $\delta$  147.9), C-4'( $\delta$  149.2)相关。2,6位质子信号 $\delta$  6.67(2H, d, J = 2.2 Hz)与C-7( $\delta$  127.8)相关,证明7位烯碳侧连接1,3,5-三取代苯环;6'位质子信号 $\delta$  6.90与C-8( $\delta$  130.1)相关,证明8位烯碳侧连接1,2,4-

取代苯环;其中 1 位碳信号  $\delta$  141.3 与 8 位烯氢  $\delta$  7.01 相关; 1' 位碳信号  $\delta$  132.3 与 8 位烯氢 ( $\delta$  6.89) 相关。根据化学位移,  $\delta$  147.9 应为芳环上连氧碳, 结合质谱分析为连羟基碳, 与 7 位烯氢  $\delta$  6.89, 6' 芳氢 ( $\delta$  6.90) 相关, 证明羟基取代在 2' 位。

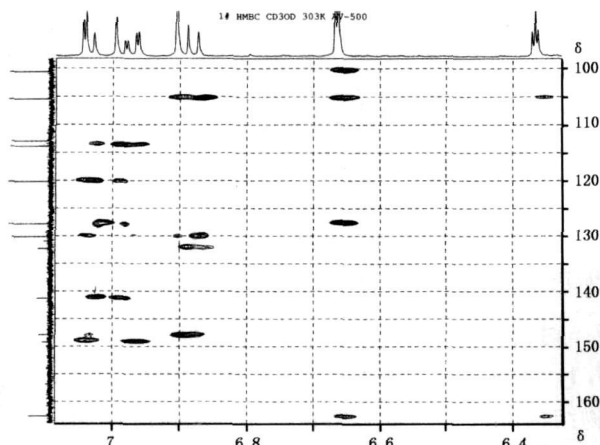


图 10 M1 的 HMBC 图谱  
Fig 10 HMBC spectrum of M1

### 5.4.9 代谢产物 M1 结构及主要远程相关关系 见图 11。

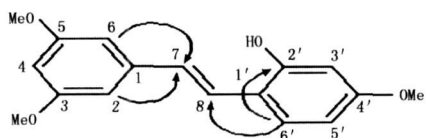


图 11 M1 的化学结构及主要相关关系  
Fig 11 Chemical structure and long-term correlation of M1

综合分析, 确证代谢产物 M1 分子式为  $C_{17}H_{18}O_4$ , 化学结构式为 (*E*)-2'-羟基-3,5,4'-三甲氧基-1,2-二苯乙烯。

5.5 代谢产物 M2 结构解析 代谢产物 M2 的全扫描质谱图中, M2 的准分子离子峰为 289, 对应相对分子质量 288 比 M1 相对分子质量大 2, 推测其为 M1 结构中乙烯加氢还原的产物: (*E*)-2'-羟基-3,5,4'-三甲氧基-二苯乙烷。对其进行子离子扫描, 得到碎片离子  $m/z$  258, 由母离子失去 1 个 31 ( $OCH_3$ ) 得到与推测结构相符, 见图 12。

5.6 代谢产物 M3 结构解析 代谢产物 M3 的全扫描质谱图中, M3 的准分子离子峰为 257, 相对分子质量 256 比 BTM-0512 相对分子质量小 14。根据体内代谢规律, 芳香环上取代的甲氧基易被代谢为酚羟基。因原型药物有 3 个甲氧基, 因 4' 位的甲氧基位于 2 个苯环的共轭结构中, 代谢位置可推测为 4' 位上的甲氧基被羟基取代: (*E*)-5-羟基-3,4'

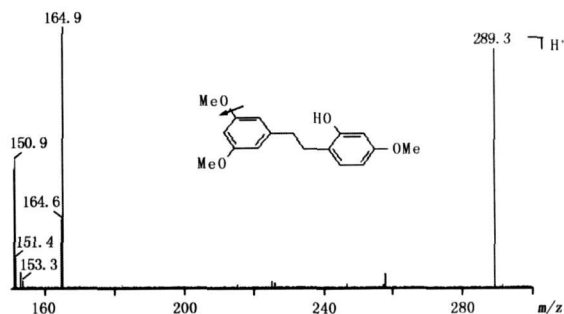


图 12 代谢产物 M2 ( $m/z$  289) 二级子离子全扫描图  
Fig 12 LC-MS/MS spectrum of M2 ( $m/z$  289) obtained using positive ion electrospray and CID

-二甲氧基-1,2-二苯乙烯。对其进行子离子扫描, 得到碎片离子 242, 由母离子失去 1 个 15 ( $CH_3$ ) 得到, 继续失去 1 个 15 ( $CH_3$ ) 得到碎片离子  $m/z$  227 与推测结构相符, 见图 13。

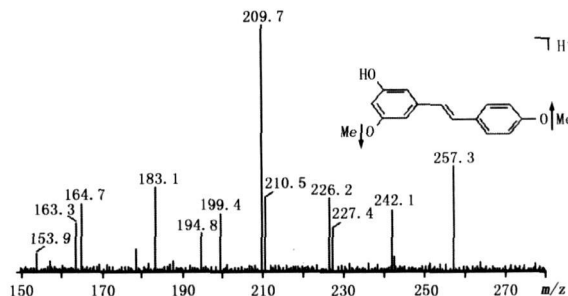


图 13 代谢产物 M3 ( $m/z$  257) 二级子离子全扫描图  
Fig 13 LC-MS/MS spectrum of M3 ( $m/z$  257) obtained using positive ion electrospray and CID

5.7 代谢产物 M4 结构解析 代谢产物 M4 的全扫描质谱图中, M4 的准分子离子峰为 337, 相对分子质量 336 比 M3 相对分子质量大 80, 是 I 相反应生成的代谢产物与机体内源性物质结合生成 II 相结合物, 推测其为 4' 位上的羟基与硫酸形成硫酸结合物: (*E*)-5-磺酸基-3,4'-二甲氧基-1,2-二苯乙烯。对其进行子离子扫描, 得到碎片离子 257, 系由母离子失去 1 个 80 ( $SO_3$ ) 得到与推测结构相符, 见图 14。

5.8 酶解反应验证 M4 结构 M4 作为 II 相代谢产物结构推测的准确性, 可用含药大鼠尿液进行酶解试验来验证。取经过固相萃取小柱处理的尿样 135  $\mu$ L 3 份, 第 1 份不加酯酶, 第 2 份中加入 30 unit 的硫酸酯酶, 第 3 份中加入 8000 unit 的葡萄糖醛酸酯酶。在 37  $^{\circ}$ C 温孵 24 h 后, 加入 100  $\mu$ L 冰甲醇终止反应。取 5  $\mu$ L 注入 LC/MS, 进行检测分析, 得总离子流图 15。

结果表明, 未经酯酶水解的尿样总离子流图中,

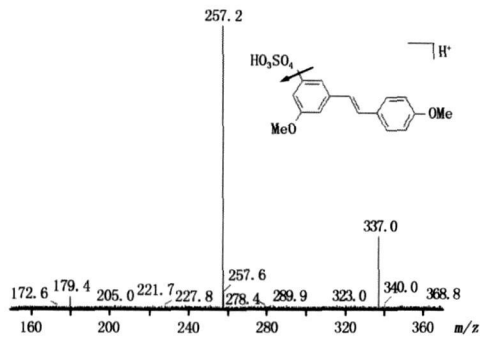


图 14 代谢产物 M4 ( $m/z$  337) 二级子离子全扫描图

Fig 14 LC-MS/MS spectrum of M4 ( $m/z$  337) obtained using positive ion electrospray and CID

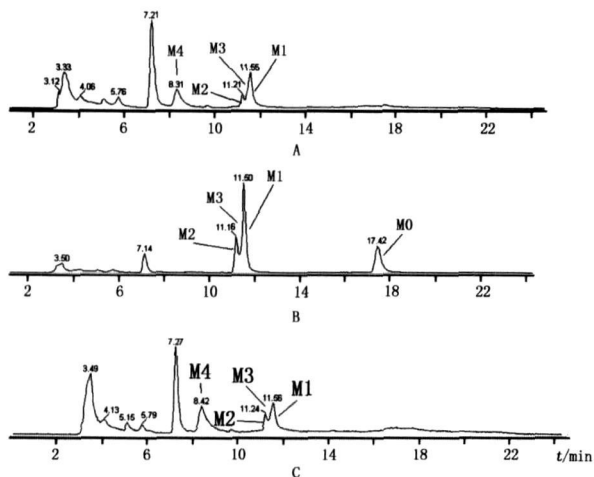


图 15 酶解尿样混合离子通道总离子流图

Fig 15 TIC of mixed ion channel of rat urine incubated with enzymes  
A. 未经酶解 (incubation in absence of enzymes) B. 经硫酸酯酶水解 (incubation with sulfatase) C. 经  $\beta$ -葡萄糖醛酸酯酶水解 (incubation with  $\beta$ -glucuronidase)  
BTM-0512 ( $m/z$  271), M1 ( $m/z$  287), M2 ( $m/z$  289), M3 ( $m/z$  257), M4 ( $m/z$  337)

可同时检出 M1~M4 4 个代谢产物, 未见 BTM-0512 峰; 经硫酸酯酶水解后的尿样, M4 代谢产物峰消失, 出现 BTM-0512 峰, 说明代谢物 M4 是硫酸结合物。而经葡萄糖醛酸酯酶水解后的尿样, M4 代谢产物峰未消失, 且未出现 BTM-0512 峰, 说明 BTM-0512 在大鼠体内形成的 II 相代谢产物是硫酸结合物, 而不是葡萄糖醛酸结合物。

### 6 BTM-0512 在大鼠尿液中代谢途径

经上述结构分析, 推测 BTM-0512 在大鼠体内的代谢途径见图 16。

结果表明, BTM-0512 在大鼠体内, 经过各种代谢酶的作用, 生成多种代谢产物, 极性增强利于排泄, 符合药物的体内代谢规律。

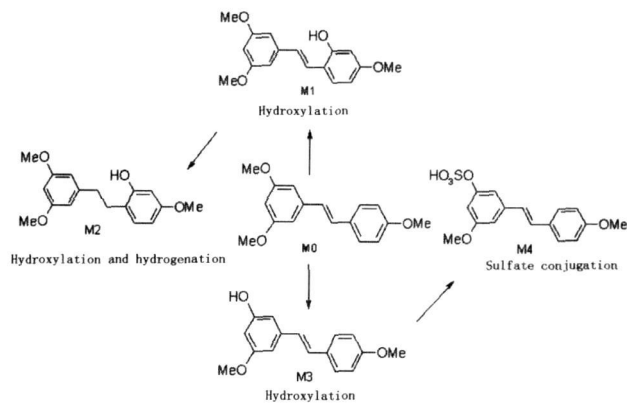


图 16 大鼠体内 BTM-0512 代谢途径

Fig 16 The proposed metabolic pathways of BTM-0512 in rat

## 7 讨论

7.1 本文对 BTM-0512 及其在大鼠体内的代谢产物结构进行了全面系统的研究。代谢产物 M1 为首次在尿液中发现并分离得到, 除完成 MS/MS, UV、R-<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 谱的绘制和解析外, 还增加 <sup>1</sup>H-COSY、HMBC、HSQC 等二维谱的解析, 进一步确证其结构。在此基础上, 对结构类似的代谢产物 M2、M3、M4 通过 MS/MS 碎片离子分析推断结构; 再用酶解试验验证代谢产物 M4 的结构。

7.2 BTM-0512 在 I 相反应的主要酶系 (P450 及黄素单加氧酶、过氧化物酶、环氧化物水合酶等) 作用下, 发生加羟基、加氢还原和去甲基化等代谢反应, 生成极性代谢产物 (M1、M2、M3); 在 II 相代谢反应的主要酶系 (葡萄糖醛酸转移酶、硫酸转移酶、乙酰化酶、甲基化酶、氨基酸结合酶等) 作用下, I 相代谢产物 M3 与内源性物质结合生成硫酸结合物 (M4), 极性均比 BTM-0512 强, 有利于排出体外, 这些化合物的活性、毒性等有待进一步研究。

7.3 有文献报道<sup>[9]</sup>, 白藜芦醇在大鼠尿液中主要代谢产物为葡萄糖醛酸结合物、硫酸结合物及其加氢还原产物等, 而其衍生物 BTM-0512 在大鼠体内 I、II 相代谢酶的作用下, 发生生物转化后未见原型药物与白藜芦醇。说明 BTM-0512 虽经白藜芦醇结构改造得到, 但并不是作为白藜芦醇的前药在生物体内发挥作用, 其产生药理活性的机理与白藜芦醇不同。

7.4 生物样本中代谢产物的寻找, 一般采用空白样品与含药样品中总离子流色谱图进行比较, 含药样品的总离子流色谱中新增色谱峰是由代谢产物所产生的方法。但总离子流色谱灵敏度、分辨率常常达不到代谢产物检出要求, 容易漏检。因此, 本实验采

用总离子流扫描和预测特征选择离子检测相结合的方法寻找尿样中原型药物或代谢物, 2种方法可达到相互佐证, 避免漏检。

7.5 在对 BIM-0512排泄研究中发现, 大鼠服用 BIM-0512后, 在尿中未检测到原型药物。为研究其在尿中的代谢产物的方法, 在图 1 F 的绘制过程中, 在含药尿样中加入适量 BIM-0512对照品溶液, 以便于进行比较。

参考文献

1 Venera Cardik, Laura Lombard, Camela Spatofora *et al*. Chemoenzymatic synthesis and cell-growth inhibition activity of resveratrol analogues *Bioorg Chem*, 2005, 33: 22  
 2 Belleri M, Ribatti D, Nicolis S, *et al*. Antiangiogenic and vascular-targeting activity of the microtubule-destabilizing trans-resveratrol derivative 3,5,4'-trihydroxystilbene *Mol Pharmacol*, 2005, 67(5): 1451  
 3 Chabert P, Fougerousse A, Brouillard R. Anti-mitotic properties of resveratrol analog (Z)-3,5,4'-trihydroxystilbene *Biofactors* 2006, 27(1-4): 37  
 4 Schneider Y, Chabert P, Stutzmann J *et al*. Resveratrol analog (Z)-

3,5,4'-trihydroxystilbene is a potent anti-mitotic drug inhibiting tubulin polymerization *Int J Cancer*, 2003, 107(2): 189  
 5 Daniele Simonj Marinella Robertj Francesco Paolo Invidiata *et al*. Stilbene-based anticancer agents Resveratrol analogues active toward HL60 leukemic cells with a non-specific phase mechanism. *Bioorg Med Chem Lett* 2006, 16: 3245  
 6 Hisashi Matsuda, Supinya Tawtrakul, Toshio Orikawa *et al*. Anti-allergic activity of stilbenes from Korean rhubarb (*Rheum undulatum* L.): structure requirements for inhibition of antigen-induced degranulation and their effects on the release of TNF- $\alpha$  and IL-4 in RBL-2H3 cells *Bioorg Med Chem*, 2004, 12: 4871  
 7 Vincent Farines Marie-Carmen Monje, Joao Paulo Teixeira *et al*. Polyphenols as superoxide dismutase modulators and ligands for estrogen receptors *Anal Chim Acta*, 2004, 513: 103  
 8 Ugo Azzena, Giovanna Dettori, Maria Vittoria Idini *et al*. Regioselective reductive demethoxylation of 3,4,5-trihydroxystilbenes *Tetrahedron*, 2003, 59: 7961  
 9 Wang DG, Hang TJ, Wu CY, *et al*. Identification of the major metabolites of resveratrol in rat urine by HPLC-MS/MS *J Chromatogr B*, 2005, 829: 97

(本文于 2009年 7月 17日修改回)

欢迎订阅 2010年《药物分析杂志》

《药物分析杂志》是由中国科学技术协会主管, 中国药学会主办, 中国药品生物制品检定所药物分析杂志编辑部编辑出版的学术性期刊。主要栏目有研究论文、交流、综述等。报道化学药物、中药与天然药物、抗生素、蛋白质、多肽类药物、生物技术药物等的分析、质量标准研究、临床药物分析、药物分析基础理论与实践以及新方法、新技术的应用, 并及时报道国家重大研究课题的最新成果。

本刊获 2006年、2007年、2008年中国科协精品科技期刊工程项目 C类资助。

本刊为我国自然科学核心期刊、中文核心期刊、全国统计源期刊, 被国内外主要检索系统收录。

本刊获 2009年中国科协精品科技期刊示范项目证书。

本刊坚持质量第一面向广大读者, 以其独具的深度与广度展示我国药物分析的现状与发展。

本刊 2005年开始由双月刊改为月刊, 大 16开本, 每期 160页, 国内外公开发行。每期定价 25元, 全年定价 300元, 国内邮发代号: 2-237, 国外读者请同中国国际图书贸易总公司(中国国际书店, 北京 399信箱)联系。欢迎广大读者到当地邮局订阅, 并欢迎有关专业人员集体订购, 价格从优。

本刊已将创刊以来的文章制成光盘, 需要者请与本刊联系。

希望为本刊推广发行者, 价格另议。

地址: 北京市天坛西里 2号(100050) 联系人: 刘小帅

电话: (010) 67058427 传真: (010) 67012819

编辑部网址: www.ywfxzz.cn 浏览网址: www.nicbp.org.cn E-mail: ywfx@nicbp.org.cn

《药物分析杂志》编辑部