大叶糖胶树吲哚生物碱化学成分研究

张金苹[1,3,4],闫慧娇[2],王亚兰[1,3,4],王志伟[2*],王晓静[1,3,4*]

[1]济南大学 山东省医学科学院医学与生命科学学院,济南 250200;
[2]山东省分析测试中心 齐鲁工业大学(山东省科学院),济南 250014;[3] 山东省医学科学院药物研究所;
[4]国家卫生部生物技术药物重点实验室 山东省罕少见病重点实验室,济南 250062

摘　要:为研究大叶糖胶树(*Alstonia macrophylla*)化学成分及生物活性。采用正相硅胶、葡聚糖凝胶、制备液相等色谱技术,对大叶糖胶树中的化学成分进行了分离纯化,共分离得到 6 个化合物,通过 NMR、MS 等波谱方法将其结构鉴定为 vallesamine(**1**)、picrinine(**2**)、khasuanine A(**3**)、scholaricine(**4**)、echitamine(**5**)、strictosamide(**6**)。化合物 **3** 和 **6** 首次从该属植物中分离得到,化合物 **1**、**2**、**4**、**5** 为首次从该植物中分离得到。所有化合物测试了对 HCT-116 人结肠癌细胞和 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞的细胞毒性,结果显示化合物 **2** 和 **4** 具有一定的细胞毒性,化合物 4 对 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞的细胞毒性较为明显(IC_{50} = 16.7 μg/mL),其余化合物均未显示出生物活性。

关键词:大叶糖胶树;吲哚生物碱;生物活性;化学成分
中图分类号:R284.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1001-6880(2020)4-0622-05
DOI:10.16333/j.1001-6880.2020.4.011

Indole alkaloids from *Alstonia macrophylla*

ZHANG Jin-ping[1,3,4], YAN Hui-jiao[2], WANG Ya-lan[1,3,4], WANG Zhi-wei[2*], WANG Xiao-jing[1,3,4*]

[1]*School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250200, China*;
[2]*Shandong Analysis and Test Center, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Jinan 2500140, China*;
[3]*Institute of Materia Medica, Shandong Academy of Medical Sciences*;
[4]*Key Laboratory for Biotech-Drugs Ministry of Health, Key Laboratory for Rare-Uncommon Diseases of Shandong Province, Jinan 2500620, China*

Abstract: In order to investigate the chemical constituents and biological activities of *Alstonia macrophylla*, six monoterpenoid indole alkaloids, namely vallesamine (**1**), picrinine (**2**), khasuanine A(**3**), scholaricine(**4**), echitamine(**5**), strictosamide (**6**) were isolated from leaves and twigs of *Alstonia macrophylla* by repeated column chromatography over silica gel, Sephadex G and Prep-HPLC. Their structures were elucidated based on NMR and MS spectroscopic data. Compounds **3** and **6** were firstly obtained from this genus, and compounds **1**, **2**, **4** and **5** were isolated from this plant for the first time. All compounds were evaluated the cytotoxicity of HCT-116 and DLD-1. Among them, compounds **2** and **4** had certain cytotoxicity, and compound **4** showed DLD-1 inhibitory activity with an IC_{50} value of 16.7 μg/mL.

Key words: *Alstonia macrophylla*; indole alkaloids; bioactivity; chemical constituents

大叶糖胶树是鸡骨常山属(夹竹桃科)植物,该属植物为灌木和乔木,主要生长在非洲和亚洲的热带地区,我国主要分布于广东、云南、广西等地。鸡骨常山属在民间用药比较广泛,其药理活性包括抗高血压、抗菌抗炎和镇痛[1,2]、镇咳[3]、抗哮喘和祛痰活性、抗疟疾、胃肠道疾病,癌症[4]和许多其他疾病。鸡骨常山属植物已被证明是丰富的生物碱来源,特别是吲哚类生物碱,从中分离得到的吲哚生物碱结构骨架变化多样,有诸多潜在的研究价值。

2005 年,Ganesh Chandra Jagetia 课题组对不同季节的鸡骨常山属植物中生物碱对人宫颈癌细胞 HeLa 的体外活性进行研究[5],2006 年该课题组又对鸡骨常山属植物中生物碱进行了一系列人肿瘤细胞的活性实验,包括人宫颈癌细胞 HeLa 和人肝癌

收稿日期:2020-01-18　　接受日期:2020-04-24
基金项目:国家自然科学基金(31700290)
*通信作者　Tel:86-531-82629336;E-mail:xj68cn@163.com,wzwcpu@126.com

细胞 $HepG_2$,KB 细胞人口腔表皮样癌细胞,MCF-7 人乳腺癌细胞[6]。2018 年,Toh-Seok Kam 课题组从鸡骨常山属植物中分离的双生物碱也表现出对 KB、PC-3、LNCaP、MCF7、MDA-MB-231、HT-29、HCT 116 和 549 的明显细胞毒性[7]。目前,国内外对大叶糖胶树的研究较少,为了更合理地开发利用,基于前期课题组对吲哚生物碱的研究[8],我们对大叶糖胶树枝叶进行研究,并测试所有化合物对 HCT-116 人结肠癌细胞和 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞的细胞毒性。

1　仪器与材料

Agilent 1100 型高效液相色谱仪;Bruker Avance III 400 NMR 型核磁共振仪;Agilent Technology 6520 Accurate-Mass Q-TOF 型质谱仪;艾杰尔 LC-6AD 制备液相色谱仪(天津);Thermo Acclaim TM 120 C_{18} 分析型色谱柱(4.6 mm × 250 mm,5 μm);Daisogel C_{18} 制备型色谱柱(20 × 250 mm,10 μm);ODS-C_{18}(日本 YMC 公司产品)硅胶及高效薄层板(青岛海洋化工厂和 Merck 公司);分析甲醇(天津市科密欧化学试剂有限公司)。

人结肠癌细胞 HCT-116 细胞株(中国协和医科大学细胞中心);DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞(中国协和医科大学细胞中心)。HF 90 二氧化碳培养箱(上海力升科学仪器);Nikon Eclipse Ts 2 倒置显微镜;LDZM 立式压力蒸汽灭菌锅(上海申安医疗器械厂);Spark 多功能酶标仪试剂(瑞士 Tecan 公司);湘仪离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司);DMEM 高糖培养基(hyclone);青链霉素混合液(索莱宝);PBS;MTT(索莱宝);胰酶(索莱宝)。

大叶糖胶树(*Alstonia macrophylla*)采集于广西白色市吞盘乡,样品编号:AR-201903,存放于山东省分析测试中心中药资源可持续利用研究室。

2　方法

2.1　提取与分离

大叶糖胶树枝叶 10.2 kg,粉碎,用 95% 乙醇对粉碎物进行了加热回流提取,浓缩,得到总提取物 1 407 g。加水混悬,用 2% HCl 调 pH 至 2 ~ 3 以二氯甲烷反复萃取,用 10% NaOH 调 pH 至 9 ~ 10,以二氯甲烷萃取得总生物碱部位 18.0 g 和乳化部位 61.3 g。

将总生物碱部位 18.0 g 进行硅胶柱层析,二氯甲烷:甲醇(150∶1→1∶1)梯度洗脱,经 HPLC 检测后合并得到 13 个部位(Fr. a ~ Fr. m)。将 Fr. f(1.2 g)进一步经硅胶柱层析,二氯甲烷:甲醇(50∶1→1∶1)梯度洗脱得 40 个部位(Fr. f-1 ~ Fr. f-40),其中 Fr. f-15(445 mg)以 55% 甲醇-水(含 5 mM 碳酸铵,10 mL/min,UV 254 nm)经制备液相色谱洗脱,得到化合物 **1**(400 mg,t_R 27.4 min)。Fr. f-7(103 mg)以 59% 甲醇-水(含 5 mM 碳酸铵,10 mL/min,UV 254 nm)经制备液相色谱洗脱,得到化合物 **2**(40 mg,t_R 29.9 min)。Fr. e(356.5 mg)经葡聚糖凝胶柱层析洗脱得 23 个部位(Fr. e-1 ~ Fr. e-23),其中 Fr. e-22(130 mg)以 45% 甲醇-水(含 5 mM 碳酸铵,10 mL/min,UV 254 nm)经制备液相色谱洗脱,得到化合物 **3**(37 mg,t_R 19.6 min)。Fr. i(1.5 g)进一步经硅胶柱层析,二氯甲烷:甲醇(20∶1→1∶1)梯度洗脱得 24 个部位(Fr. i-1 ~ Fr. i-24),其中 Fr. i-17 ~ 21(272 mg)以 42% 甲醇-水(含 5 mM 碳酸铵,10 mL/min,UV 254 nm)经制备液相色谱洗脱,得到化合物 **4**(26 mg,t_R 22.9 min)。Fr. i-22 即为化合物 **5**(44 mg,t_R 10.0 min)。

将大叶糖胶树的乳化部位进行硅胶柱层析,经二氯甲烷:甲醇(100∶1→1∶2)梯度洗脱,经 HPLC 检测后合并得到 5 个部位(Fr. 1 ~ Fr. 5)。其中 Fr. 3(0.6 g)以 59% 甲醇-水(含 5mM 碳酸铵,10 mL/min,UV 254 nm)经制备液相色谱洗脱,得到化合物 **6**(32 mg,t_R 28.3 min)。

2.2　HCT-116 和 DLD-1 的细胞毒性试验

HCT-116 和 DLD-1 细胞株的培养将细胞用含 10% 新生牛血清的 DMEM 完全培养基($NaHCO_3$,2 g,100 μg/mL 青霉素、100 μg/mL 链霉素)培养,37 ℃,5% CO_2 培养箱培养至细胞覆盖率达 90% 以上时传代,生长状态良好的细胞用于实验研究。

取 96 孔细胞培养板,每孔加入浓度为 1×10^4 个/mL 的细胞悬液 100 μL,37 ℃、5% CO_2 培养箱中贴壁培养 24 h 后,吸弃原培养液,加入含不同质量浓度的受试药物(溶解在含 0.1% DMSO 的培养基中)100 μL/孔,使其终质量浓度分别为 100 μg/mL(C_1)、50 μg/mL(C_2)、25 μg/mL(C_3)、12.5 μg/mL(C_4)、6.3 μg/mL(C_5)和 3.1 μg/mL(C_6),每质量浓度 3 个复孔,空白组加入等量含 0.1% DMSO 的培养基(C_0),以顺铂为阳性对照,37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 36 h。取出细胞培养板,倒置显微镜下观察细胞形态。每孔加入 10 μL MTT 溶液(5 mg/mL),继续培养 4 h。弃去 MTT,每孔加入 100 μL DMSO,振荡,使结晶物充分溶解。酶联免疫检测仪

天然产物研究与开发

490 nm 处测量各孔的吸光度值。计算 IC_{50}。试验重复进行 3 次。

3 实验结果

3.1 化合物结构鉴定

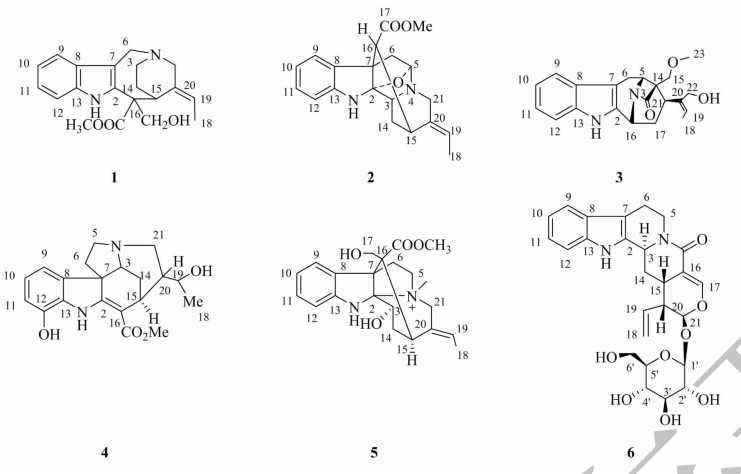

图 1 化合物 1 ~ 6 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of compounds **1-6**

化合物 1 白色无定形粉末(甲醇);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS:*m/z* 341 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz,CD_3OD)谱显示有 4 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H 7.50(1H,d,*J* = 8 Hz,H-9),7.42(1H,d,*J* = 8 Hz,H-12),7.18(1H,t,*J* = 7.2 Hz,H-11),7.10(1H,t,*J* = 7.2 Hz,H-10);5 个连接氮、氧或者双键的信号 δ_H 5.77(1H,q,*J* = 6.8 Hz,H-20),5.02(1H,d,*J* = 15.6 Hz,H-6),4.45(1H,q,*J* = 15.6 Hz,H-6),4.20(1H,d,*J* = 10 Hz,H-17),3.98(1H,d,*J* = 10 Hz,H-17),1 个连接吸电子基团的甲基信号 1.81(3H,d,*J* = 6.8 Hz,H-18);^{13}C NMR(100 MHz,CD_3OD)谱 10 个烯碳信号 δ_C 136.8(C-13),136.5(C-2),131.5(C-20),128.8(C-19),126.6(C-8),123.8(C-11),120.9(C-10),118.2(C-9),112.4(C-12),102.4(C-7);4 个连氧或氮原子的碳信号 δ_C 70.3(C-17),60.2(C-16),53.4(C-21),53.4(-OCH_3)以上数据与文献[9]报道基本一致,故确定化合物 **1** 为 vallesamine。

化合物 2 红棕色无定形粉末(氯仿);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS:*m/z* 339 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz,$CDCl_3$)谱显示有 4 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H 7.09(2H,overlapped,H-9,12),6.76(2H,overlapped,H-10,11),2 个连接氮、氧或者双键的信号 δ_H 5.40(1H,d,*J* = 8 Hz,H-19),4.82(1H,s,H-5);1 个甲氧基信号 δ_H 3.66(3H,s,-OCH_3);^{13}C NMR(100 MHz,$CDCl_3$)谱 8 个烯碳信号 δ_C 147.6(C-13),136.4(C-20),135.2(C-8),127.9(C-11),125.1(C-9),120.8(C-10),120.3(C-19),110.6(C-12);1 个羰基碳信号 δ_C 172.5(C-$COOCH_3$),8 个连氧或氮原子的碳信号 δ_C 106.3(C-2),87.4(C-5),52.0(C-3),51.8(C-16),51.4(C-OMe),51.2(C-7),46.4(C-21)以上数据与文献[10]报道基本一致,故确定化合物 **2** 为 picrinine。

化合物 3 淡黄色无定形粉末(甲醇);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS:*m/z* 353 $[M+H]^+$。^{1}H NMR(400 MHz,CD_3OD)谱显示有 4 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H 7.43(1H,d,*J* = 8.4 Hz,H-9),7.26(1H,d,*J* = 8 Hz,H-12),7.03(1H,t,*J* = 7.2 Hz,H-11),6.96(1H,t,*J* = 7.6 Hz,H-10);2 个连接氮、氧或者双键的信号 δ_H 5.44(1H,d,*J* = 6.8 Hz,H-19),4.22(1H,d,H-16);1 个连接吸电子基团的甲基信号 δ_H 1.68(3H,d,*J* = 6.4 Hz,H-18);^{13}C NMR(100 MHz,CD_3OD)谱 10 个烯碳信号 δ_C 137.2(C-13),137.1(C-2),136.6(C-20),126.6(C-8),120.7(C-11),118.3(C-10),117.2(C-19),116.8(C-9),110.6(C-12),104.7(C-7);6 个连氧或氮原子的碳信号 δ_C 67.6(C-15),57.6(C-5),54.7(C-22),51.3(C-23),50.4(C-14),50.2(C-16)。以上数据与文献[11]报道基本一致,故确定化合物 **3** 为 khasuanine A。

化合物 4 棕褐色无定形粉末(甲醇);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS:*m/z*

天然产物研究与开发

357 [M + H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)谱显示有 3 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H6.78(2H, overlapped, H-9,10),6.68(1H, m, H-11),1 个甲氧基的氢信号 δ_H 3.86(3H, s, -OCH_3);1 个甲基的氢信号 δ_H 1.13(3H, d, J = 6.0 Hz, H-18);^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD)谱 8 个烯碳信号 δ_C 171.9(C-2),141.5(C-12),136.7(C-8),110.8(C-9),122.2(C-10),115.0(C-11),131.0(C-13),96.3(C-16);1 个羰基碳信号 δ_C 169.6(C-$COOCH_3$);5 个连氧或氮原子的碳信号 δ_C 60.7(C-3),57.5(C-7),53.1(C-5),68.2(C-19),50.9(C-OCH_3),以上数据与文献[12]报道基本一致,故确定化合物 **4** 为 scholaricine。

化合物 5 白色晶体(DMSO);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS: m/z 385 [M]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, DMSO)谱显示有 4 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H7.75(1H, d, J = 7.6 Hz, H-9),7.11(1H, t, J = 7.6 Hz, H-11),6.76(2H, overlapped, H-10,12),1 个与氮原子相连的氢信号 δ_H 7.54(1H, s, NH);4 个连接氮、氧或者双键的信号 δ_H 5.74(1H, q, J = 6.8 Hz, H-19),4.40(2H, overlapped, H-3, H-21α),4.25(1H, d, J = 15.2 Hz, H-21β);3 个连接吸电子基团的甲基信号 δ_H 3.75(3H, s, -OCH_3),3.29(3H, s, -NCH_3), 1.80(3H, d, J = 7.6 Hz, H-18);^{13}C NMR(100 MHz, DMSO)谱 8 个烯碳信号 δ_C 147.5(C-13),132.6(C-20),129.8(C-19),128.8(C-11),128.7(C-8),126.7(C-9),119.5(C-10),110.6(C-12);1 个羰基碳信号 δ_C 173.2(C-$COOCH_3$);9 个连氧或氮原子的碳信号 δ_C 100.0(C-2),68.8(C-3),64.7(C-21),64.6(C-17),61.8(C-5),60.6(C-7),55.7(C-16),51.9(-OCH_3),49.6(-NCH_3)。以上数据与文献[13]报道基本一致,故确定化合物 **5** 为 echitamine。

化合物 6 棕褐色无定形粉末(甲醇);碘化铋钾反应阳性,提示为生物碱类化合物。ESI-MS: m/z 499 [M + H]$^+$。^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD)谱显示有 4 个吲哚环上的芳香氢信号 δ_H7.38(1H, d, J = 7.2 Hz, H-9),7.34(1H, d, J = 8 Hz, H-12),7.08(1H, t, J = 7.2 Hz, H-11),7.00(1H, t, J = 7.6 Hz, H-10);4 个连接氮、氧或者双键的信号 δ_H 5.64(1H, m, H-19),5.40(1H, br s, H-21),5.33(2H, t, J = 10.4 Hz, H-18);^{13}C NMR(100 MHz, CD_3OD)谱 12 个烯碳信号 δ_C 136.4(C-13),133.4(C-19),133.0(C-2),127.3(C-8),121.1(C-11),119.2(C-18),118.8(C-10),117.3(C-9),110.9(C-12),108.9(C-7),108.9(C-7),107.9(C-16);1 个羰基碳信号 δ_C 165.7(C-C = O);1 个单糖的碳信号 δ_C 99.1(C-1′),76.8(C-3′),76.7(C-5′),72.9(C-2′),70.0(C-4′),61.2(C-6′)。以上数据与文献[14]报道基本一致,故确定化合物 **6** 为 strictosamide。

3.2 HCT-116 和 DLD-1 细胞毒活性

对 HCT-116 人结肠癌细胞和 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞毒活性,镜下观察可见,化合物 **2** 和 **4** 组细胞形态不规则,破碎明显,其余各化合物不同剂量组细胞形态规则,生长良好,未见细胞破碎等现象,阳性药顺铂组细胞出现明显的细胞破碎现象。各化合物对 HCT-116 人结肠癌细胞和 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞 IC_{50} 值(见表 1)。从表 1 可知,化合物 **4** 的 IC_{50} 值为 16.7 μg/mL,对 HCT-116 人结直肠腺癌上皮细胞株具有较高的细胞毒活性。

表 1 各化合物对 HCT-116 和 DLD-1 的 IC_{50} 值

Table 1 IC_{50} of HCT-116 and DLD-1 for compound

化合物 Compound	IC_{50}(μg/mL)	
	HCT-116	DLD-1
1	> 50	> 50
2	42.4 ± 1.6	38.2 ± 2.4
3	> 50	> 50
4	42.4 ± 1.3	16.7 ± 1.4
5	> 50	> 50
6	> 50	> 50
顺铂[a] Cisplatin[a]	8.7 ± 1.1	9.6 ± 1.7

* 结果用每次实验平均值 ± SD 表示(n = 3);[a] 阳性对照药。

* The results are expressed as mean ± SD of each experiment (n = 3); [a] Positive control.

4 结论

本文对大叶糖胶树的进行了化学成分研究,分离得到 6 个不同骨架的单萜吲哚生物碱类化合物,其中化合物 **3** 和 **6** 为首次从该属植物中分离得到,化合物 **1**、**2**、**4**、**5** 为首次从该植物中分离得到。对分离得到的 6 个化合物进行了对 HCT-116 人结肠癌细胞和 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞毒活性试验,结果显示,化合物 **2** 和 **4** 具有一定的细胞毒性,化合物 **4** 对 DLD-1 人结直肠腺癌上皮细胞的细胞毒性较为明显(IC_{50} = 16.7 μg/mL)。目前,国内外对鸡骨常山属植物的化学成分研究较少,本研究丰富了该属植物化学结构的多样性。

天然产物研究与开发

参考文献

1 Olajide OA, Awe SO, Makinde JM, et al. Studies on the anti-inflammatory, antipyretic and analgesic properties of *Alstonia boonei* stem bark[J]. J Ethnopharmacol, 2000, 71: 179-186.

2 Shang JH, Cai XH, Feng T, et al. Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: anti-inflammatory and analgesic effects [J]. J Ethnopharmacol, 2010, 129: 174-181.

3 Yang XW, Qin XJ, Zhao YL, et al. Alstolactines A-C, novel monoterpenoid indole alkaloids from *Alstonia scholaris*[J]. Tetrahedron Lett, 2014, 55: 4593-4596.

4 Pan L, Terrazas C, Acuna UM, et al. Bioactive indole alkaloids isolated from *Alstonia angustifolia*[J]. Phytochem Lett, 2014, 10: 54-59.

5 Jagetia GC, Baliga MS. The effect of seasonal variation on the antineoplastic activity of *Alstonia scholaris* R. Br. in HeLa cells[J]. J Ethnopharmacol, 2005, 96: 37-42.

6 Jagetia GC, Baliga MS. Evaluation of anticancer activity of the alkaloid fraction of *Alstonia scholaris* (Sapthaparna) *in vitro* and *in vivo*[J]. Phytother Res, 2006, 20: 103-109.

7 Yeap JSY, Navanesan S, Sim KS, et al. Ajmaline, oxindole, and cytotoxic macroline-akuammiline bisindole alkaloids from *Alstonia penangiana*[J]. J Nat Prod, 2018, 81: 1266-1277.

8 Wang YL, Wang ZW, Wang XJ, et al. Indole alkaloids from *Bousigonia mekongensis*[J]. Nat Prod Res Dev(天然产物研究与开发), 2019, 31: 1753-1757.

9 Zeches M, Ravao T, Richard B, et al. Some new vallesamine-type alkaloids[J]. J Nat Prod, 1987, 50: 714-720.

10 Abe F, Chen RF, Yamauchi T, et al. Alschomine and isoalschomine, new alkaloids from the leaves of *Alstonia scholaris*[J]. Chem Pharm Bull, 1989, 37: 887-890.

11 Zhou J, Feng JH, Fang L. A novel monoterpenoid indole alkaloid with anticancer activity from *Melodinus khasianus*[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2017, 27: 893-896.

12 Tan SJ, Low YY, Choo YM, et al. Strychnan and secoangustilobine A type alkaloids from *Alstonia spatulata*. Revision of the C-20 configuration of scholaricine[J]. J Nat Prod, 2010, 73: 1891-1897.

13 Keawpradub N, Takayama H, Aimi N, et al. Indole alkaloids from *Alstonia glaucescens*[J]. Phytochemistry, 1994, 37: 1745-1749.

14 Zaman K, Perveen S, Muzaffar A, et al. Alkaloids from *Rhazya stricta*[J]. Phytochemistry, 1991, 30: 1285-1293.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

昆明医科大学药学院

西南交通大学生命科学与工程学院

西南交通大学期刊社

天然产物研究与开发