

马来酸伊索拉定片在健康受试者的生物等效性研究

周煊¹, 樊玲¹, 尚喆¹, 朱行宇², 丁峰¹

(1. 蚌埠医学院第一附属医院国家药物临床试验机构, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院药学院, 安徽 蚌埠 233000)

[摘要]目的: 评估受试制剂马来酸伊索拉定片(某制药有限公司生产)和参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®])作用于空腹和餐后状态下健康成年受试者的生物等效性及安全性。方法: 采用随机、开放、单剂量、两周期、两序列、两交叉设计, 于每周给药前后静脉采血, 采用 LC/MS/MS 法测定血药浓度, 采用 SAS V9.3 软件进行药代动力学分析。结果: 在空腹和餐后状态下, 马来酸伊索拉定片受试制剂及参比制剂的 C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ 的几何均数比值 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 的范围内, 且未发生严重不良事件。结论: 受试制剂马来酸伊索拉定片(某制药有限公司生产)和参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®])在空腹和餐后状态下均具有生物等效性, 且安全性良好。

[关键词] 马来酸伊索拉定片; 生物等效性; 安全性

[中图分类号] TQ

[文献标识码] A

[文章编号] 1007-1865(2020)11-0074-03

Bioequivalence of Isoradine Maleate Tablet in Healthy Chinese Subjects

Zhou Huan¹, Fan Ling¹, Shang Zhe¹, Zhu Xingyu², Ding Feng¹

(1. National Drug Clinical Trial Institution The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000;

2. College of pharmacy Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China)

Abstract: Objective: To evaluate the pharmacokinetics, bioequivalence and safety of Isoradine maleate tablet test products (produced by a pharmaceutical co. LTD) and reference products (Gaslon N[®]) in healthy adult subjects after single oral administration under fasting and fed conditions. Methods: A single-dose, randomized, open-label, two-period crossover study was designed. Blood was collected before and after administration and the plasma concentration of the drug was determined by LC/MS/MS, using SAS 9.3 calculate the pharmacokinetic parameters. Results: The 90% CIs of the geometric mean raction of C_{max} , AUC_{0-t} and $AUC_{0-\infty}$ between the test and reference drug fell with in the limit ranges of 80.00%~125.00% under fasting and fed conditions, respectively. No serious adverse events occurred. Conclusion: The exposures were equivalence and safe between two Isoradine maleate tablet administered under fasting and fed conditions in Chinese healthy adult subjects.

Keywords: Isoradine maleate tablet; bioequivalence; safety evaluation

马来酸伊索拉定片(Irsogladine Maleate Tablets), 是一种氨基三嗪类胃粘膜保护剂, 通过强化胃黏膜上皮细胞间的结合, 抑制上皮细胞的剥离、脱落和细胞间隙的扩大, 增强黏膜细胞本身的稳定性, 以发挥黏膜防御作用, 抑制有害物质透过黏膜^[1-3]。其作用机制与提高胃黏膜细胞内 CAMP、前列腺素、还原型谷胱甘肽及黏液糖蛋白含量有关。已有的研究表明, 马来酸伊索拉定片可作为非甾体类抗炎药或阿司匹林诱导的消化性溃疡和胃炎的保护剂^[4], 可抑制盐酸和乙醇所致的胃黏膜细胞障碍, 尚有增加胃黏膜血流量的作用, 作用有剂量依赖性^[5]。

马来酸伊索拉定片由日本新药株式会社中央研究所研制, 于 1989 年在日本上市, 1993 年中国卫生部批准进口。为了满足临床需要, 某制药有限公司开发了马来酸伊索拉定片, 规格 2 mg 和 4 mg, 并于 2015 年批准上市。本研究即根据 NMPA 相关法规要求^[6], 评估受试制剂马来酸伊索拉定片(规格: 4 mg, 某制药有限公司生产)和参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®])(规格: 4 mg, Nippon Shinyaku Co.,Ltd.)作用于空腹和餐后状态下健康成年受试者的生物等效性及安全性。

1 材料

1.1 制剂

受试制剂(T): 马来酸伊索拉定片, 规格: 4 mg, 批号: 18J0031DG8, 生产厂家: 某制药有限公司, 含量: 98.9%, 有效期至: 2023.09.09。

参比制剂(R): 马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®]), 规格: 4 mg, 批号: 165401, 生产厂家: Odawara Factory of Nippon Shinyaku Co.,Ltd., 含量: 98.4%, 有效期至: 2021.07。

1.2 研究对象的选择

本研究计划空腹和餐后各入组 32 例, 共计入组 64 例。受试者在试验前签署知情同意书, 并对试验内容、过程及可能出现的不良反应充分了解, 能够按照试验方案要求完成研究。受试者(包括男性受试者)自筛选前 14 天内已采取有效的避孕措施且愿意在研究结束后 6 个月内无妊娠计划且自愿采取有效避孕措施。年龄 ≥18 周岁(包括 18 周岁)男性和女性受试者均可, 男性受试者体重不低于 50 kg。女性受试者体重不低于 45 kg。体重指数(BMI)=体重(kg)/身高²(m²), 体重指数在 19.0~28.0 范围内(包括临界值)。本研究的伦理审批过程符合 GCP、赫尔辛基宣言及国内相关法律法规的要求, 递交资料经蚌埠医学院第一附属医院伦理委员会审核

[收稿日期] 2020-05-05

[基金项目] 齐鲁制药有限公司委托研发课题(伦理号 2018097); 药物临床试验登记与信息公示平台登记号: CTR20190535

[作者简介] 周煊(1987-), 男, 博士研究生, 副教授, 研究方向药物分析。

并通过, 伦理编号: 2018097。

2 方法

2.1 试验过程

于试验第一周期第 1 天, 空腹组受试者空腹过夜至少 10 个小时, 餐后组受试者在服药前 30 分钟左右进食高脂高热量标准餐。口服受试制剂马来酸伊索拉定片(4 mg)(T)或参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®])(4 mg)(R)1 片, 240 mL 温水送服, 服药过程保持坐位。服药后为确保受试者已将药物服用, 研究者对其口腔进行检查。在服药 0 时(服药前 1 小时内)和服药后 4.0 h、8.0 h、12.0 h、24.0 h、48.0 h、72.0 h、96.0 h、168.0 h、336.0 h 和 504.0 h(4.0 h、8.0 h、12.0 h、24.0 h、48.0 h、72.0 h、96.0 h 小时时间窗为 ±40 分钟; 168.0 h、336.0 h 和 504.0 h 时间窗为 ±60 分钟)测受试者生命体征(包括体温、脉搏及血压); 在服药 0 h(服药前 1 h 内)和服药后 0.5 h、1.0 h、2.0 h、2.5 h、3.0 h、3.5 h、4.0 h、4.5 h、5.0 h、6.0 h、8.0 h、10.0 h、12.0 h、24.0 h、48.0 h、72.0 h、96.0 h、168.0 h、336.0 h 和 504.0 h 采集静脉血 4 mL, 以供药代动力学分析。血样采集后立即放入冰浴中, 并于 60 min 内置低温离心机中, 在 4 °C(±2 °C)条件下以 1500 g 离心 10 分钟, 抽取上层血浆分为二份转移至贴有标签的冻存管中, 一份用于血样分析一份用于备份。离心后的样本在采血后 2 小时内放置于约 -20 °C 的低温冰箱, 于 24 h 以内转移并储存 -80 °C 冰箱, 从血样采集到血浆样本放置到冰箱的时间不超过 120 分钟。经过 49 天清洗期后, 在第二周期第 50 天, 受试者将被交叉给予参比制剂(R)或受试制剂(T), 所有程序与第一周期相同。

2.2 样品测定方法

本次临床研究采用液相色谱-串联质谱法(LC/MS/MS)作为测定 K₂EDTA 入血浆中马来酸伊索拉定片浓度的分析方法^[7], 分析方法线性范围: 0.400~200 ng/mL, 最低定量限 0.400 ng/mL。

2.3 药动学参数和统计方法

基于药代动力学参数分析集, 使用 SAS V9.3 软件, 采用非房室模型方法和实际采血开始时间, 进行药代动力学参数计算, 如 T_{max} 、 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 $t_{1/2}$, 等。当受试制剂与参比制剂伊索拉定的主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值的 90% 置信区间均在 80.00%~125.00% 等效区间内, 则认为两制剂具有生物等效性^[8]。另外, 对伊索拉定的主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 经对数转换后以给药序列(T-R/R-T)、

给药周期和制剂因素为固定效应,以个体(嵌套序列内)为随机因素,进行多因素方差分析(ANOVA),用以考察这三个因素对药物代谢的影响。

3 结果

3.1 入组情况

本研究空腹和餐后试验共筛选 188 例受试者,空腹用药试验随机 32 例受试者,其中 27 例受试者完成试验,5 例受试者未完成试验;餐后用药试验随机 32 例受试者,其中 30 例受试者完成

试验,2 例受试者未完成试验。

3.2 血药浓度与时间曲线

采用 PKCS,绘制健康受试者空腹口服受试制剂和参比制剂后血浆中伊索拉定的平均浓度-时间曲线和平均浓度-时间半对数曲线见图 1,健康受试者餐后口服受试制剂和参比制剂后血浆中伊索拉定的平均浓度-时间曲线和平均浓度-时间半对数曲线见图 2。由图可知,空腹和餐后状态下口服受试制剂和参比制剂的血药浓度-时间曲线基本吻合。

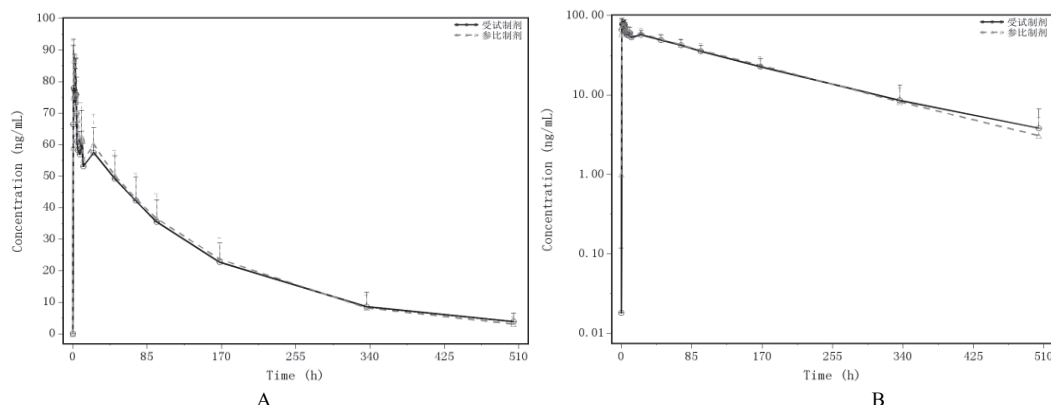


图 1 空腹受试者口服受试制剂和参比制剂后血浆中伊索拉定的平均浓度-时间曲线(A)及平均浓度-时间半对数曲线(B)

Fig.1 Mean concentration-time curve (A) and mean concentration-time semi-logarithmic curve (B) of isoladine in plasma of fasting subjects after oral administration of test preparation and reference preparation

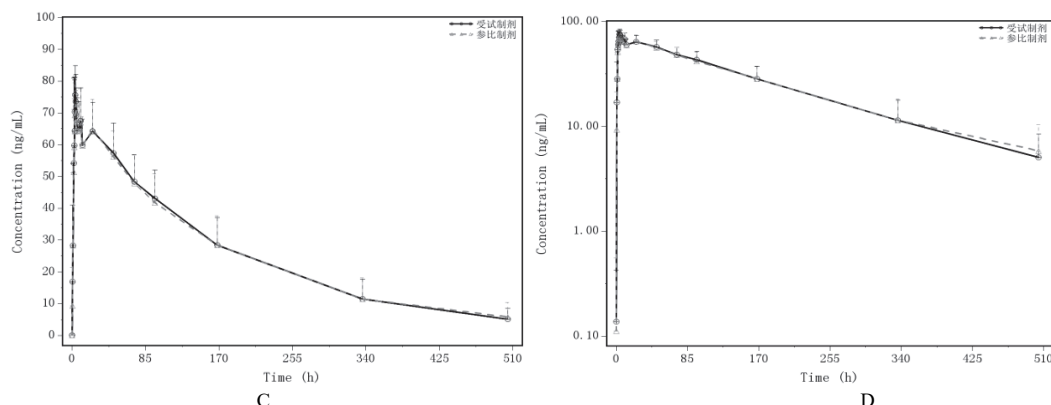


图 2 餐后受试者口服受试制剂和参比制剂后血浆中伊索拉定的平均浓度-时间曲线(C)及平均浓度-时间半对数曲线(D)

Fig.2 Mean plasma concentration-time curve of isoladine (C) in postprandial subjects after oral administration of the test preparation and reference preparation And mean concentration-time semilog curve (D)

3.3 药代动力学参数

健康受试者单次口服受试制剂和参比制剂后,空腹和餐后受

试者药代动力学参数见表 1。由主要药动学参数可知,马来酸伊索拉定片在健康受试者空腹及餐后状态下的代谢过程基本一致。

表 1 空腹和餐后受试者药代动力学参数

Tab.1 Pharmacokinetic parameters of fasting and postprandial subjects

参数 (单位)	空腹						餐后					
	受试制剂			参比制剂			受试制剂			参比制剂		
N	Mean (SD)	%CV	N	Mean (SD)	%CV	N	Mean (SD)	%CV	N	Mean (SD)	%CV	
T_{max} (h)*	23	2.00 (1.00 - 4.00)	54.2	26	2.00 (1.00 - 4.00)	57.9	29	4.00 (2.00 - 10.00)	39.9	31	4.50 (1.00 - 24.00)	74.9
C_{max} (ng/mL)	23	84.6 (12.2)	14.4	26	83.8 (13.5)	16.1	29	78.7 (10.9)	13.8	31	76.1 (8.6)	11.3
AUC_{0-t} (h·ng/mL)	21	10231 (2571)	25.1	25	10173 (2373)	23.3	29	12155 (3177)	26.1	31	12157 (3373)	27.7
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	21	10990 (3309)	30.1	25	10672 (2693)	25.2	29	13177 (3949)	30.0	31	13482 (4622)	34.3
λ_z (1/h)	21	0.0065 (0.0020)	31.5	25	0.0070 (0.0018)	25.2	29	0.0063 (0.0022)	34.7	31	0.0060 (0.0020)	33.8
$t_{1/2}$ (h)	21	118.04 (37.20)	31.5	25	104.75 (27.24)	26.0	29	122.44 (37.11)	30.3	31	130.14 (45.77)	35.2

3.4 统计分析

健康受试者空腹口服受试制剂和参比制剂后,伊索拉定的 C_{max} 几何均值比为 102.58%, AUC_{0-t} 几何均值比为 98.54%, $AUC_{0-\infty}$

几何均值比为 99.06%; C_{max} 几何均值比的 90% 置信区间(90%CI) 为 98.46%~106.88%; AUC_{0-t} 几何均值比的 90% 置信区间(90%CI) 为 93.34%~104.02%; $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间(90%CI)

为 93.13%~105.38%，均在 80.00%~125.00% 的范围内，符合生物等效性评价标准。

健康受试者餐后口服受试制剂和参比制剂后，伊索拉定的 C_{max} 几何均值比为 101.93%， AUC_{0-t} 几何均值比为 98.46%， $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比为 96.75%； C_{max} 几何均值比的 90% 置信区间(90% CI) 为 99.62%~104.30%； AUC_{0-t} 几何均值比的 90% 置信区间(90% CI)

为 95.52%~101.49%； $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间(90% CI) 为 92.94%~100.70%，均在 80.00%~125.00% 的范围内，符合生物等效性评价标准。等效性结果见表 2。结果表明，无论在空腹还是餐后状态下，马来酸伊索拉定片受试制剂和参比制剂均具有生物等效性。

表 2 生物等效性评价结果
Tab.2 Evaluation results of bioequivalence

组别	几何均值及其比值和 90%CI							
	T		R		T/R (%)	90%CI (%)	CV _w (%)	把握度 (%)
参数 (单位)	N	GM	N	GM				
C_{max} (ng/mL)	31	86.6	31	84.4	102.58	97.90, 107.49	10.75	100.00
空腹 AUC_{0-t} (h·ng/mL)	29	9863	30	10031	98.32	94.91, 101.86	7.63	100.00
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	29	10428	30	10532	99.01	95.25, 102.93	8.38	100.00
C_{max} (ng/mL)	31	77.5	31	75.8	102.28	99.99, 104.63	5.18	100.00
餐后 AUC_{0-t} (h·ng/mL)	31	11684	31	11770	99.27	96.33, 102.29	6.85	100.00
$AUC_{0-\infty}$ (h·ng/mL)	31	12519	31	12827	97.61	93.87, 101.49	8.91	100.00

另外，对空腹及餐后受试者单次口服受试制剂和参比制剂的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 进行对数转换后，采用交叉试验设计的方差分析，方差分析结果见表 3。结果表明 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 给

药序列间、制剂因素间、给药周期间的差异均无统计学意义(P 值大于 0.05 表示差异无统计学意义)。

表 3 方差分析结果
Tab.3 Results of variance analysis

效应	空腹			餐后		
	P 值 (N = 32)			P 值 (N = 32)		
	Ln C_{max}	Ln AUC_{0-t}	Ln $AUC_{0-\infty}$	Ln C_{max}	Ln AUC_{0-t}	Ln $AUC_{0-\infty}$
序列	0.7146	0.7535	0.6350	0.6571	0.0867	0.0966
周期	0.3226	0.5016	0.7810	0.0971	0.6961	0.9571
制剂	0.3612	0.4216	0.6657	0.1019	0.6797	0.2994

3.1 安全性评价

在空腹状态下，32 例受试者中 22 例 47 次不良事件，不良事件发生率为 68.8%。2 例 2 次不良事件为 3 级不良事件，2 例 2 次不良事件为 2 级不良事件，其余不良事件均为 1 级不良事件。未发生严重不良事件。4 例 4 次不良事件进行了药物治疗，其余不良事件均未进行处理。无受试者因不良事件退出试验。5 例 5 次不良事件与试验用药的关系为“可能有关”，记为不良反应，不良反应发生率为 15.6%。

在餐后状态下，32 例受试者中共发生 14 例 27 次不良事件，5 例 7 次不良事件为 2 级不良事件，其余不良事件均为 1 级不良事件。试验过程中发生 1 例 1 次严重不良事件，所有不良事件均未采取措施。1 例受试者因不良事件(β -HCG 升高、生化妊娠)退出试验。3 例 3 次不良事件与试验用药的关系为“可能有关”，记为不良反应，12 例 21 次不良事件的受试者恢复且无后遗症，1 例 2 次不良事件的受试者尚未恢复，而后受试者复测结果为恢复且无后遗症，其他不良事件结局未知。

由上述不良事件可知，在空腹和餐后状态下，受试制剂马来酸伊索拉定片(4 mg)与参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®], 4 mg)安全性均良好。

4 讨论

本研究空腹和餐后共 188 例受试者本人签署了知情同意书，其中 32 例入组空腹研究，32 例入组餐后研究。

本试验旨在评价受试制剂和参比制剂的生物等效性，即在同样试验条件下受试制剂和参比制剂在药物的吸收程度和速度的统计学差异。其中 C_{max} 和 T_{max} 可用于评价受试制剂与参比制剂的吸收速率。在空腹状态下，马来酸伊索拉定片的 C_{max} 的几何均值比值为 102.58%，受试者个体内变异为 7.30%，受试制剂与参比制剂 T_{max} 基本一致。在餐后状态下， C_{max} 的几何均值比值为 101.93%，受试者个体内变异为 5.07%，受试制剂与参比制剂 T_{max} 基本一致。即健康受试者在空腹与餐后状态下，受试制剂与参比制剂的吸收速率均相似。 AUC_{0-t} 和 $AUC_{0-\infty}$ 可用于评价受试制剂与参比制剂的吸收程度。在空腹状态下，马来酸伊索拉定片的 AUC_{0-t} 的几何均值比值为 98.54%，受试者个体内变异为 8.63%。 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值为 99.06%，受试者个体内变异为 9.86%。在餐后状态下，马来酸伊索拉定片的 AUC_{0-t} 的几何均值比值为

98.46%，受试者个体内变异为 6.67%。受试制剂与参比制剂的 $AUC_{0-\infty}$ 的几何均值比值为 96.75%，受试者个体内变异为 8.83%。即健康受试者在空腹与餐后状态下，受试制剂与参比制剂的吸收程度均相似。

马来酸伊索拉定片的空腹及餐后人体生物等效性试验结果显示，受试者空腹及餐后口服受试制剂和参比制剂后，伊索拉定的 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 几何均值比的 90% 置信区间，均在 80.00%~125.00% 的范围内。因此某制药有限公司生产的受试制剂马来酸伊索拉定片(4 mg)与参比制剂马来酸伊索拉定片(Gaslon N[®])(4 mg)具有生物等效性，且在本试验期间未发生严重不良事件。故本研究中健康受试者在空腹及餐后状态下，口服马来酸伊索拉定片受试制剂和参比制剂后，安全性和耐受性良好。

参考文献

- [1]Shim Ki-Nam, Kim Jin Il, Kim Nayoung, et al. The efficacy and safety of irsogladine maleate in nonsteroidal anti-inflammatory drug or aspirin-induced peptic ulcer and gastritis[J]. The Korean journal of internal medicine, 2019: 1008-1021.
- [2]Suzuki Takayoshi, Matsushima Masashi, Masui Aya, et al. [\(下转第 78 页\)](https://53b31f1611c6b012e0a468f8b37fff5elib.wvpm.ahu.edu.cn:4443/new/home/search?ad=1&searchWord=input-author=Tsuda ShingoIrsogladine maleate and rabeprazole in non-erosive reflux disease: A double-blind, placebo-controlled study[J]. World Journal of gastroenterology, 2015, 21(16): 5023-31.
[3]Katsue Hiromi, Higashi Yuko, Hatanaka Miho, et al. Patient with oral lichen planus successfully treated with irsogladine maleate[J]. The Journal of dermatology, 2020: e56-e57.
[4]陶佳丽, 陈健, 朱海杭. 伊索拉定的药理和临床研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2012, 32(5): 296-298.
[5]马来酸伊索拉定片说明书. 日本新药株式会社.
[6]普通口服固体制剂参比制剂选择和确定指导原则. 2016, 03.
[7]姜月芬, 田丰, 唐跃年, 等. 高效液相色谱法测定马来酸伊索拉定片中马来酸伊索拉定含量及含量均匀度[J]. 中国药业, 2011, 23: 20-21.

</div>
<div data-bbox=)

22.0(C-27), 23.1(C-17), 23.3(C-18), 24.4(C-16), 25.5(C-25), 26.8(C-11), 27.3(C-32), 28.1(C-33), 36.1(C-15), 36.4(C-9), 37.7(C-24), 37.9(C-28), 47.8(C-20), 50.8(C-14), 52.5(C-34), 57.2(C-8), 61.4(C-30), 65.0(C-23), 122.6(C-1), 123.4(C-5),

123.7(C-3), 127.2(C-6), 131.6(C-4), 136.9(C-2), 168.9(C-29), 169.4(C-22), 170.2(C-35), 170.9(C-7), 174.0(C-13), 174.3(C-19). 以上数据和文献报道的 Anthranicine 波谱数据^[11], 最终确定化合物为 Anthranicine(1)。具体结构见下图 1。

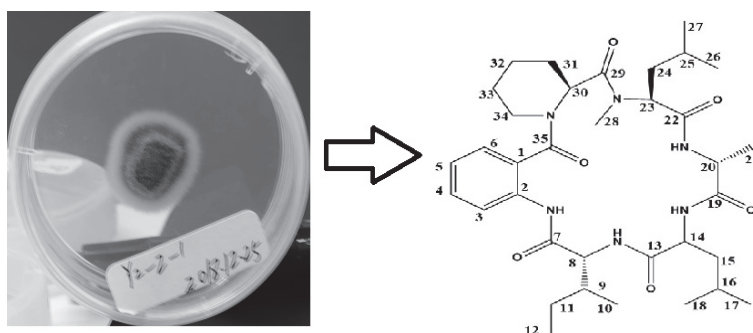


图 1 来源于红树林内生真菌 *Penicillium* sp Y2-2-1 的次级代谢产物

Fig.1 Secondary Metabolites from mangrove endophytic fungus *Penicillium* sp Y2-2-1

3 活性检测

化合物 Anthranicine(1)自从 *Acremonium* sp.A29-2004 发现以来, 未见其他相关活性报道^[11]。化合物 1 首次用于食源性致病菌抑制活性筛选(副伤寒沙门氏菌、大肠杆菌、志贺氏菌、副溶血性弧菌)。实验活性检测采用纸片法。食源性致病菌培养方法参考文献^[12], 将化合物 1 溶解于 DMSO 中, 分别稀释成 50 mg/mL, 25 mg/mL, 1 mg/mL 样品液, 将不同浓度化合物 1 样品液 100 μ L 滴于滤纸片并挥干; 将带有样品的滤纸片放置于培养皿中心, 24~64 h 后观察不同浓度下抑菌效果。实验结果显示: 化合物浓度等于 50 mg/mL 时, 化合物 1 对于所有致病菌均有显著抑制效果; 不同浓度下, 其对不同菌株抑制效果不一致。

表 1 化合物 1 活性检测

Tab.1 The antibacterial activities of compound 1

食源性致病菌	化合物 1 浓度/(mg/mL)		
	50	25	1
副伤寒沙门氏菌	++	+	+
大肠杆菌	++	++	+
志贺氏菌	++	+	+
副溶血性弧菌	++	++	+

注: ++抑菌效果显著; +抑菌效果不明显;

4 结论

从红树林海漆树叶来源的内生真菌 *Penicillium* sp Y2-2-1 中粗提物分离出化合物 (1), 并通过核磁数据确定其为 Anthranicine(1)。化合物 1 对食源性致病菌(副伤寒沙门氏菌、大肠杆菌、志贺氏菌、副溶血性弧菌)在 50 mg/ml 浓度下具有显著的抑制效果。该结果为开发无抗饲料提供新的科学依据。

参考文献

- [1]中国抗生素十年调查报告: 抗生素 52% 为兽用恶性循环危及国人[J]. 四川畜牧兽医, 2015, 42(7): 8.
- [2]霍艳军. 禁抗已成趋势, 无抗饲料当翘楚[J]. 新饲料, 2016, 5: 9-11.
- [3]韩冰, 刘向阳, 付光武, 等. 抗生素替代品的研制机理及未来方向[J]. 饲料添加剂, 2017, 11: 36-37.
- [4]王春华. 无抗饲料与发酵饲料前景展望[J]. 湖南饲料, 2018, 6: 45-48.
- [5]金立志, 杨江涛. 植物提取物的抗氧化特性及其在动物无抗饲料中的应用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2020, 56: 29-34.
- [6]薛永强, 黄志威, 雷志伟. 中短链脂肪酸在无抗饲料中的应用[J]. 饲料研究, 2020, 3: 133-136.
- [7]崔辉. 多策略研究六株红树林内生真菌的次级代谢产物及其活性[D]. 中山大学, 2018.
- [8]Senhua Chen, Zhaoming Liu, Hongju Liu, et al. Lasiodiplactone A: a novel lactone from the mangrove endophytic fungus *Lasiodiplodia theobromae* ZJ-HQ1[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2017, 15(30): 6338-41.
- [9]Meilin Zhu, Xiaomin Zhang, Huimin Feng, et al. Campyridones A-D, pyridone alkaloids from a mangrove endophytic fungus *Campylocarpon* sp. HDN13-307[J]. *Tetrahedron*, 2016, 72(37): 5679-5683.
- [10]Yanfang Luo, Min Zhang, Jungui Dai, et al. Cytochalasins from mangrove endophytic fungi *Phomopsis* spp. xy21 and xy22[J]. *Phytochemistry Letters* 2016, 17: 162-166.
- [11]Johannes CL, Eckhard T, Heidrun A, et al. Anthranicine, an Unusual Cyclic Hexapeptide from *Acremonium* sp A29-2004[J]. *Cheminform*, 2009, 64(1): 727-730.
- [12]高玉荣, 李大鹏, 张凤琴, 等. 肠膜明串珠菌素 Mesentero ZLG85 分子结构及对伤寒沙门氏菌的抗菌机理[J]. 食品科学, 2020, 41: 59-65.

(本文文献格式: 沈煜, 黄纪国, 蔡琳韩, 等. 红树林内生真菌 *Penicillium* sp Y2-2-1 的次级代谢产物研究[J]. 广东化工, 2020, 47(11): 77-78)

(上接第 76 页)

[8]国家药品监督管理局. 以药动学参数为终点评价指标的化学药物仿制药人体生物等效性研究技术指导原则. 2016, 03, 18.

(本文文献格式: 周焕, 樊玲, 尚喆, 等. 马来酸伊索拉定片在健康受试者的生物等效性研究[J]. 广东化工, 2020, 47(11): 74-76)