

•专题•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202306042

www.dxhx.pku.edu.cn

基于药物化学课程内容的新药研发前沿案例构建 ——循环系统药物章节案例教学举例

高璐, 褚志文, 李国菠*

四川大学华西药学院, 成都 610041

摘要: 药物化学是药学本科专业基础课程, 也是创新药物研究的重要基石。如何提高药物化学教学内容的时效性、创新性和高阶性, 以满足新时代药学创新人才培养的需求, 是值得深入思考与探索的问题。本文以循环系统药物章节教学内容为基础, 构建了学科前沿、学科交叉和课程思政三个方面的课程案例, 期望能为药物化学相关专业教学提供新素材和新思考。

关键词: 药物化学; 案例教学; 学科交叉; 学科前沿; 循环系统药物

中图分类号: G64; O6

Building Cutting-Edge Case Studies for New Drug Development Based on Medicinal Chemistry Course Content: Teaching Examples for the Cardiovascular Drugs Chapter

Lu Gao, Zhiwen Chu, Guobo Li *

West China School of Pharmacy, Sichuan University, Chengdu 610041, China.

Abstract: Medicinal chemistry, as a fundamental course in undergraduate pharmacy programs, serves as the cornerstone of innovative drug research. Enhancing the timeliness, innovation, and advanced nature of medicinal chemistry teaching content to meet the demands of talent development in contemporary pharmaceutical innovation is a challenge warranting deep consideration and exploration. This paper, grounded in the teaching content of the cardiovascular system drugs chapter, constructs course cases that incorporate the frontiers of the discipline, interdisciplinary studies, and curriculum-based ideological and political education. It aims to provide new materials and perspectives for teaching in medicinal chemistry and related fields.

Key Words: Medicinal chemistry; Case-based teaching; Discipline crossing; Academic frontier; Cardiovascular drugs

药物化学是一门涉及药物设计、化学合成、结构鉴定、构效关系、机制研究、药物代谢和药物分析等多个方面的综合学科, 具有实践性强、学科交叉多等特点。药物化学教学对药学本科学生充分理解这门学科的内涵和研究目标至关重要, 是培养创新药学人才的核心基础, 也是推动药物研发和创新的关键支撑。通常, 药物化学教学主要分为理论课程和实验课程两部分。理论课程重点讲述药物的发现历程、设计思路、构效关系、合成方法、作用机制、代谢特点等基础内容, 而实验课程则重点培养学生的实验技能、解决问题能力等。近年来, 针对药物化学理论和实验课程均有教学方

收稿: 2023-06-23; 录用: 2023-08-30; 网络发表: 2023-09-05

*通讯作者, Email: liguobo@scu.edu.cn

基金资助: 四川大学高等教育教学改革工程项目(SCU10391, SCU10184)

法的改革与创新。例如,通过加强课程群建设、引入课程平台及公众号、改革课堂教学等多种方式,提升药物化学教学质量^[1];通过设置具有很强实施性和一定探索性的小课题,开展药物设计、化学合成、生物测试、分子对接、学生汇报、论文撰写等多个环节实验课程训练,实现从理论到实践再到新知识的“闭环式”药物化学实验教学模式,为实验教学探索借鉴新思路^[2]。药物化学理论课程是培养未来的药学科学家和研究人员的重要基石。然而,由于教材内容、教师知识结构等方面的限制,往往无法完全满足国家亟需药学高层次人才培养的要求。因此,如何提高药物化学理论课程的教学质量,推动教学思路的改革,激发学生对药物化学的兴趣,仍然是我们需要不断探索和创新的方向。

案例教学是一种实践性强、能够激发学生思维和创新能力的教学方法,具有时效性、灵活性、嵌入性等特点^[3]。随着科技的不断发展和医疗需求的日益增长,创新药物研发成为医药领域的重要任务。因此,构建创新药物研发前沿案例,对于提高药物化学理论课程教学质量、培养药学创新人才和推动药物研发,均具有重要意义。通过构建创新药物研发前沿案例,学生能深入了解最新的科学进展,掌握研发过程中的关键技术和策略,并培养解决问题和创新思维能力。案例教学还能够促进学科交叉,将不同学科领域的知识融合在一起,培养学生的综合素养、跨学科合作能力及创新思维能力。此外,课程思政案例教学是药物化学理论课程教学实现内涵式提升和发展的重要路径,将药物化学知识与课程思政教育案例融合,开展科学思维方法的训练和科学伦理的教育,培养学生探索未知、追求真理、勇攀科学高峰的责任感和使命感,并以提高国民健康水平作为毕生奋斗的目标。因此,构建创新药物研发前沿案例和课程思政案例对于培养具有创新意识和实践能力的药学人才具有重要的教育和实践价值。本文以循环系统药物章节教学内容为基础^[4,5],构建学科前沿、学科交叉和课程思政三方面的课程教学案例,提高药物化学教学内容的时效性、创新性和高阶性,以期药物化学相关教学提供新素材与新思考。

1 学科前沿案例设计

金属酶是包含结构性和/或功能性金属离子的酶的统称,在化学、生物和医学领域中发挥着十分重要的作用。金属酶广泛存在于生物系统中,参与多种生理过程和代谢途径,是具有潜力的药物靶标^[6]。由于金属酶活性位点的电子结构具有复杂性、可变性、动态性等特点,靶向金属酶的药物作用机制更为复杂,因而靶向金属酶的药物设计更具挑战性。近几年,针对金属酶特殊性开展药物设计与药物发现的研究取得了一定发展^[7,8],但仍需要大量研究来促进靶向金属酶的药物研发。

案例设计:卡托普利(Captopril)是一种经典老药,临床上主要用于治疗高血压、心力衰竭等。卡托普利属于血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂。ACE是含Zn离子的金属酶,卡托普利巯基基团能够与Zn²⁺离子形成稳定配位,阻止ACE对血管紧张素I的水解,减少血管紧张素II的生成,从而减少血管收缩和醛固酮分泌,降低血压。卡托普利是根据ACE活性位点和底物特征进行合理设计的一个典型案例,对于药物开发具有很好的借鉴作用。由卡托普利与ACE的作用模式,拓展到金属酶药物设计思路,并组织学生课堂讨论,将有利于拓展学生视野。案例大致思路是:首先,结合图1,详细介绍卡托普利与ACE相互作用,特别关注其与Zn²⁺及催化关键残基之间的相互作用;然后,引导学生思考和总结其他含Zn²⁺金属酶的药物作用模式和特点,再拓展到含Co²⁺、Ni²⁺、Cu²⁺、Fe^{2+/3+}等金属酶的药物作用模式;接着,引导学生总结金属酶-药物共有特征,如与金属酶活性位点金属离子配位模式;最后,针对这些共有模式,激发学生主动思考并学习如何设计新的靶向金属酶的潜在药物分子。这样的案例教学将培养学生的创新思维、团队合作和问题解决能力等,促进学生对金属酶药物研发领域的思考。

G蛋白偶联受体(GPCR)是一类跨膜蛋白,含有7个跨膜 α 螺旋。GPCR药物的作用类型包括激动剂、拮抗剂、反向激动剂、部分激动剂、部分拮抗剂、偏向激动剂、偏向拮抗剂、变构拮抗剂等多种类型,其结构与作用机制研究是药物领域研究的重点和难点。近几年GPCR结构研究取得了重大突

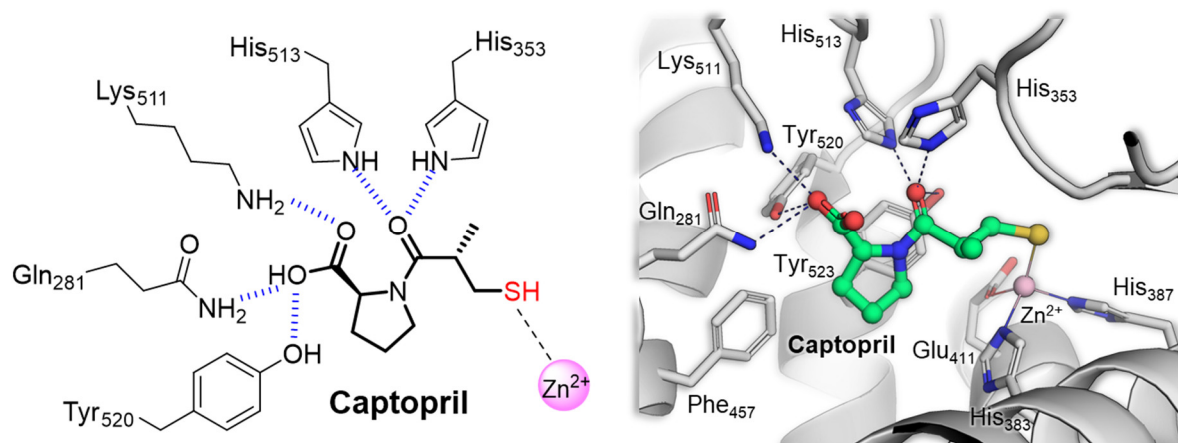


图1 卡托普利与ACE结合模式

破,大量GPCR结构以及与药物复合物结构的解析成功,深入阐明了很多药物的作用机制,极大地推动了靶向GPCR药物研发的进展^[9]。

案例设计:氯沙坦是另一种经典的降血压药物,其主要通过选择性作用于血管紧张素II受体(属于GPCR),阻断血管紧张素II激活作用,减少血管收缩、肾上腺素激素合成等,从而引起血压下降。基于氯沙坦,通过引入并环、螺环等典型药物化学策略,研发了一系列沙坦类药物。尽管药物化学策略在当代药物研发中仍然发挥着关键作用,但如何更加高效地进行结构演变仍是一个值得探讨的问题。由此,可以设计一个教学案例(课后作业),内容大致为:对比分析GPCR结构及与药物结合后的结构变化特征,理解GPCR的结构与功能调控关系;从GPCR结构的角度理解氯沙坦对血管紧张素II受体的拮抗机制,并从GPCR结构的角度理解沙坦类药物结构演变的合理性。通过这样的案例学习,学生能够更全面深入了解关于GPCR的结构与功能,并学习如何针对GPCR结构进行药物设计的方法和策略。

2 学科交叉案例设计

计算机辅助药物设计(CADD)是利用计算机和相关软件工具来辅助药物研发的领域,是药学领域重要的学科交叉方向,其结合了计算机科学、化学、生物学和药学等多个学科,旨在加快药物发现和设计的过程,并提供对药物分子和靶点之间相互作用的深入理解。CADD已广泛应用于药物研发的各个环节,例如先导化合物发现与优化、临床前研究等,加速了药物研发的过程。CADD技术也在不断更新和发展。例如,Sadybekov等人提出了一种新的虚拟筛选方法,称为V-SYNTHES,其首先识别出最佳的骨架-合成子组合作为进一步扩展的种子,并通过迭代扩展这些种子来选择具有最佳对接得分的完整分子^[10]。该方法的优势是实现了在巨大的化学空间中快速检测到得分最高的化合物,是对传统分子对接方法的一种应用层面的创新,推动了基于结构设计的药物发展。

案例设计:洛伐他汀是一种临床上广泛应用的降低胆固醇药物,是第一个上市的他汀药物。该药物是在红曲霉菌和土曲霉菌培养液中发现的,主要作用于羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶,减少甲羟戊酸的合成,从而减少内源性胆固醇合成。洛伐他汀是一种前药,在体内转化为开环的 β -羟基酸衍生物,后者可竞争性结合在HMG-CoA还原酶活性位点。根据HMG-CoA还原酶与底物结合特点,辉瑞公司开发多取代吡咯衍生物阿托伐他汀,是首个用于混合型高脂血症和家族性高脂血症的药物。阿托伐他汀成为了一个“重磅炸弹”药物,也是人类历史上的三大神药之一。如何根据已报道的阿托伐他汀与HMG-CoA还原酶复合物结构,利用基于结构的药物设计策略进行新型HMG-CoA还原酶的发现?(应用场景:课后作业)

人工智能对药物研发产生了深远的影响,为药物研发提供了新的机遇和挑战。近几年人工智能在药物靶标发现方面也取得了重要进展。例如,Theodoris等人开发了一种基于迁移学习的上下文感知、基于注意力的深度学习模型,名为Geneformer^[11]。该模型在包含约3000万个单细胞转录组数据库上进行预训练,以便在网络生物学领域中进行有限数据的上下文特定预测。将Geneformer应用于有限的患者数据进行疾病建模,帮助确定了心肌病的候选治疗靶点,为心肌病的靶向治疗提供了新的研究方向。

案例设计:循环系统,也成为心血管系统,是维持生命最重要的系统。心血管系统疾病是导致中国、美国等国家人群死亡的首位原因,因而心血管系统创新药物研发是药学领域科学家关注的焦点。心血管系统药物种类复杂,作用机制复杂,影响因素极多,对药物选择性和毒性要求很高。因此,心血管系统新药研发成本更高、难度更大。尽管心血管系统疾病防治药物研发已取得了较好的进展,例如 β -肾上腺素受体拮抗剂、ACE抑制剂、他汀类降血脂药物等,极大改变了心血管疾病的治疗局面,然而对于脑卒中、脑栓塞等疾病仍缺乏好的治疗药物。如何针对心血管系统复杂性,寻找新靶标研发新药物是当前药物领域的一个难点问题。通过文献调研,试简述人工智能如何推动心血管系统药物靶标发现?(应用场景:课后拓展)

“反应停”事件是20世纪人类最大的悲剧之一^[12],在此之后,人们对手性药物的需求则更为迫切,药物合成更注重不对称反应的研究,这也加速了有机合成中重要的不对称反应的发展。其中催化不对称合成以及不对称有机催化方面的工作已分别获得2001年和2021年诺贝尔化学奖^[13,14],但真正应用于药物合成的不对称合成方法并不多,目前在工业界,化学拆分法仍然是获得手性药物的首选方法。

案例设计:羟甲戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶为肝脏合成内源性胆固醇的限速酶,抑制此酶可有效地降低内源性胆固醇,从而进一步起到降血脂的作用。作为该酶抑制剂的代表,他汀类以其显著的降血脂效果而逐渐成为了调节血脂的首选药物,也一直是研发的热点。其中,阿托伐他汀钙盐因其优异的肝脏靶向性和较好的安全性成为了其中的佼佼者。阿托伐他汀结构中的侧链(R,R)-1,3-顺式双羟基是该类药物不可或缺的药效团,其模拟了羟甲戊二酰底物(HMG-CoA)与酶结合中间态的药效团特征(图2)。由此设计一个案例:通过文献查阅,总结并归纳该片段的合成策略,重点在于手性中心的引入。(应用场景:课后拓展)

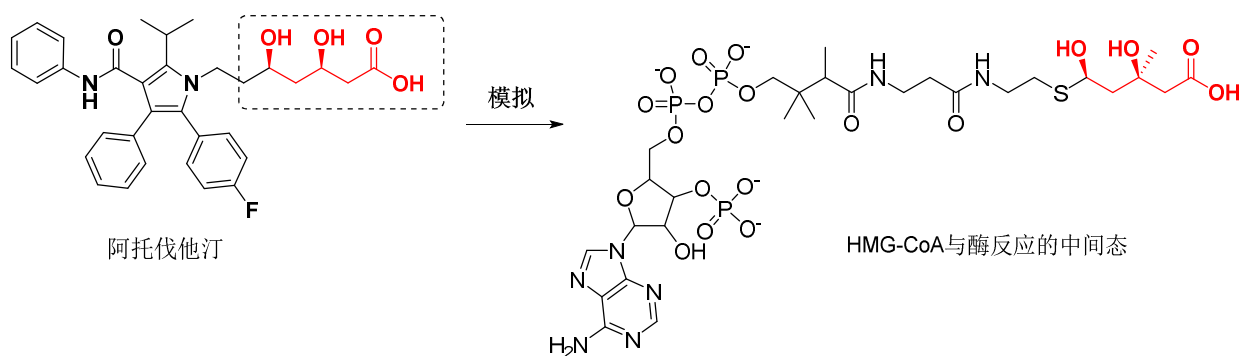


图2 阿托伐他汀的重要药效团

连续流化学(flow chemistry)技术是一种变革性的新型化学合成生产模式,能够极大地减少原料浪费,缩短反应时间,更好地控制反应参数,有效地提高产品质量,优化药品安全性。目前该技术已应用于部分药物或药物中间体的生产,涉及到包括氧化反应、有机金属反应、叠氮化反应等多种反应类型,反应物可囊括气-液、固-液、液-液等多种相态。此外,连续流化学技术也可以和其他新型化学合成技术相结合,如光化学、电化学、微波反应等^[15-20]。现代化的连续流化学技术能够与芯

片实验室、在线实时检测等新兴工程技术手段相结合, 实现智能化的连续生产。

案例设计: 卡托普利是广泛应用于临床的降压药物, 是脯氨酸衍生物, 具有两个手性中心, 通过学习文献^[21], 对比基于连续流化学技术的酶法合成路线与传统化学合成路线的优缺点。(应用场景: 课后拓展)

多组分反应是构建分子多样性和复杂性的有效合成手段, 具有高效性、高选择性、条件温和、操作简便等优点, 在新药设计与合成及复杂天然产物构建中具有广泛的应用^[22]。多组分反应有利于药物先导化合物的发现和优化, 将多组分反应与药效和生物活性的虚拟筛选和体外筛选结合起来, 可成为一个新的新药研究方法。Biginelli反应是一种三组分缩合反应^[23], 由乙酰乙酸乙酯、芳香醛和脲在浓盐酸催化下缩合得到3,4-二氢嘧啶-2-酮衍生物, 该二氢吡啶酮骨架具有广泛的药理活性且存在于多种天然产物中, 是抗癫痫药和钙通道拮抗剂的重要骨架结构。

案例设计: 以硝苯地平为代表的二氢吡啶类钙拮抗剂在临床上广泛用于治疗轻、中、重度高血压, 其1,4-二氢吡啶结构为活性必须, 该类药物的结构改造大多围绕二氢吡啶母核结构展开。Biginelli缩合反应可高效构建二氢吡啶结构, 通过自学文献^[24], 以Biginelli反应作为关键步骤, 设计硝苯地平的合成路线以及不同结构的二氢吡啶类衍生物合成路线(图3)。(应用场景: 课后拓展)

Biginelli reaction

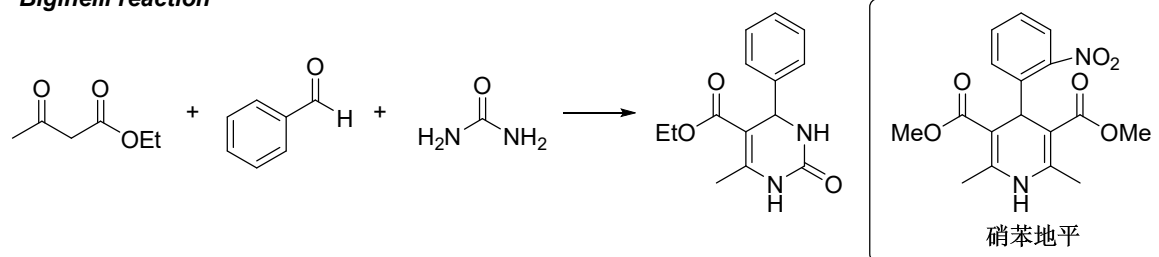


图3 Biginelli反应与硝苯地平化学结构

含手性中心的药物分子的手性反转取决于多种因素, 包括生物因素、溶剂因素、温度因素、光因素以及手性分子中与立体中心相关的能垒等。药物的体外或体内手性反转过程较为复杂, 可能发生于吸收、分布、代谢、排泄的任何一个环节。一个药物的药理学特性常常取决于其对映异构体如何与手性生物靶标相互作用。因此, 更好地了解手性反转、促进反转的因素以及用于确定手性反转的工具对于提高药物研发和临床治疗中药物的安全性具有重要意义^[25-27]。

案例设计: β 受体拮抗剂普萘洛尔与拉贝罗尔为临床常用的治疗心绞痛、心律失常及高血压的药物, 其结构中均含有一个手性二级羟基, 生物体内的多种因素均能影响手性羟基的立体中心变化。通过查阅文献, 以普萘洛尔或拉贝罗尔为例, 分析其手性反转的生物体内影响因素。(应用场景: 课后拓展, 提示: 氧化还原酶系统)

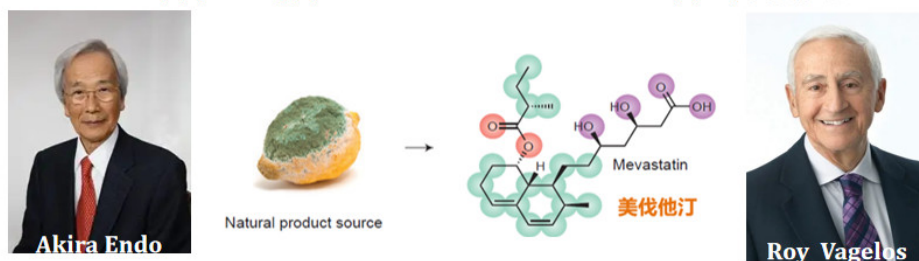
3 课程思政案例设计

从20世纪70年代开始, 循环系统(心血管系统)药物的研究和开发一直是医药领域的热点。在药物研发中, 国内外众多科学家和他们的团队面临着许多挑战和困难, 他们秉持着新药研究服务于全球人民健康的创新精神, 不断地寻找新的药物来源、设计新的药物结构、进行药物筛选和优化等工作, 相继研发出卡托普利、洛伐他汀、阿托伐他汀、氯沙坦等重要药物, 为人类健康事业做出了重要的贡献^[28]。

案例设计: 通过制作幻灯片(图4), 向学生讲解洛伐他汀的研发过程, 大致内容为: 1976年日本科学家远藤章博士发现美伐他汀, 随后临床试验因毒性反应而中止, 默克医药同类药物洛伐他汀的研发也随之停止。然而在当时, 默克公司的总裁、脂质代谢领域的专家Roy Vagelos博士, 亲自主导

了洛伐他汀的研发项目重启。他坚持投入了三年的时间，深入研究并全面揭示了其毒性的本质。正是由于他的努力，洛伐他汀在1987年成功获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准上市^[29,30]。新药研发过程中困难重重，失败率极高，科学工作者怀揣坚定目标信念和不轻言放弃的创新精神，对大学生科研精神的启发和科研训练有怎样的指引呢？(应用场景：课后科研训练拓展。在大学生创新创业训练计划项目实验过程中，难免遇到合成路线和关键反应上的失败，以洛伐他汀研发案例，激励学生坚守不畏艰难、永不言弃的科研创新精神)

- 1976: 日本科学家远藤章博士从桔青霉的霉菌代谢物中意外发现**美伐他汀**



- 1987: 默克医药从土曲霉素中分离**洛伐他汀**，1987年通过美国FDA认证上市



- 新药研发之路充满荆棘与坎坷，必须怀揣科研梦想、坚守永不言弃的科创精神

图4 思政案例的PPT示例

案例设计：20世纪80年代以来，中国药物学家开始从传统中药中寻找心血管药物的天然来源，对中药有效成分进行分离、纯化和化学修饰，取得如小檗碱、心律平、白藜芦醇、葛根素、粉防己碱、丹参素等药物的研究成果。不仅为中国新药研发和创新打下了坚实的基础，也为全球药物研发做出了重要的贡献。传统中医药研究有着悠久的历史和丰富的经验，但是在新药发现和研究方面，还需要有更多的创新思维。激励学生传承并创新中医药文化，引导学生思考如何运用创新思维，发现和研究新的中药材和方剂，为中国新药研发做出新贡献？(应用场景：课程导入、小组讨论。设置课堂小组主题讨论——“中国天然药物研发案例的科创思维启示”)

案例设计：循环系统药物中有许多手性药物，例如血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)代表药物卡托普利、依那普利、赖诺普利等结构中含有多个手性碳，传统合成方法为得到非对映体混合物再进行拆分。在手性药物合成中开发新型高效的不对称催化剂尤为重要，周其林院士团队合成了数百个手性螺环配体和催化剂^[31]，广泛应用于手性药物合成中；冯小明院士团队研发的手性双氮氧化合物，实现多类合成反应的高效选择性催化，以冯小明人名命名的反应——“Roskamp-Feng”反应^[32]，是中国第一个因本土研究而冠以科学家人名的有机化学反应。通过学习中国科学家在不对称药物合成领域中取得的突破性成果，激发学生认识到中国科学家肩负的时代使命、中国药物研发事业的任重道远。促进药学学子开拓进取，不断提升研究水平和创新能力，树立为人类健康事业奋斗终身的远大目标。(应用场景：课后拓展与作业。课程过程考核环节中，设置论文作业——“新时代药学科科研工作者的研发使命与目标”)

参 考 文 献

- [1] 史蕾, 何翠婷, 郑舒曼, 许逸戈, 黄柳珊, 曹曼丽, 尹伟, 霍朝晖, 张秀莲. 大学化学, **2021**, 36 (5), 2009050.
- [2] Liang, G.-Q.; Deng, J.; Wu, C.-X.; Li, W.-J.; Hu, Y.-F.; Song, Y.-Q.; Yin, X.-C.; He, Q.; Xiao, Y.-C.; Li, G.-B. *J. Chem. Educ.* **2023**, 100 (2), 803.
- [3] 展鹏, 刘新泳. 大学化学, **2022**, 37 (11), 2202034.
- [4] 尤启冬, 孙铁民, 郭丽. 药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 172-227.
- [5] 宫平, 孟繁浩, 余瑜. 药物化学. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 184-285.
- [6] Yu, J.-L.; Wu, S.; Zhou, C.; Dai, Q.-Q.; Schofield, C. J.; Li, G.-B. *Nucleic Acids Res.* **2022**, 51 (D1), D593.
- [7] 余俊霖, 李国菠. 中国现代应用药学, **2022**, 39 (21), 2828.
- [8] 李根, 宁香丽, 李国菠. 药学进展, **2020**, 44 (9), 667.
- [9] Congreve, M.; de Graaf, C.; Swain, N. A.; Tate, C. G. *Cell* **2020**, 181 (1), 81.
- [10] Sadybekov, A. A.; Sadybekov, A. V.; Liu, Y.; Iliopoulos-Tsoutsouvas, C.; Huang, X.-P.; Pickett, J.; Houser, B.; Patel, N.; Tran, N. K.; Tong, F. *et al. Nature* **2022**, 601 (7893), 452.
- [11] Theodoris, C. V.; Xiao, L.; Chopra, A.; Chaffin, M. D.; Al Sayed, Z. R.; Hill, M. C.; Mantineo, H.; Brydon, E. M.; Zeng, Z.; Liu, X. S. *et al. Nature* **2023**, 618 (7965), 616.
- [12] 章伟光, 张仕林, 郭栋, 赵楠, 于腊佳, 章慧, 何裕建. 大学化学, **2019**, 34 (9), 1.
- [13] The Nobel Prize in Chemistry 2001. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. [2023-06-08]. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2001/summary/>
- [14] The Nobel Prize in Chemistry 2021. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach AB 2023. [2023-06-08] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/summary/>
- [15] 朱海华, 王晓岗, 孟珊珊. 医药化工, **2020**, 46 (8), 208.
- [16] 刘全, 张钊, 邵先钊, 王伟, 季晓晖. 安徽化工, **2020**, 46 (5), 11.
- [17] 王春超, 李政, 王兰欣, 吴成军, 孙铁民. 中南药学, **2019**, 17 (8), 1179.
- [18] 周志旭, 柳蓓蓓, 孙悦, 吴成军, 赵金龙, 孙铁民. 中南药学, **2014**, 12 (2), 135.
- [19] Baumann, M.; Baxendale, I. R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 1194.
- [20] Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20 (1), 2.
- [21] De Vitis, V.; Dall'Oglio, F.; Pinto, A.; De Micheli, C.; Molinari, F.; Conti, P.; Romano, D.; Tamborini, L. *ChemistryOpen* **2017**, 6 (5), 668.
- [22] Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*, 1st ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005; p. 1.
- [23] Nagarajiah, H.; Mukhopadhyay, A.; Moorthy, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57 (47), 5135.
- [24] Zohny, Y. M.; Awad, S. M.; Rabie, M. A.; Al-Saidan, O. A. *Molecules* **2023**, 28 (2), 784.
- [25] Aboul-Enen, Y. H.; Kannappan, V.; Kanthiah, S. *Comb. Chem. High T. Scr.* **2023**, 26, 1.
- [26] Chen, F.; Bai, Q.; Wang, Q.; Chen, S.; Ma, X.; Cai, C.; Wang, D.; Waqas, A.; Gong, P. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2020**, 21 (15), 1632.
- [27] Hancu, G.; Modroiu, A. *Pharmaceuticals* **2022**, 15 (2), 240.
- [28] 顾晴. 心血管常见药物临床应用//中华医学会第十五次全国心血管病学大会论文汇编. 中华医学会第十五次全国心血管病学大会, 天津, 2013-08-22.
- [29] 石雷. 医药卫生科技 **2009**, 25 (16), 2457.
- [30] Shepherd, J.; Blauw, G. J.; Murphy, M. B.; Bollen, E. L. E. M.; Buckley, B. M.; Cobbe, S. M.; Ford, I.; Gaw, A.; Hyland, M.; Jukema, J. W. *et al. Lancet* **2002**, 360 (9346), 1623.
- [31] 谢建华, 周其林. 化学学报 **2014**, 72 (7), 778.
- [32] 曹伟地, 刘小华, 冯小明. 科学通报, **2020**, 65 (27), 2942.