

• 研究论文 •

微量热法研究丹皮酚及其两种同分异构体与 γ -环糊精在水溶液中的相互作用

孙德志* 李 玲 曲秀葵 尹宝霖

(聊城大学化学化工学院 聊城 252059)

摘要 在 298.15 K 下利用纳瓦级等温滴定微量热法研究了 γ -环糊精与丹皮酚(Pae)及其两种同分异构体(2'-羟基-5'-甲氧基苯乙酮, Hma; 4'-羟基-3'-甲氧基苯乙酮, Ace)在水溶液中的相互作用, 并结合核磁共振对其相互作用的微观结构进行了表征. 试验表明, γ -环糊精与三种药物分子都是 1 : 1 结合, 其中 Pae, Hma 与 γ -环糊精相互作用过程是焓驱动, 而 Ace 与 γ -环糊精相互作用却是焓-熵共驱动; ^1H NMR 谱表明 Pae, Ace 与 γ -环糊精形成典型的包结物, 其中 Pae 分子从 γ -环糊精空穴的小口端进入, Ace 分子从 γ -环糊精空穴的大口端进入, 而 Hma 与 γ -环糊精之间只是以弱相互作用结合而非包结作用. 结果显示 γ -环糊精对三种同分异构体具有明显的分子识别功能.

关键词 γ -环糊精; 丹皮酚; 分子识别; 微量热; 核磁共振

A Microcalorimetric Study on Interaction of γ -Cyclodextrin with Paeonol and Two of Its Isomers in Aqueous Solution

SUN, De-Zhi* LI, Ling QU, Xiu-Kui YIN, Bao-Lin

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaocheng University, Liaocheng 252059)

Abstract The interaction between γ -cyclodextrin (γ -CD) and paeonol (Pae) as well as two of its isomers [4'-hydroxyl-3'-methoxyacetophone (Ace) and 2'-hydroxyl-5'-methoxyacetophone (Hma)] in aqueous solution has been studied with nano-Watt-scale isothermal titration calorimetry (ITC) at 298.15 K. The microcosmic structure of the host-guest combination has been characterized by ^1H NMR spectra at 298 K. The experiments indicate that γ -cyclodextrin binds with each drug molecule in the same 1 : 1 stoichiometry. The binding processes of Pae and Hma with γ -cyclodextrin are enthalpy driven while that of Ace with γ -cyclodextrin is predominantly entropy-driven. The ^1H NMR spectra data have provided clear evidence of the inclusion interaction of γ -cyclodextrin with Pae and Ace, which shows that Pae molecule penetrates into the molecular cavity of the γ -CD from the secondary rim whereas Ace does from the primary rim. But Hma binds with γ -cyclodextrin by weak interaction rather than inclusion interaction. Therefore, both thermodynamic parameters and ^1H NMR spectra demonstrate that γ -CD molecule can evidently recognize the three kinds of isomer molecules.

Keywords γ -cyclodextrin; paeonol; molecular recognition; microcalorimetry; ^1H NMR

自 1891 年 Villers 发现环糊精(CDs)至今已逾百年, 目前 CDs 已经发展成为超分子化学领域中最重要的一类主体物质. 环糊精是一种 CGTase 作用淀粉产生的

环状低聚糖化合物, 即葡萄糖单元以麦芽糖方式结合的环状分子, 分子内只含有 α -1,4 型一种配糖键, 根据葡萄糖单元数(6, 7, 8)可分别称为 α -、 β -、 γ -环糊精等. 其最

* E-mail: sundezhisdz@163.com; Tel.: 0635-8230614; Fax: 0635-8239121.

Received February 21, 2006; revised April 6, 2006; accepted May 9, 2006.

山东省自然科学基金(No. 2004zx15)资助项目.

显著的分子结构特征是具有一个外围亲水、内部疏水且有一定尺寸的圆台形手性空腔, 可以和许多底物分子包结形成配合物, 当底物是药物分子时可提高药物的生物利用度^[1-4]. 因而 CDs 是一类广泛研究的拟酶天然生物大分子. 丹皮酚(paeonol, Pae), 又称芍药酮, 是中草药牡丹皮(*cortex moutan*)的主要活性成分, 具有广泛的药理活性, 包括抗肿瘤、解热、镇痛、抗菌消炎、抗动脉粥样硬化、抑制血小板聚集、促进微循环、增强免疫力和抗氧化作用等^[5-10]. 4'-羟基-3'-甲氧基苯乙酮是丹皮酚的一种同分异构体, 俗称夹竹桃麻素(acetovanillone, Ace), 是从生长在喜马拉雅山地区海拔 3000 m 以上的药用植物胡黄连(*Picrorrhiza kurroa* Royle ex Benth)根部分离出的一种活性成分, 能抑制炎症介体血栓素 A₂ 的释放和中性白细胞超氧化物的产生, 因而具有抗炎作用^[11,12]. 而丹皮酚的另一种同分异构体 2'-羟基-5'-甲氧基苯乙酮(2'-hydroxy-5'-methoxyacetophenone, Hma)却是一种香料, 几无药理活性, 图 1 列出了三种药物分子的结构式. 此外, 环糊精和病理活性位对药物有一定竞争作用, 可以通过调节这种竞争来控制疗效, 由于 α -, β -, γ -环糊精分子尺寸及分子的刚柔性不同, 所以三种天然环糊精对药物的识别作用不同. 研究 γ -环糊精与天然药物分子的包结与识别作用可以为生命体中结构类似于 γ -环糊精的组织系统对药物的选择提供热化学方面的理论依据, 已见研究丹皮酚与 β -环糊精包和物制备工艺的报道^[13,14]. 但直接用热化学数据表示 γ -环糊精对丹皮酚及其同分异构体的分子识别作用的研究尚未见报道. 本工作利用纳瓦级等温滴定微量热技术来研究 γ -环糊精对丹皮酚及上述两种重要同分异构体的分子识别作用. 确定了结合物的化学计量比, 获得了缔合过程的标准焓变、标准熵变等热力学参数, 结合核磁共振波谱学数据, 依据主-客体分子结构对实验结果进行了讨论.

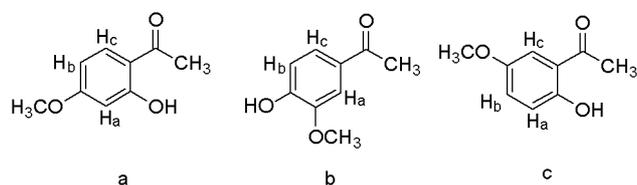


图 1 三种药物分子结构图

(a) 丹皮酚(Pae); (b) 夹竹桃麻素(Ace); (c) 2'-羟基-5'-甲氧基苯乙酮(Hma)

Figure 1 Molecular structure of the three chemicals

(a) paeonol (Pae); (b) acetovanillone (Ace); (c) 2'-hydroxy-5'-methoxyacetophenone (Hma)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

γ -环糊精(γ -CD), 纯度 $\geq 99\%$, Aldrich 试剂公司产

品, 主要杂质为水, 80 °C 下真空干燥 3 h 后使用. 丹皮酚即: 2'-羟基-4'-甲氧基苯乙酮, 2'-羟基-5'-甲氧基苯乙酮与夹竹桃麻素即: 4'-羟基-3'-甲氧基苯乙酮皆为 Aldrich 试剂公司(美国)产品, 纯度 $\geq 99\%$. 重水为北京化学试剂公司产品, 纯度 $\geq 98\%$. 实验用水为三次蒸馏水. 纳瓦级滴定式微量热计(Thermal Activity Monitor TAM 2277): 瑞典 Thermometric 公司生产, 配套有 Hamilton syringe 注射器、612 Lund Syringe Pump 注射泵. 整套设备由 Digitam 4.1 软件控制运行, 经测定葡萄糖的稀释热检验^[15,16]知该设备电标定的精确度优于 $\pm 1\%$; 有关仪器结构, 原理及操作见文献^[17,18]. 美国瓦里安公司产 FT-NMR1500A 型 400 M 超导核磁共振仪.

1.2 实验步骤

测定方法同文献^[19]: 在 (298.15 ± 0.01) K 下, 将浓度为 $1.00 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ 的 γ -环糊精溶液装入 250 μL 精密注射器, 用 612 Lund Syringe Pump 注射泵, 每次滴 8.00 μL 于 500 μL 丹皮酚溶液溶液中(Pae, $1.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; Ace, $3.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$; Hma, $2.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$). 滴定时间间隔为 40 min, 使信号返回基线. 安瓿中搅拌子转速固定在 30 r/min. 实验温度为 (298.15 ± 0.01) K. 待基线在搅拌下稳定后启动实验, 搅拌热自动扣除. 其中 Pae 与 γ -CD 相互作用的热流功率对时间曲线如图 2(a) 所示. 为扣除 γ -环糊精和药物分子的稀释热, 分别作了 γ -环糊精向纯水中滴定和纯水向药物溶液中滴定的实验. 实验表明两稀释过程热效应皆可以忽略.

¹H NMR 实验是在 298 K 下以重水作溶剂, 重水中存在的少量水作外标(δ 4.640). 分别测定 γ -环糊精溶液、药物溶液以及 γ -环糊精与药物共存溶液的 ¹H NMR 波谱图, 分别测定三种小分子和环糊精分子上各质子的化学位移, 图 3 给出了 γ -环糊精与夹竹桃麻素反应前后部分 ¹H NMR 谱图.

2 结果与讨论

2.1 热力学数据分析

2.1.1 数据处理

为了求出药物分子(Pae, Ace 及 Hma)和 γ -环糊精在水溶液中包结过程的焓变, 设 γ -环糊精与药物分子的摩尔比分别为 1 : 1, 2 : 1, 3 : 1 各计量比的包结反应共存. 可用以下通式从反应物 M 和 L 的平衡浓度来计算各反应的平衡常数:

$$iL + M = ML_i \quad \Delta H_i^\ominus \quad \beta_i = [ML_i] / [M][L]^i \quad (1)$$

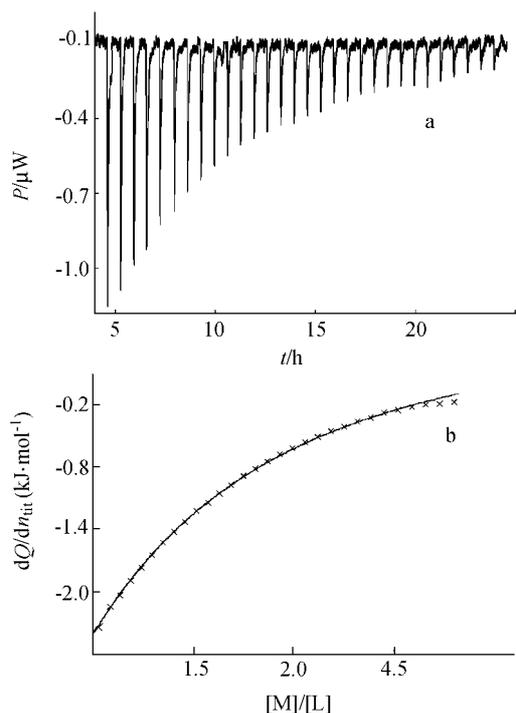


图 2 (a) γ -环糊精($1.00 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)滴定 Pae ($1.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$)的热功率(μW)-时间(h)曲线; (b) 反应热(Q)对客体(M)的物质的量的变化率对客体与主体浓度比 $[\gamma\text{-CD}]/[\text{Pae}]$ 的关系

Figure 2 (a) A recorder plot of heat flow power (μW) vs. time (h), titrant: $1.00 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3} \gamma\text{-CD}$; titrand: $1.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{dm}^{-3}$ Pae; (b) Rate of reaction heat (Q) changing with amount of M versus the ratio of concentration $[\gamma\text{-CD}]/[\text{Pae}]$, the line is the result of simulation, and the point is gotten from experiment

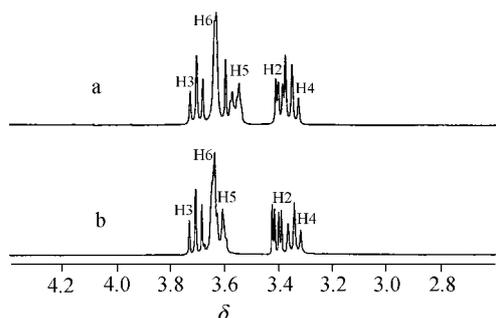


图 3 γ -环糊精与包结物 $\gamma\text{-CD} \cdot \text{Ace}$ 部分 ^1H NMR 谱图

Figure 3 Partial ^1H NMR spectra of $\gamma\text{-CD}$ and the complex $\gamma\text{-CD} \cdot \text{Ace}$

(a) $\gamma\text{-CD} \cdot \text{Ace}$, (b) $\gamma\text{-CD}$

反应物 L 和 M 的总浓度可由以下公式计算:

$$[\text{L}]_0 = [\text{L}](1 + [\text{M}] \sum i\beta_i [\text{L}]^{i-1}) \quad (2)$$

$$[\text{M}]_0 = [\text{M}](1 + \sum \beta_i [\text{M}]^i) \quad (3)$$

累积平衡常数 β_i 与分步平衡常数 K_i 的关系是:

$$\beta_i = \prod K_i \quad (4)$$

式中 $i=1, 2, 3$. 实验平衡常数 β_i 和反应热 ΔH_i^\ominus 可通过多元非线性回归方法获得^[20](为避免拟合参数的线性依赖, 用累积平衡常数 β_i 代替分步平衡常数 K_i). 该非线性拟合由 Digitam 4.1 软件包中“Ligand Binding”程序完成, 分别处理五种可能的反应模式($i=1; i=1,2; i=1,2,3; \text{M}=\gamma\text{-CD}$ 或药物分子), 通过对比该五种模式的模拟曲线和实验点的吻合程度进行比较取最佳结果, 确定包结作用的化学计量比、焓变和实验平衡常数. 进而由 $\Delta G^\ominus = -RT \ln K^\ominus$ 和热力学公式 $\Delta G^\ominus = \Delta H^\ominus - T\Delta S^\ominus$ 得到作用过程的吉布斯自由能变和熵变, 数据列入表 1, 其中焓变的误差为三次重复试验的平均值.

2.1.2 热力学数据分析——主-客体化学计量比和包结自发性

对热力学数据(表 1)分析可知, γ -环糊精与三种药物小分子在水溶液中实际上都是只形成主、客体化学计量比为 1:1 的包结物, Pae 与 $\gamma\text{-CD}$ 作用的拟合曲线见图 2(b). γ -环糊精分子疏水腔内 H-3 和 H-5 环的直径分别为 7.5 和 8.3 \AA ^[21], 根据 Corey-Pauling-Koltun 分子模型^[22], 从原子的范德华半径外缘算起, 三种取代酚的分子宽度约为 6.2~7.0 \AA , 显然 γ -环糊精可以容纳三种客体分子进入其中, 且一个 γ -环糊精也只能容纳一个药物分子.

进一步分析表 1 还可以看出: (1)三种药物分子与 $\gamma\text{-CD}$ 在水溶液中的作用过程皆为 $\Delta H^\ominus < 0$, 即标准焓变都是负值, 表明这三个反应皆为放热反应. 这是由药物分子中芳环与环糊精内腔的疏水作用、水分子由环糊精的内腔向本体相的转移以及偶极-偶极相互作用等因素决定的. 比较三种包结物的焓变, Pae 与 Hma 和 $\gamma\text{-CD}$ 相互作用的焓变比 Ace 与 $\gamma\text{-CD}$ 作用的焓变要负得多 (Pae $\cdot\gamma\text{-CD}$, $-27.6 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; Ham $\cdot\gamma\text{-CD}$: $-34.2 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$; Ace $\cdot\gamma\text{-CD}$, $-2.32 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$), 这说明 Pae 与 Hma 和 $\gamma\text{-CD}$ 相互作用比 Ace 与 $\gamma\text{-CD}$ 作用要强, 所以热效应是 $\gamma\text{-CD}$ 的分子识别功能的重要影响因素. (2)所有包结过程的 ΔG^\ominus 值均为负值, 表明所有的反应过程在本实验条件下都是自发的. 比较三种包和物的自由能变化, $\gamma\text{-CD}$ 与 Ace 形成的包结物(即 $\gamma\text{-CD} \cdot \text{Ace}$)比 Pae 或 Hma 与 $\gamma\text{-CD}$ 所形成的包结物都明显的稳定, 而这种热稳定性上的差异是由热效应导致的. 这说明夹竹桃麻素对生命体中与 $\gamma\text{-CD}$ 结构类似的组织的亲和力最强. (3) Pae 与 Hma 在水溶液中与 $\gamma\text{-CD}$ 发生包结作用的过程是焓驱动或者说焓-熵互补的过程, 即其作用的熵变与焓变同号; 而 Ace 在水溶液中与 $\gamma\text{-CD}$ 发生包结作用的过程却是焓、熵共驱的过程, 即其作用的熵变为正值, 我们作了焓、

表 1 298.15 K 下水溶液中 Pae, Ace 以及 Hma 与 γ -CD 相互作用的热力学参数Table 1 Thermodynamic parameters of interaction between three guests (Pae, Ace and Hma) and γ -CD in aqueous solution at 298.2 K

Guest	Reaction model	$\Delta H^\ominus / (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$\beta / (\text{dm}^3\cdot\text{mol}^{-1})$	$\Delta G^\ominus / (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$	$T\Delta S^\ominus / (\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1})$
Pae	^a M+L=ML	-27.6 ± 0.683^b	94.4	-11.3	-16.3
Ace	^a M+L=ML	-2.32 ± 0.023^b	1.60×10^4	-24.0	21.7
Hma	^a M+L=ML	-34.3 ± 0.42^b	73.4	-10.6	-23.7

^a L= γ -CD, M=Pae/Ace/Hma; ^b The error of each ΔH^\ominus is from calculation according to results of three replicates.

熵变化柱状分析(见图 4)。该图说明 Ace 与 γ -CD 的疏水作用比较强, 而 Pae/Hma 与 γ -CD 的疏水作用较弱, 则其它作用较强所致^[23]。总体看来, 主体 γ -CD 对客体的识别主要表现为焓信息的差异, 微观上这种热力学数据上明显的差异是由药物分子中苯环上羟基和甲氧基相对于乙酰基的邻、间、对位置的不同所导致的。

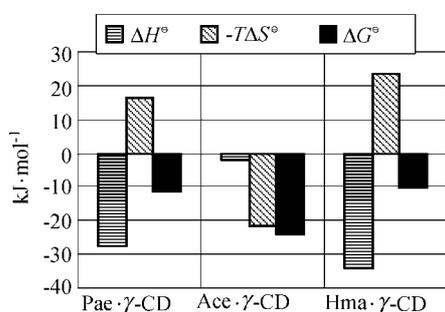


图 4 焓变与熵变对药物分子与 γ -环糊精结合过程中自由能变贡献的分布

Figure 4 The contributions of enthalpy and entropy changes to the Gibbs energy change in the binding of each drug to γ -CD

2.2 ^1H NMR 资料分析

^1H NMR 资料能够给出水溶液中药物分子与 γ -环糊精包结物的形成及其包结模式的有关信息, 其根据是若客体分子积聚于 CD 空腔, 则 CD 空腔内部的氢原子(H-3, H-5, H-6)将为客体所屏蔽, 使其化学位移向高场移动; 而外侧的氢原子(H-1, H-2, H-4)受影响比较小^[24]。通过公式 $\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$ 求得主客体分子在反应前后的化学位移的变化值, 分析包结物的形成及其作用模式, 表 2, 3 分别列出了主、客体分子的 $\Delta\delta$ 值。

由表 2 与图 3 可以看出, 当与客体物质共存于溶液中时, γ -环糊精中各质子的化学位移都发生了不同程度的变化。其中 Pae, Ace 和 γ -环糊精相结合后, 腔内的 H-3, H-5, H-6 质子的化学位移明显向高场移动; 相比之下, 外部的 H-1, H-2, H-4 质子的变化不明显。图 3 清楚地显示出, 与不存在客体分子 Ace 的情况相比, γ -环糊精 H-3, H-5, H-6 的化学位移确实发生了明显的高场位移。这是因为 H-3, H-5, H-6 质子由于受到客体分子芳环的环流引起的各向异性效应, 化学位移会向高场发生迁移而环外质子受影响较小^[25]。其中 H-3, H-5, H-6 质子化

学位的较大变化说明 Pae/Ace 与 γ -环糊精形成了典型的包结物, 对于 γ -环糊精-Pae 体系, H-5 质子的 $\Delta\delta$ 值最大, 说明 Pae 是从 γ -环糊精空腔小口端进入, 而 γ -环糊精-Ace 体系中 H-3 质子的 $\Delta\delta$ 值最大说明 Pae 是从空腔大口端进入的^[26]。至于 γ -环糊精-Hma 体系, 由表 2 可以看出: 在客体分子 Hma 存在时, γ -环糊精中所有质子的化学位移向低场移动, 这只能说明 Hma 与 γ -环糊精之间存在弱相互作用的缔合, 而不能说明一定是包结作用。

表 2 形成包结物后 γ -CD 中 ^1H 化学位移的变化Table 2 Variation in ^1H chemical shift ($\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$) of γ -CD protons during complexation

Guest	H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6
Pae	-0.042	-0.014	-0.089	-0.034	-0.106	-0.058
Ace	-0.006	-0.004	-0.042	-0.002	-0.034	-0.031
Hma	0.024	0.027	0.020	0.024	0.019	0.014

由表 3 看出, 当有主体分子存在时, 客体分子中各质子的化学位移也发生了或大或小的高场位移。高场位移是由于受到 γ -环糊精分子中具有富 π 电子的氧原子的作用而导致的^[27]。其中 Pae 与 Ace 苯环上质子化学位移变化较大, 这说明该两异构体分子中的苯环进入了 γ -CD 的空腔。而 Hma 分子上质子的化学位移变化较小, 说明它与 γ -CD 之间作用较弱。

表 3 形成包结物后客体分子中 ^1H 化学位移的变化Table 3 Variation in ^1H chemical shift ($\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$) of guest molecule during complexation

	H _a	H _b	H _c	H (COCH ₃)	H (OCH ₃)
Pae	-0.140	-0.102	-0.170	-0.060	-0.063
Ace	-0.192	-0.051	-0.112	-0.057	-0.029
Hma	-0.009	-0.014	-0.062	-0.001	0.005

3 结论

298.15 K 下, 应用微量热法测定了 γ -CD 与 Pae 及其同分异构体 Ace, Hma 在水溶液中相互作用的实验平衡常数和热力学参量, 并用 ^1H NMR 表征、分析了包结物的形成模式。结果表明, γ -环糊精对三种同分异构体具有明显的分子识别功能: γ -CD 与三种药物分子形成化学

计量比为 1:1 的结合物; Pae 与 Hma 在水溶液中与 γ -CD 发生包结作用的过程是焓驱动, 即焓-熵互补过程, 而 Ace 在水溶液中与 γ -CD 发生包结作用的过程却是焓-熵共驱的过程, 结合稳定常数相差达 10^3 倍. 这主要是由于客体分子芳环上取代基的相对位置不同而引起热力学数据的差异, 从而使 γ -CD 对三种客体物质的亲和力有明显差别, 表现出了分子识别功能.

References

- 1 Connors, K. A. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 1325.
- 2 Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 2045.
- 3 Loftsson, T.; Masson, M. *Int. J. Pharm.* **2001**, 225, 15.
- 4 Wan, J.-M.; Hu, Z.-W.; Chen, W.-X.; Chen, H.-X. *Chem. Reag.* **2004**, 26, 15 (in Chinese).
(万军民, 胡智文, 陈文兴, 陈海相, 化学试剂, **2004**, 26, 15.)
- 5 Ye, Z.-Y.; Ren, S.-G.; Li, F.-Q.; Shi, T.-S.; Wang, Y.-L. *Chin. J. Hemorrh. Dis.* **1999**, 9, 137 (in Chinese).
(叶志义, 任绍光, 李发琪, 石铁松, 王远亮, 中国血液流变学杂志, **1999**, 9, 137.)
- 6 Li, W.; Wang, Y.-L.; Cai, S.-X.; Zhang, H.-Y.; Shi, H.-Y.; Cao, X.-B. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **2000**, 31, 29 (in Chinese).
(李薇, 王远亮, 蔡绍哲, 张海雁, 石红艳, 曹雪波, 中草药, **2000**, 31, 29.)
- 7 Li, F.-C.; Zhou, X.-L.; Mo, H.-L.; Yang, Z.-P.; Song, Z.-J. *Chin. J. Integr. Trad. Western Med.* **1994**, 14, 37 (in Chinese).
(李逢春, 周晓玲, 磨红玲, 杨志平, 宋志军, 中国中西医结合杂志, **1994**, 14, 37.)
- 8 Sun, G.-P.; Shen, Y.-X.; Zhang, L.-L.; Wang, H.; Wei, W.; Xu, S.-Y. *Acta Univ. Med. Anhui* **2002**, 37, 183 (in Chinese).
(孙国平, 沉玉先, 张玲玲, 王华, 魏伟, 徐叔云, 安徽医科大学学报, **2002**, 37, 183.)
- 9 Eftink, M. R.; Harrison, J. C. *Bioorg. Chem.* **1981**, 10, 388.
- 10 Liu, C.-Y.; Wu, T.-Z.; Zhou, D.-X.; Wang, C.-P. *Chin. J. Biol.* **2000**, 17, 23 (in Chinese).
(刘春云, 武廷章, 周大喜, 汪翠萍, 生物学杂志, **2000**, 17, 23.)
- 11 Van den Worm, E.; Beukelman, C. J.; Van den Berg, A. J. J.; Kroes, B. H.; Labadie, R. P.; Dijk, H. V. *Eur. J. Pharmacol.* **2001**, 433, 225.
- 12 Peters, E. A.; Hiltermann, J. T. N.; Stolk, J. *Free Radical Biol. Med.* **2001**, 31, 1442.
- 13 Liao, Z.-G.; Ping, Q.-N.; Zou, H.; Zhong, Y. *Chin. Trad. Herb. Drugs* **2005**, 36, 842 (in Chinese).
(廖正根, 平其能, 邹红, 仲艳, 中草药, **2005**, 36, 842.)
- 14 Li, Z.-X.; Ren, R. *Chin. Pharm. J.* **2004**, 39, 305 (in Chinese).
(李正翔, 任容, 中国药学杂志, **2004**, 39, 305.)
- 15 Bai, G.; Wang, Y.; Yan, H.-K. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 2153.
- 16 Sun, D. Z.; Wang, S. B.; Wei, X. L.; Yin, B. L. *J. Chem. Thermodyn.* **2005**, 37, 431.
- 17 Xie, C.-L.; Tang, H.-K.; Song, Z.-H.; Qu, S.-S. *Thermochim. Acta* **1988**, 123, 33.
- 18 Xie, C.-L.; Xu, G.-D.; Qu, S.-S. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **1986**, 2, 362 (in Chinese).
(谢昌礼, 徐桂端, 屈松生, 物理化学学报, **1986**, 2, 362.)
- 19 Sun, D.-Z.; Wang, S.-B.; Wei, X.-L.; Yin, B.-L.; Li, L.-W. *Acta Chim. Sinica* **2004**, 62, 1247 (in Chinese).
(孙德志, 王世兵, 魏西莲, 尹宝霖, 李林尉, 化学学报, **2004**, 62, 1247.)
- 20 Isabel, G. O.; Hallén, D. *Thermochim. Acta* **1993**, 221, 183.
- 21 Tong, L.-H. *Cyclodextrin Chemistry—Foundation and Application*, Science Press, Beijing, **2001**, p. 20 (in Chinese).
(童林荟, 环糊精化学——基础与应用, 科学出版社, 北京, **2001**, p. 20.)
- 22 VanEtten, R. L.; Sabasiten, J. F.; Clower, G. A.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3242.
- 23 Manzoori, J. L.; Amjadi, M. S. *Spectrochim. Acta, Part A* **2003**, 59, 909.
- 24 Fernandes, C. M.; Carvalho, R. A.; Pereira da Costa, S.; Veiga, F. J. B. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, 18, 285.
- 25 Otagiri, M.; Uekama, K.; Ikeda, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 188.
- 26 Ventura, C. A.; Puglisi, G.; Zappalà, M.; Mazzone, G. *Int. J. Pharm.* **1998**, 160, 163.
- 27 Ganza-Gonzalez, A.; Vila-Jato, J. L.; Anguiano-Igea, S.; Otero-Espinar, F. J.; Blanco-Méndez, J. *Int. J. Pharm.* **1994**, 106, 179.