

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/05



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 97113540.1

[43]公开日 1998 年 1 月 28 日

[11] 公开号 CN 1171237A

[22]申请日 97.6.27

[30]优先权

[32]96.7.1 [33]JP[31]171362/96

[71]申请人 大幸药品株式会社

地址 日本大阪

[72]发明人 柴田晃 柴田高 久下伦生
绪方规男 安宅弘司

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标
事务所
代理人 段承恩

权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图页数 7 页

[54]发明名称 肠液量调整剂

[57]摘要

本发明的肠液量调整剂含有杂酚油或者属于杂酚油构成成分的苯酚衍生物作为有效成分。这些有效成分由于具有促进肠液吸收的作用和/或抑制肠液分泌的作用而能减少肠液量。作为上述的苯酚衍生物,可以使用从愈疮木酚、甲氧甲酚、苯酚、甲酚和二甲苯酚中选择的 1 种或 2 种以上。



权 利 要 求 书

1.一种肠液量调整剂，它含有杂酚油或者属于杂酚油构成成分的苯酚衍生物作为有效成分。

2.如权利要求 1 所述的肠液量调整剂，其特征在于，其中的有效成分由于具有促进肠液吸收的作用和抑制肠液分泌的作用而能减少肠液量。

3.如权利要求 2 所述的肠液量调整剂，其特征在于，上述的苯酚衍生物是从愈疮木酚，甲氧甲酚、苯酚、甲酚和二甲苯酚中选择的 1 种或 2 种以上。

4.如权利要求 2 所述的肠液量调整剂，其特征在于，它能抑制由于大肠杆菌易热性肠毒素或大肠杆菌耐热性肠毒素所引起的肠液分泌亢进。

肠液量调整剂

本发明涉及一种肠液量调整剂。更详细地说，涉及一种含有杂酚油或者属于杂酚油构成成分的苯酚衍生物作为有效成分的、可以通过促进肠液吸收等来减少肠液量的肠液量调整剂。

迄今为止，杂酚油都是被用作肠内杀菌剂或基于肠内杀菌作用的止泻药、祛痰剂或者基于抑制肠管运动的止泻药及镇痉剂。

也就是说，杂酚油是按照医药品制造指南（日本公定协会编）1988年版第240页的胃肠药制造承认标准，在该页的第V栏的止泻药部分中作为1项的杀菌剂而收录在该书中。另外，在伊藤宏著《药理学》（（株）萤光堂，1983年1月5日修订第6版发行）第416页中也记载，杂酚油除了可用于肠内防腐之外，还可通过适量地吸入而显示祛痰作用。在日本药典中也记载了杂酚油可用于祛痰和治疗肠内异常发酵、食物中毒等。美国药典（The United States Dispensatory），第27版（1973），第355页上也记载，杂酚油可作为外用的杀菌剂和内用的祛痰剂使用。另外，在《药理学》（Pharmacology），46卷，（1933），第173页上也记载，杂酚油具有基于抑制肠管运动的止泻作用（绪方规男（N.Ogata）等）。

本发明人对上述的作为肠内杀菌剂或基于肠内杀菌作用的止泻药、作为祛痰剂、或者作为基于抑制肠管运动抑制作用的止泻药使用的杂酚油的新药理作用进行了研究，结果发现，杂酚油还具有一种迄今为止尚没有预料到的药理作用，也就是促进肠液吸收的作用和抑制肠液分泌的作用。本发明就是基于上述的发现而完成的。

也就是说，本发明的肠液量调整剂，是一种含有杂酚油或者是其构成成分的苯酚衍生物作为有效成分，由于具有了这些有效成分，从而能够通过促进肠液的吸收和/或抑制异常的分泌作用而减少肠液量。

作为上述的苯酚衍生物，优选是使用从愈疮木酚、甲氧甲酚、苯酚、



甲酚及二甲苯酚中选择的 1 种或 2 种以上。

本发明的肠液量调整剂，在人和动物中对于那些需要抑制肠液的异常分泌，或者需要促进肠液吸收的各种症状，例如过敏性（大）肠综合症、腹部不适感、腹部膨胀感、脱水症状、营养障碍、由于药物或毒物的作用而导致的肠液吸收不全或分泌亢进等的治疗是有效的。更具体地说，例如，它能有效地抑制由于大肠杆菌易热性肠毒素或大肠杆菌耐热性肠毒素所引起的肠液分泌亢进。

〔对附图的简单说明〕

图 1 是表示药理试验 1 结果的曲线图。

图 2 是表示药理试验 2（a）结果的曲线图。

图 3 是表示药是试验 2（b）结果的曲线图。

图 4 是表示药理试验 3（a）结果的曲线图。

图 5 是表示药理试验 3（b）结果的曲线图。

图 6 是关于药理试验 4 的曲线图。

图 7 是关于药理试验 5 的曲线图。

〔用于实施本发明的较佳方案〕

作为发明药剂的有效成分的杂酚油是一种早已公知的物质，在日本药典（第 13 次修改订本）和美国国家药典（National Formulary）XII 卷中有收录。该杂酚油是通过把由山毛榉、青冈栎、鸡爪枫、松树等的树木，特别是从阔叶树获得的木焦油进行蒸馏和分馏而收集 200 - 230℃ 左右（760mmHg）的馏分而获得的所谓木杂酚油，与由煤焦油获得的杂酚油有明显的区别（绪方规男、马场达也，著通化学病理学和药理学研究，第 66 期，411 页 - 423 页，1989(N.Ogata and T.Baba, Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 66, 411-423, 1989)）。

正如上所述文献等中所记载的那样，作为本发明药剂有效成分的杂酚油是一种除了含有愈疮木酚约 20 - 35 %、甲氧甲酚约 15 - 25 % 之外，还含有苯酚、甲酚、二甲苯酚类等各种苯酚衍生物的混合物，是一种具有特征的烟臭及烧舌口感的无色至淡黄色的液体，其比重在 1.064 以上。

在本发明的肠液量调整剂中，作为上述杂酚油及其构成成分的上述

苯酚衍生物可以按一般医药制剂的形态使用。也就是说，可以使用一些在药学上允许的赋形剂或稀释剂，根据治疗的目的而将其制成各种形态。作为其代表性的剂型，可以举出：片剂、丸剂、散剂、胶囊剂、颗粒剂、内服液等适合口服的剂型、注射剂等适合于静脉注射、肌肉注射、皮下或皮内注射等的剂型，以及栓剂等适合于直肠内给药的剂型等。

在制成片剂、颗粒剂、散剂状态的剂型时，可以使用以往公知的广范围的载体，例如乳糖、白糖、葡萄糖、淀粉、结晶纤维素等赋形剂；羟丙基纤维素、甲基纤维素、明胶、西黄蓍胶、阿拉伯树胶、藻酸钠等粘合剂；淀粉、羧甲基纤维素、碳酸钙等崩解剂；硬脂酸镁、滑石、硬脂酸等润滑剂。对于片剂来说，可以根据需要，进行适当的包衣，例如可制成糖衣片、薄膜包衣片等，也可以将其制成二层片、多层片等。另外，对于颗粒剂或散剂，也可以附加通常的外包衣。

在要制成丸剂的状态时，也可以使用在该领域中已往公知的各种载体，例如甘草末、葡萄糖、小麦粉等赋形剂；甘油、水糖浆、阿拉伯树胶、西黄蓍胶、明胶等粘合剂；药用酵母、木薯粉、昆布末等崩解剂。

在要制成胶囊剂的状态时，可以使用在该领域中已往公知的各种载体，例如乳糖、橄榄油、大豆油等赋形剂。

作为内服液剂，可以是水性或油性的悬浮液、溶液、糖浆及其他各种形态。在要制备这样的液体制剂时，可以使用普通的添加剂，例如，作为悬浮剂，可以使用山梨糖醇糖浆、甲基纤维素、明胶、羧甲基纤维素等；作为乳化剂，可以使用卵磷脂、单链烯酸山梨糖醇酐、阿拉伯树胶等。

在要制成注射剂的形态时，其组合物可以是悬浮液、溶液、油性或水性载体中的乳液等形态，也可以含有悬浮剂、稳定剂和分散剂等各种辅剂。

在要制成栓剂的形态时，可以使用已经公知的广泛载体。例如，可以使用可可豆脂、甘油明胶、聚乙二醇等基剂。可以根据需要在栓剂中使用乳化剂和悬浮剂。另外，在本发明的药剂中，可以根据需要添加着色剂和香味剂等。

在本发明的药剂中作为有效成分含有的杂酚油的量或苯酚衍生物的



量没有特别限制，可以根据制剂的形态等进行适宜的选择，但通常优选是相当于制剂总重量的 0.2-60 % 左右。

本发明的肠液量调整剂的给药量可以根据患者的性别、年龄、体重、症状的程度等进行适宜的选择，但通常在采用口服和直肠给药的情况下，对于成人来说，作为有效成分的杂酚油或作为其构成成分的苯酚衍生物的使用量相对于每 1kg 体重，每天用量为 1 - 500mg 左右，优选为 2 - 100mg 左右，更优选为 2 - 25mg 左右。在作为注射剂进行非口服给药的情况下，同样地相对于成人，作为有效成分的杂酚油或苯酚衍生物，相对于每 1kg 体重，每天用量可在 0.2-300mg 左右，优选为 0.2-50mg 左右，更优选为 0.5-5mg 左右。应予说明，所说的给药量可以每日分为 2 - 4 次左右给药。

下面，关于本发明的肠液量调整剂进行药理试验的说明。

药理试验 1

(在肠管内肠液的吸收促进作用)

将一种体重 1.7kg-2.0kg 的雄性新西兰白兔 (Kb1 NZW 8 周龄) 进行 24 小时绝食，然后通过耳静脉注射戊巴比妥 (每 1kg 体重 25 - 30mg) 使其麻醉。对其腹部进行剃毛、消毒后，从正中剖开腹部，从空肠的起始部位朝向肛门一侧 10cm 的位置进行结扎。然后，以该点作为起点朝向肛门一侧每隔 5cm 结扎一处，共计分成 8 个小肠区。所有各处的结扎都注意不损伤其肠管膜及血管。使用一种装有 29 号针头的 10ml 注射筒对上述各小肠区段分别注射入含有 0、3、10、20、30、50、100、300 μ g/ml 杂酚油的 6ml 人工肠液 (150mM 氯化钠、10mM 磷酸钠缓冲液 (pH7.2)、1mg/ml 牛血清白蛋白、1 % (V/V) 甲醇) 进行局部给药。在给药完毕后使用一种加温至 37℃ 的 0.1 % (W/V) 苯特西林 (ペントシリン) 生理食盐水来洗涤腹腔内部，结节缝合腹部。接着在给药 6 小时后再用戊巴比妥再度进行麻醉，在开腹后，使用装有 23 号针头的注射筒从各小肠区段中抽取肠液，根据注射筒的刻度来测定肠液的体积。其结果示于图 1 中。该结果示出了杂酚油对肠液吸收的促进作用。

药理试验 2



〔对由于大肠易热性肠毒素（LT）引起的肠液分泌亢进的抑制效果〕

（a）将一种体重 1.7kg-2.0kg 的雄性新西兰白兔（KbI NZW8 周龄）进行 24 小时绝食，然后通过耳静脉注射戊巴比妥（每 1kg 体重 25 - 30mg）使其麻醉。对其腹部进行剃毛、消毒后，从正中剖开腹部。从空肠的始部位朝向肛门一侧 10cm 的位置进行结扎。然后，以该点作为起点朝向肛门一侧每隔 5cm 结扎一处，共计分成 8 个小肠区。所有各处的结扎都注意不损伤其肠管膜及血管。使用一处装有 27 号针头的 10ml 注射筒对上述各小肠区段分别注入含有 0、0.0067、0.017、0.033、0.067、0.17、0.33 μ g/ml 的 LT 的 1.5ml 的人工肠液（150mM 氯化钠、10mM 磷酸钠缓冲液(pH7.2)、1mg/ml 牛血清白蛋白、1%（V/V）甲醇）进行局部给药。在给药完毕后，使用一种加温至 37℃ 的 0.1%（W/V）苯特西林生理食盐水来洗涤腹腔内部，结节缝合腹部。接着在给药 18 小时后再用戊巴比妥再度进行麻醉，在开腹后，使用装有 23 号针头的注射筒从各小肠区段中抽取肠液，根据注射筒的刻度来测定肠液的体积。结果示于图 2 中。从该结果可以确认 LT 的浓度与肠液分泌亢进的相关性。

（b）然后，与上述同样制成小肠的各区段，使用一种装有 27 号针头的 10ml 注射筒对上述各小肠区段分别注入含有 0、3、10、20、30、50、100、300 μ g/ml 杂酚油和 0.033 μ g/ml LT 的 1.5ml 人工肠液（150mM 氯化钠、10mM 磷酸钠缓冲液(pH7.2)、1mg/ml 牛血清白蛋白、1%（V/V）甲醇）进行局部给药。在给药完毕后，使用一种加温至 37℃ 的 0.1%（W/V）苯特西林生理食盐水来洗涤腹腔内部，结节缝合腹部。接着在给药 18 小时后再用戊巴比妥进行再度麻醉，在开腹后，使用装有 23 号针头的注射筒从各小肠区段中抽取肠液，根据注射筒的刻度来测定肠液的体积。结果示于图 3 中。这些结果表明，杂酚油对由于 LT 引起的肠液分泌亢进具有抑制作用。

药理试验 3

〔对由于大肠杆菌耐热性毒素（ST）引起的肠液分泌亢进的抑制效果〕

(a) 与药理试验 2 同样地制成各个小肠区段, 使用一种装有 27 号针头的 2ml 注射筒对上述各小肠区段分别注入含有 0 、 0.0067 、 0.017 、 0.033 、 0.067 、 0.17 、 0.33 μ g/ml 的 ST 的 1.5ml 的人工肠液 (150mM 氯化钠、 10mM 磷酸钠缓冲液(pH7.2)、 1mg/ml 牛血清白蛋白、 1 % (V/V) 甲醇) 进行局部给药。在给药完毕后, 使用一种加温至 37 $^{\circ}$ C 的 0.1 % (W/V) 苯特西林生理食盐水洗涤腹腔内部, 结节缝合腹部。接着在给药 18 小时后再用戊巴比妥再度进行麻醉, 在开腹后, 使用装有 23 号针头的注射筒的小小肠区段中抽取肠液。根据注射筒的刻度来测定肠液的体积。结果示于图 4 中。从这些结果可以确认, 肠液分泌亢进与 ST 的浓度有相关性。

(b) 然后, 与上述同样地制成各个小肠区段, 使用一种装有 27 号针头的 10ml 注射筒对上述各小肠区段分别注入含有 0 、 3 、 10 、 20 、 30 、 50 、 100 、 300 μ g/ml 杂酚油及 0.033 μ g/ml ST 的 1.5ml 的人工肠液 (150mM 氯化钠、 10mM 磷酸钠缓冲液(pH7.2)、 1mg/ml 牛血清白蛋白、 1 % (V/V) 甲醇) 进行局部给药。在给药完毕后, 使用一种加温至 37 $^{\circ}$ C 的 0.1 % (W/V) 苯特西林生理食盐水洗涤腹腔内部, 结节缝合腹部。接着在给药 18 小时后, 再用戊巴比妥进行再度麻醉, 在开腹后, 使用装有 23 号针头的注射筒从各小肠区段中抽取肠液。根据注射筒的刻度来测定肠液的体积。结果示于图 5 中。这些结果示出, 杂酚油对由于 ST 引起的肠液分泌亢进具有抑制作用。

药理试验 4

[杂酚油对由 LT 所引起的促进产生环腺苷酸 AMP (cAMP) 的影响]

LT 可以使作为存在于细胞膜中的 G 蛋白质之一的 α 亚单元进行核糖基化, 从而能将腺苷酸环化酶活性维持在活化状态, 因此它能够通过促进 cAMP 的产生而引起分泌亢进 (玛莉·杰斯维兹等著, 分泌性腹泻教科书, 第 139 - 162 页 (Mary Jacewicz et al., Textbook of secretory Diarrhea, 139-162, 1990))。于是以了解上述药理试验 2 中杂酚油的作用机理为目的, 研究它对促进 cAMP 产生作用的影响。

将分别含有 0 、 0.01 、 0.1 、 1mg/ml 的杂酚油的反应溶液 (80 μ

g 的鸽子红血球膜、100 μ g/ml LT、和 10mM 脱氧胸腺嘧啶核苷、5mM 腺苷 5'-三磷酸 (ATP)、1mM 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (NAD)、65 % (V/V) 细胞质 (细胞液) 在 37 $^{\circ}$ C 下加热 30 分钟后, 加入 1ml 的冷却溶液 A (130mM 氯化钠、0.1mg/ml 叠氮化钠、10mM Hepes 缓冲液(pH7.0)), 将离心获得的膜悬浮于 MOPS 缓冲液 (pH7.5) 中。然后, 将该悬浮液加入到 12mM 肌磷酸、5 μ 肌酸脱磷酸化酶、2mM 2-巯基乙醇、6mM 氯化镁、5mM 鸟苷 5'-三磷酸 (GTP)、25mM MOPS 缓冲液 (pH7.5) 中, 在 37 $^{\circ}$ C 下加温 40 分钟后, 在沸腾水浴中加热 3 分钟。然后进行离心, 之后将获得的上清液用免疫分析用缓冲液稀释至 10 倍, 从其中取 50 μ l, 利用 cAMP 免疫分析法 (cAMP 免疫分析试剂, 沙依曼化学公司 (cAMP Immunoassay Kit CAYMAN CHEMICAL)) 进行分析。结果示于表 1 中。结果表明, 杂酚油在直到 LT 的 cAMP 产生时都没有起作用, 可知杂酚油的作用点是在 cAMP 产生以后的阶段。换言之, 由于 LT 的作用一旦产生了 cAMP, 就会在以后的若干阶段发生肠液分泌的亢进, 但是, 杂酚油在这些阶段的任一个阶段中都能抑制肠液的分泌。

另外, 根据预先进行的与腺苷酸环化酶的活化有关的浓度相关性的实验, 将药理试验 4 中设定的 LT 浓度确定为 100 μ g/ml (图 6)。

〔表 1〕

杂酚油对由于 LT 引起的腺苷酸环化酶活化的影响

杂酚油浓度 (μ g/ml)	腺苷酸环化酶活性 (pmol/min/mg 膜蛋白)
0	28.6 $\pm$ 1.8
1	23.1 $\pm$ 2.3
10	29.8 $\pm$ 2.4
100	27.6 $\pm$ 2.5

药理试验 5

〔杂酚油对由 ST 所引起的促进产生环腺苷酸 GMP(cGMP)的影响〕

ST 能使处于细胞膜上的鸟苷酸环化酶活化, 促进环腺苷酸 GMP



(cGMP) 的产生, 由此引起肠液分泌的亢进 (玛莉·杰斯维兹等著, 分泌性腹泻教科书, 第 139 - 162 页 (Mary Jacewicz et al., Textbook of Secretary Diarrhea, 139-162, 1990))。因此, 以了解杂酚油的作用机理为目的, 研究它对 STd 促进 cGMP 产生作用的影响。

将 T84 细胞(人大肠癌细胞, 美国典型培养物中心 (American Type Culture Collection) CCL - 248) 在一块加有培养液 (哈姆兹 (ハムズ) F12 培养基和达贝可 (ダルベッコ) 改良伊格尔 (イーグル) 培养基的 1: 1 混合液) 的 24 孔微量滴定板的各孔内培养至 100 % 铺满, 然后将这些 T84 细胞在一种含有 1mM 异丁基甲基黄嘌呤 (isobutyl methylxanthine (IBMX)) 的 0.5ml 达贝可改良伊格尔培养基中, 在 37 ℃ 下加温 10 分钟。然后分别加入含有 0、0.01、0.1、1mg/ml 的杂酚油及 10^{-7} MST 的培养液在 37 ℃ 下加温 30 分钟, 分离培养液中的上清液并加入冷却的 0.5ml 的 0.1M HCl 取出该溶液的一部分, 使其干燥后, 加入 5mM 的乙酸钠, 利用 cGMP 免疫分析法 (cGMP 免疫分析试剂盒, 沙依曼化学公司 (cGMP Immunoassay Kit, CAYMAN CHEMICAL)) 进行分析。结果示于表 2 中。结果表明, 杂酚油在直到 ST 的 cGMP 产生亢进时都没有起作用, 可知杂酚油的作用点是在 cGMP 产生以后的阶段。换言之, 由于 ST 的作用一旦产生了 cGMP, 就会在以后的若干阶段中发生肠液分泌的亢进, 但是, 杂酚油在这些阶段的任一阶段中都能抑制肠液的分泌。

另外, 根据预先进行的鸟苷酸环化酶活化有关的浓度相关性的实验, 将药理学实验 4 中设定的 ST 浓度确定为 10^{-7} M (图 7)。

〔表 2〕

杂酚油对由于 ST 引起的鸟苷酸环化酶活化的影响

杂酚油浓度 ($\mu\text{g/ml}$)	鸟苷酸环化酶活性 (amol/min/细胞)
0	1.6 ± 0.2
1	1.4 ± 0.3
10	1.8 ± 0.1
100	1.6 ± 0.2



应予说明，本发明的肠液量调整剂，可以按一般的各种不同的医药制剂形式使用。以下示出它的各种制剂例，但本发明不受这些制剂例的限制。

制剂例 1〔丸剂〕

成分	量 (mg)
杂酚油	50
甘草	25
甘油	10
水	50

将上述处方中的各种成分练合，用切丸机将这些丸剂的块状物切成小块，然后用成丸机成丸，制成一种每丸含有杂酚油 50mg 的丸剂。

制剂例 2〔胶囊剂〕

成分	量 (mg)
杂酚油	100
淀粉	250

将杂酚油与淀粉混合，制成混合粉末，将其填充入硬胶囊中，制成一种每一胶囊中含有杂酚油 100mg 的硬胶囊剂。

制剂例 3〔胶囊剂〕

成分	量 (mg)
杂酚油	100
橄榄油	200

将杂酚油溶解于橄榄油中获得溶液，将此溶液溶装入一种软胶囊中，从而制得一种每一胶囊中含有杂酚油 100mg 的胶囊剂。

制剂例 4〔片剂〕

成分	量 (mg)
杂酚油	150
乳糖	250
甲基纤维素	3
硬脂酸镁	2
羧甲基纤维素	10

将上述处方中除了硬脂酸镁以外的各种成分混合，将此混合物与水混炼并制成颗粒，待这些颗粒干燥后，再将其与硬脂酸镁混合并压缩成型，或者，将上述处方的各种成分一起混合，直接压缩成型，制成一种每片 415mg 的片剂。

制剂例 5〔注射剂〕

成分	量 (mg)
杂酚油	50
注射用蒸馏水	2

将杂酚油 50mg 溶解于注射用蒸馏水中，然后进行封装和灭菌，从而制成注射剂。

制剂例 6〔丸剂〕

成分	量 (mg)
愈疮木酚	50
甘草	25
甘油	10
水	50

将上述处方中的各种成分综合，用切丸机将这些丸剂的块状物切成小块，然后用成丸机成丸，制成一种每丸含有愈疮木酚 50mg 的丸剂。

制剂例 7〔胶囊剂〕

成分	量 (mg)
愈疮木酚	50
甲酚	50
橄榄油	100

按照上述的比例将愈疮木酚和甲酚溶解于橄榄油中，将其制成溶液，将该溶液灌装入一种软胶囊中，从而制得一种每 1 胶囊含有愈疮木酚 50mg 和甲酚 50mg 的软胶囊剂。

制剂例 8〔片剂〕

成分	量 (mg)
甲氧甲酚	150
乳糖	250



甲基纤维素	3
硬脂酸镁	2
羧甲基纤维素	10

将上述处方中除了硬脂酸镁以外的各种成分混合，将此混合物与水混炼并制成颗粒，待这些颗粒干燥后，再将其与硬脂酸镁混合并压缩成型，或者，将上述处方的各种成分一起混合，直接压缩成型，制成一种每片 415mg 的片剂。

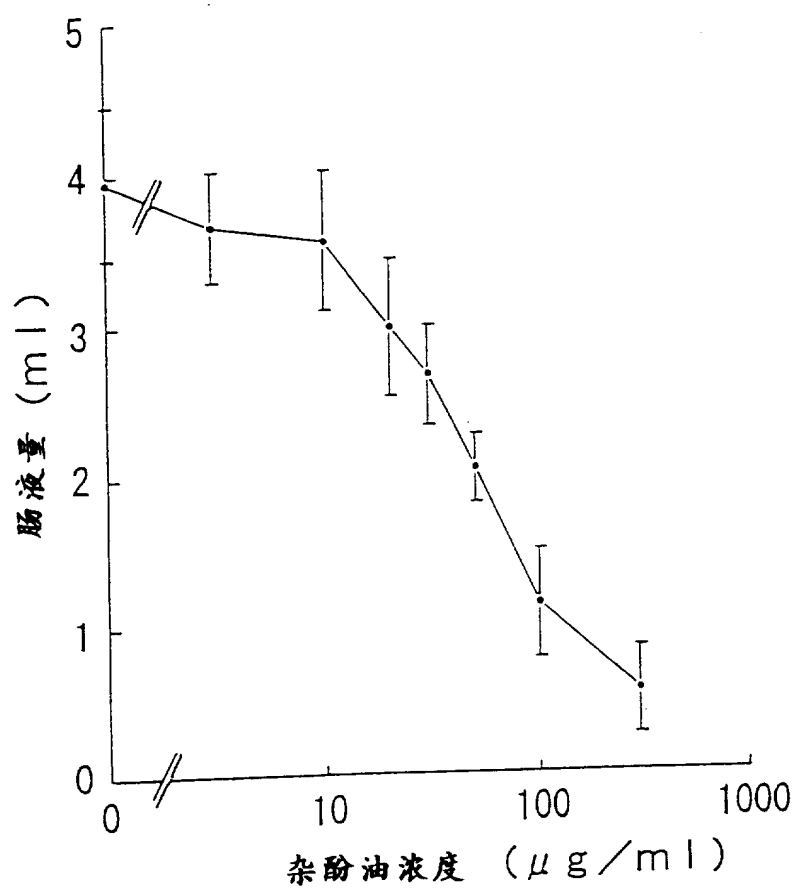


图1 · 杂酚油的肠液吸收促进作用

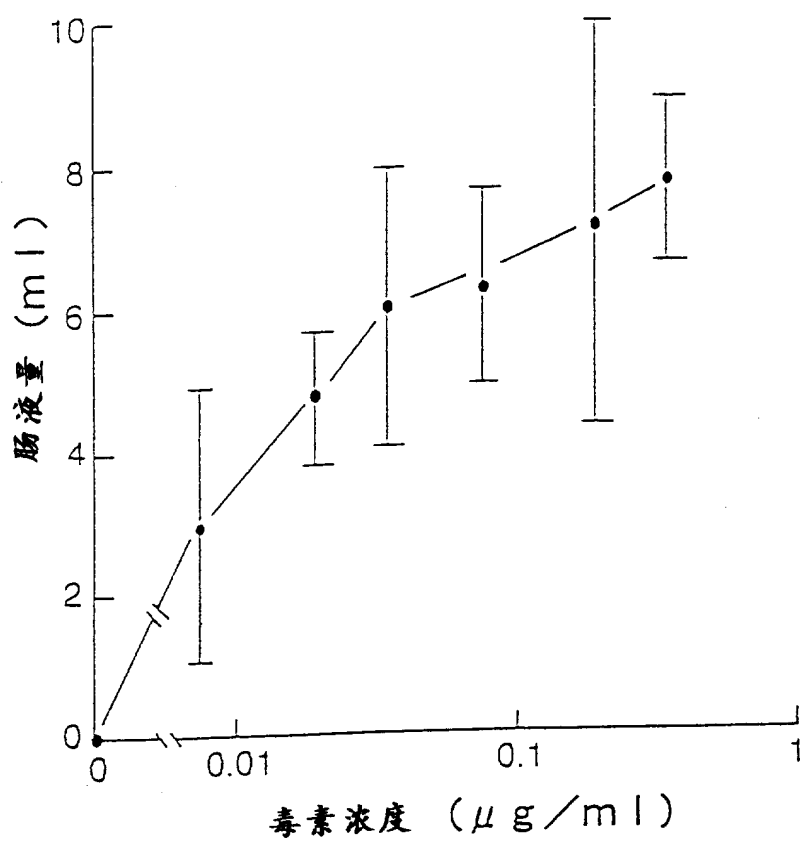


图 2 · LT 的肠液分泌促进作用

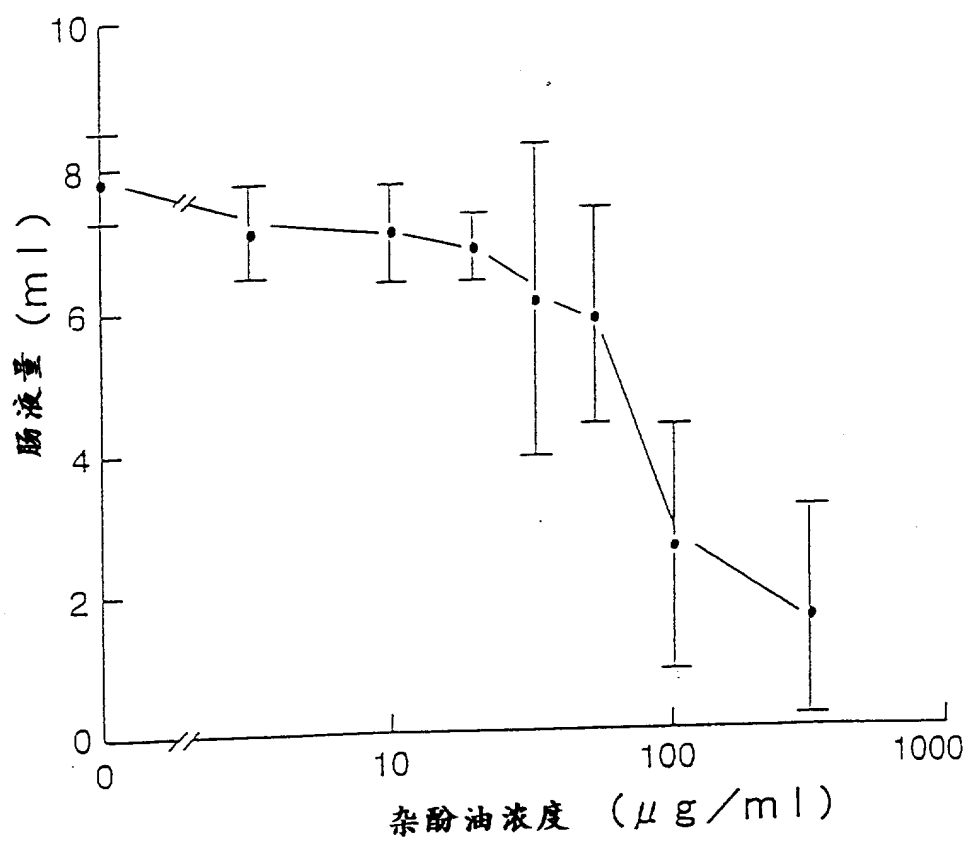


图3 · 杂酚油对 LT 的肠液分泌作用的影响

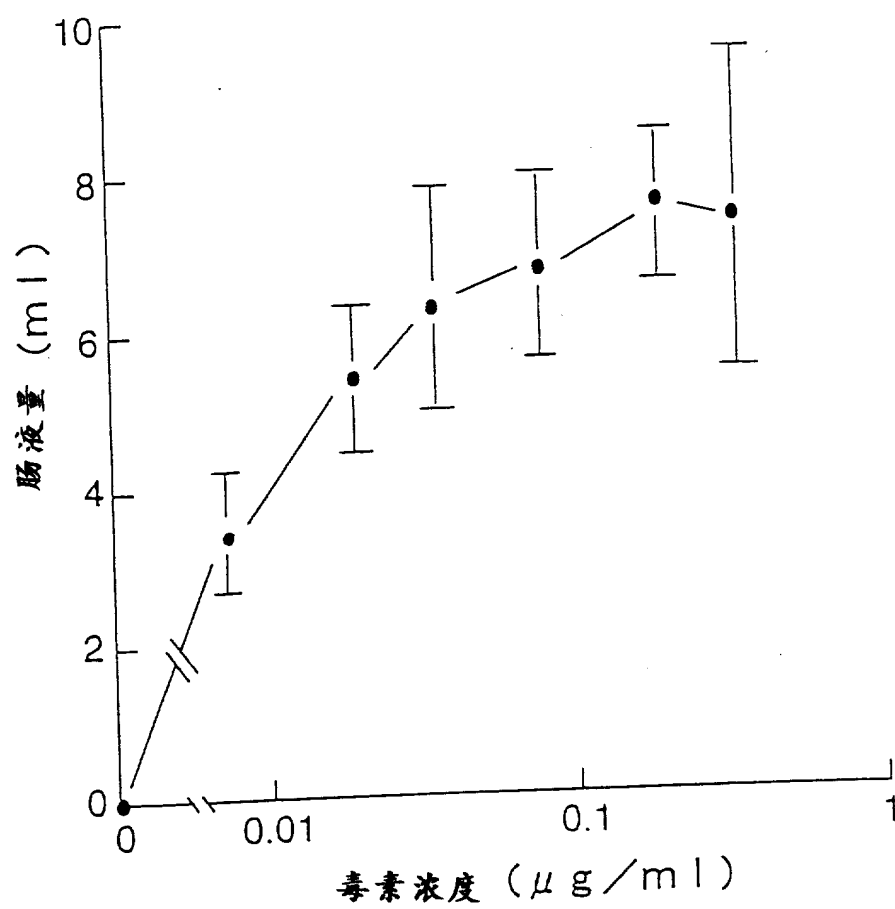


图 4 · ST 的肠液分泌促进作用

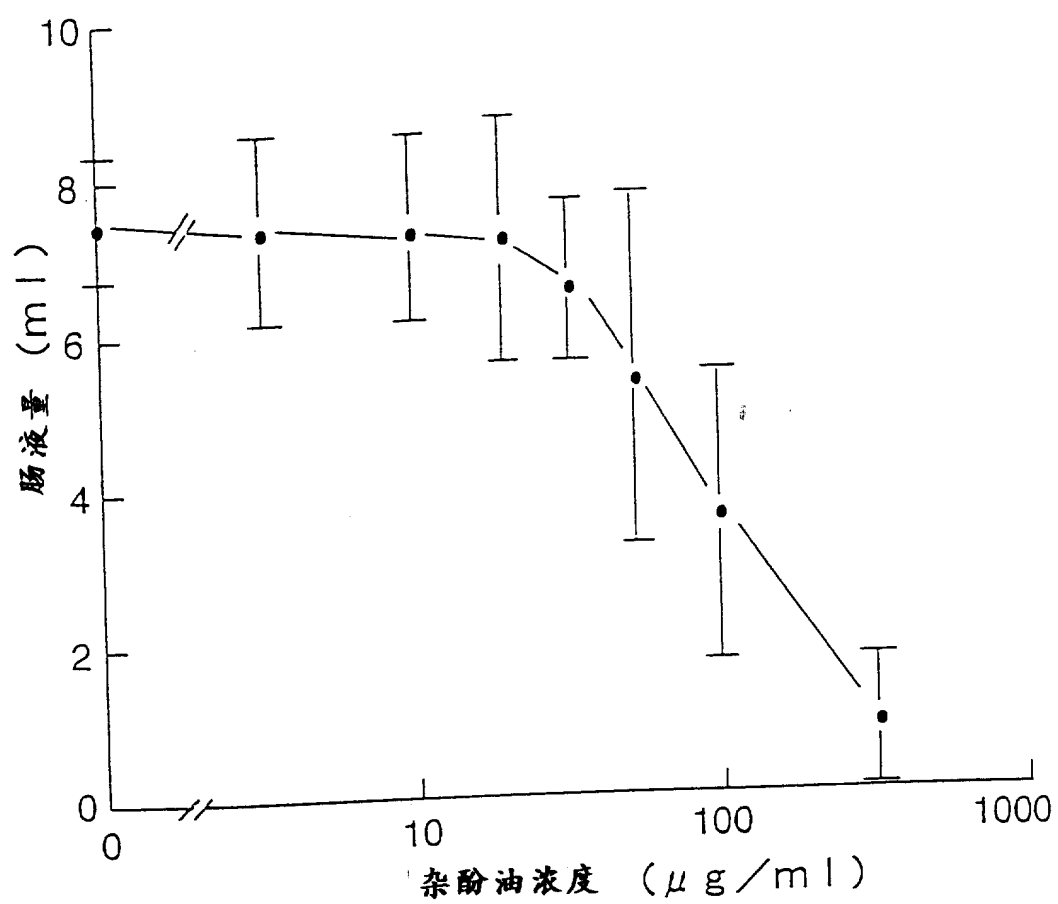


图 5 · 杂酚油对 ST 的肠液分泌作用的影响

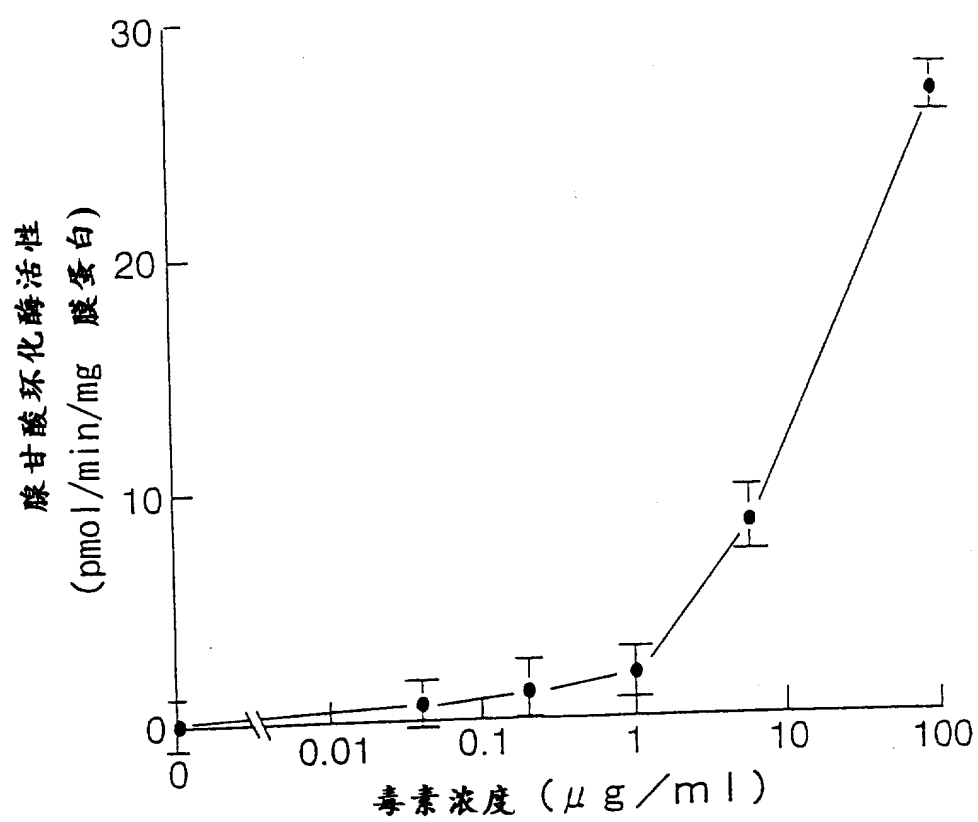


图 6 · LT 的腺苷酸环化酶的活化作用

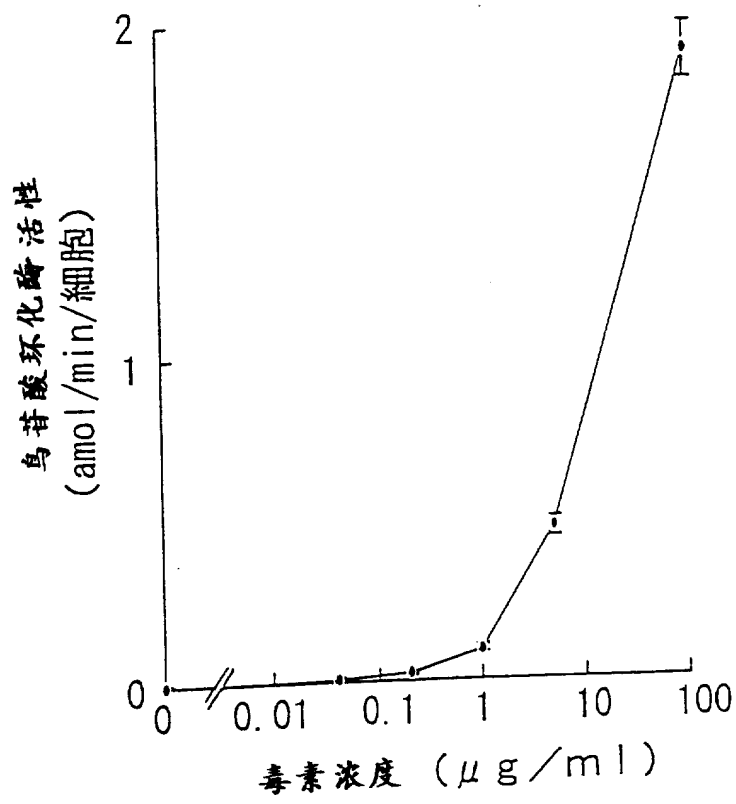


图 7 · ST 的鸟苷酸环化酶的活化作用