

松香酸及其衍生物的生物活性研究进展

钱珊, 高成, 马兴梅, 黄文泽, 袁欣

(西华大学食品与生物工程学院, 四川 成都 610039)

摘要: 三环二萜类松香酸是松香的主要成分, 在工业上具有广泛的应用。近年来的研究表明, 松香酸及其衍生物具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌等生物活性。本文综述了松香酸及其衍生物的生物活性、构效关系和结构修饰研究进展, 以为松香酸药用开发提供新思路。

关键词: 松香酸; 三环二萜; 生物活性; 构效关系; 结构修饰

中图分类号: R931.6;O636.1;TQ645.94 文献标志码: A 文章编号: 1673-159X(2020)06-0108-07
doi:10.12198/j.issn.1673-159X.3358

Advances in the Biological Activities of Rosin Acid and Its Derivatives

QIAN Shan, GAO Cheng, MA Xingmei, HUANG WENZE, YUAN Xin

(School of Food and Bioengineering, Xihua University, Chengdu 610039 China)

Abstract: Tricyclic diterpenoid abietic acid is a major component of abietic and has a wide range of applications in industry. Recent studies have shown that rosin acid and its derivatives have antitumor, antiviral and antibacterial biological activities. In this paper, the research progress of the biological activity, structure-activity relationship and structure modification of rosin acid and its derivatives are reviewed in order to provide new ideas for the development of rosin acid as a medicine.

Keywords: abietic acid; tricyclic diterpenoids; biological activity; structure-activity relationship; structural modification

萜类天然产物具有新颖且多样性的分子结构与广泛的生物活性^[1-2], 是药物研究开发的重要结构来源, 例如: 长春花生物碱、紫杉醇、喜树碱等都是临床一线的化疗药物^[3-4]。松香是一种非常重要的天然资源, 被誉为“长在树上的石油”。它由多种三环二萜树脂酸组成: 纵酸型树脂酸、海松酸型树脂酸、劳丹型树脂酸等^[5], 其主要成分是三环二

萜类天然产物松香酸(abietic acid 缩写 AA)。松香酸等三环二萜类化合物在具有新颖多样结构的同时, 又具有相对较小的分子量, 有可能具有更好的生物利用度。虽然目前对松香酸在内的各种松香活性成分的研究主要仍集中在工业领域, 但其具有的广泛生物活性已经被证实, 包括抗肿瘤、抗菌、抗病毒等^[6-10]。因此本文综述了松香酸及其

收稿日期: 2019-12-23

基金项目: 四川省科技创新苗子工程(2018082); 成都市科技局技术创新项目(2018-YFYF-00195-SN); 西华学者支持计划; 研究生创新基金和“西华杯”大学生创新创业训练计划。

第一作者: 钱珊(1982—), 女, 教授, 博士, 硕士生导师, 主要研究方向为新型靶向小分子药物。

ORCID: 0000-0002-9550-6885 E-mail: qians33@163.com

引用格式: 钱珊, 高成, 马兴梅, 等. 松香酸及其衍生物的生物活性研究进展[J]. 西华大学学报(自然科学版), 2020, 39(6): 108-114.

QIAN Shan, GAO Cheng, MA Xingmei, et al. Advances in the Biological Activities of Rosin Acid and Its Derivatives[J]. Journal of Xihua University(Natural Science Edition), 2020, 39(6): 108-114.

衍生物的结构与生物活性的研究进展,为进一步研究松香酸提供帮助,以期为三环二萜类天然活性物质的药用研究提供方向。

1 松香酸及其衍生物在抗肿瘤方面的研究进展

松香酸(**1**)可作为治疗抗癌药物的辅助试剂,如乳腺癌、子宫癌、肝癌等癌症^[11]。松香酸(**1**)和脱氢松香酸(DHA **2**)在上皮癌(A431)和肺肿瘤(A549)系中显示出中等细胞毒性^[12],最近研究发现松香酸(**1**)能抑制 B16F10 黑色素瘤细胞在小鼠肺部的迁移潜力,提高与紫杉醇联合用药的疗效^[13]。在松香酸 C18 羧基位置进行结构修饰,通过酯化、还原得到甲酯(**3a**)、甲基醛(**3b**)、伯醇(**3c**)等衍生物,评估其细胞毒性发现,甲酯活性>醛>羧酸>醇,有趣的是母体共轭双键的异构化会导致丧失抗肿瘤活性^[14]。类似的将脱氢松香酸 C18 位置进行改造,得到化合物(**4a—4c**),其中脱氢松香醇(**4c**)显示出比其他化合物高的抗 HeLa、Jurkat 细胞活性,而松香酸甲酯衍生物的抗 HeLa 细胞活性是衍生松香酸物中最高的。这就形成了鲜明对比,可能两母体的抗癌机制并不一致。另外,7 位引入含氧基团会导致活性降低,脱氢松香酚乙酯具有更高的选择性^[15]。与氨基酸缩合的松香酸衍生物(**5**)对人白血病(HL-60)细胞的 IC₅₀ 为 3.6~37.3 μmol/L,对肺(A549)、乳腺(SK-BR-3)、胃

(AZ-521)癌细胞具有中等细胞毒性,氨基酸的引入增加了母体松香酸的细胞毒性。其中与芳香族氨基酸(Phe、Tyr)缩合的松香酸能产生与顺铂相等的细胞毒性效力^[16]。先与松香酸成酰胺后还原得到的仲胺化合物(**6a—6c**)针对黑色素瘤细胞的 IC₅₀ 能达到 3 μmol/L 以下,其中化合物通过氢键与靶点结合,氨基活性氢是活性必需的^[17]。松香酸和脱氢松香酸 C18 进行简单的衍生就有一定的抗癌活性,相信引入更多的活性基团可能会有更好的抗癌活性。抗肿瘤活性化合物如图 1 所示。

有学者^[18]合成了脱氢松香酸(**2**)的第一个手性三核铁配合物,并将脱氢松香酸与之进行细胞毒性实验对比,发现 Fe(III) 中心的参与能促进 DNA 结合能力,并降低细胞毒性。该实验结果表明,脱氢松香酸的抗癌作用可能涉及多个靶点。近期研究^[19]发现,在脱氢松香酸 C18 引入指示侧链的新型松香酸衍生物具有一定的生物活性,通过硫脲键链接奎尼丁和脱氢松香酸(**7**)具有一定的抗癌活性,并降低脱氢松香酸对正常细胞的毒性,并且在 C18 引入不同的官能团会产生不同的抗癌活性。Özsen 等^[20]使用 28 种不同微生物菌株进行了枞酸的生物转化,得到 4 种具有良好活性的化合物(**1, 8—10**),其中松香酸能有效、有选择性地抑制人肺癌细胞 A549。化合物 **9** 能抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖,起凋亡作用,并能抑制 A549 细胞 DNA 的合成。上述研究仅仅引入了羟基,若还能衍生出其他基

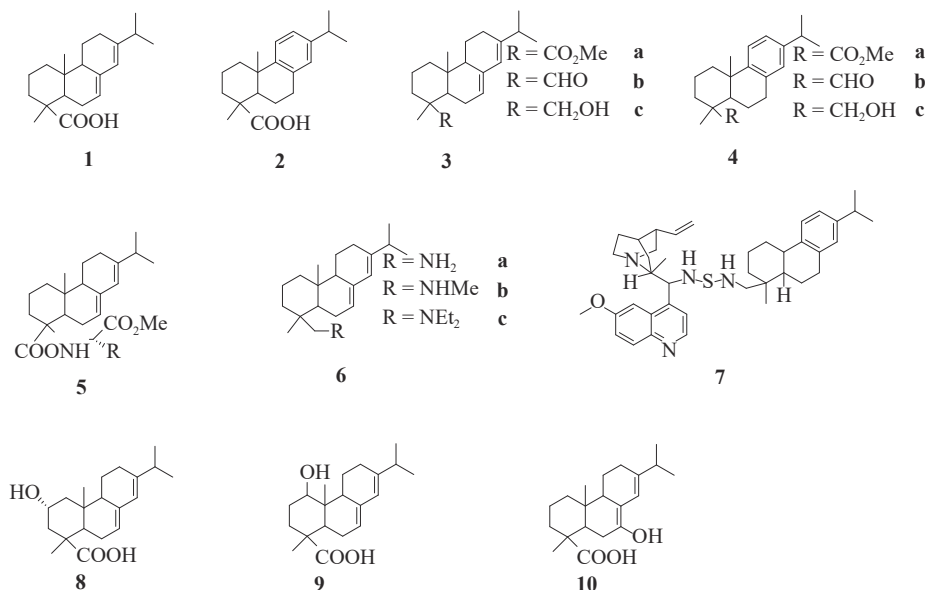


图 1 抗肿瘤活性化合物

团,对于其生物活性的提高和机制的研究将具有重要作用。采用孪药或拼合等经典药物化学手段,也是一种很好的研究方向。

2 松香酸及其衍生物在抗病毒、抗真菌方面的研究进展

以脱氢松香酸为前体^[21],衍生合成的苯并咪唑(11)、喹啉(12)和吡啶(13)等杂环化合物(见图2)对巨细胞病毒(CMV)、疱疹病毒(RSV、VZV)和DNA、RNA病毒均有活性。以脱氢松香酸衍生合成脱氢松香基氰基吡啶类化合物(14),用MTT比色法测试表明,这些化合物(见图2)具有对人体单纯疱疹病毒(HSV-1)的体外抗病毒活性^[22]。这些结构的进一步官能化、调节取代基,能开发出新型抗病毒药物。以松香酸为前体^[23],合成了15-羟基去氢松香酸衍生物(15—20),这些化合物(见图2)有抑制 Epstein-Barr 的早期抗原病毒活性,化合物18a有相对较强的抗真菌活性。WANG等^[24]合成

了24种松香基衍生物,并确定了抗真菌活性与N原子数和芳香键数等成正相关的定量构效关系。通过计算分析进一步设计合成了化合物21,其活性远高于其合成的24种化合物,符合模型预测结果。廖圣良等^[25]在脱氢松香酸中引入噻唑酰胺结构(22—23),发现:其对花生褐斑菌、苹果轮纹病菌等5种病菌均有抑制活性;中间体22和化合物23a在50 μg/mL质量浓度下对苹果轮纹病菌的抑制率分别为92.4%和90.0%;其可作为农药进一步研究。上述引入杂环和构建其他环系的方法能产生很好的抗真菌和抗病毒活性,若还能引入更多的杂环,可能会找到具有更好活性的药物。

3 松香酸及其衍生物在抗菌方面的研究进展

松香烷型二萜因其广泛的抗菌活性而受到关注,包括抗MASR、VRE活性、抗革兰氏菌等等活性。有学者^[26]从非洲南部植物 *Plectranthus*

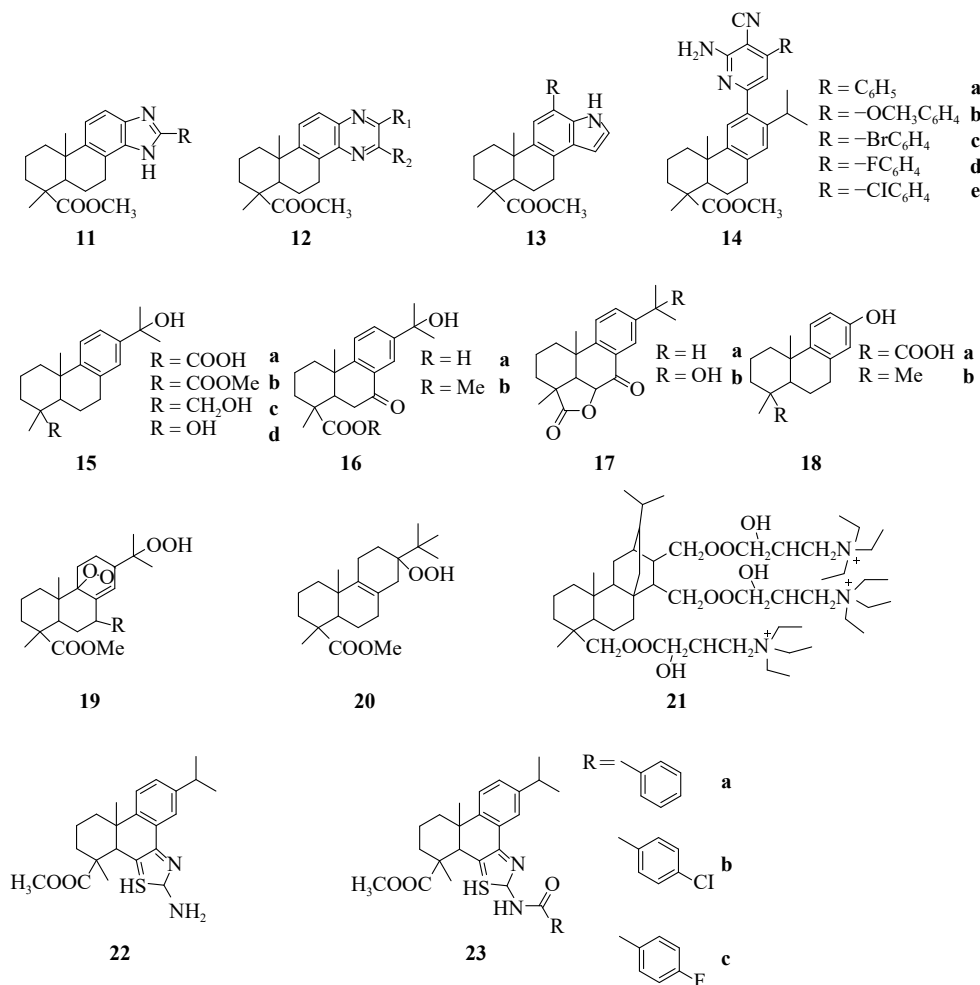


图2 抗病毒、抗真菌活性化合物

madagascariensis 中用甲醇提取出了 4 种主要成分,并首次分离得到 2 种松香烷型二萜(24—25)。这些二萜化合物(见图 3)对 α -葡萄糖苷酶具有抑制作用,IC₅₀ 为 33~275 $\mu\text{mol/L}$,并显示出有效的抗金黄色葡萄球菌和粪肠球菌活性。Saruul 等^[27]测定了分离得到的二萜化合物(26—28)的抗菌活性,发现:松香烷型二萜类化合物能抑制 4 种革兰氏阳性菌;化合物 25 对 MASR 具有更强的抑制作用;醌的结构是革兰氏阳性菌的抑制活性的结构关键。近期有研究者^[28]从药用植物 *Isodon rubescens* 中分离出 3 种含有独特 γ -内酯的松香烷型化合物(29—31)。在评估其抗变形链球菌活

性中发现,化合物 31 在 25 $\mu\text{g/mL}$ 时能够抑制生物膜形成,而其 MIC 高达 0.5 mg/mL 。这说明其抗生物膜形成机制不同于抑制细胞生长的机制,这或许能成为开发新型抗菌药的途径。Chen 等^[29]从 *Salvia prionitis* 中分离出几种新型的松香酸二萜化合物(30—35),均对革兰氏阳性菌有抑制作用。化合物 34 对拓扑异构酶有抑制作用,化合物 35 有细胞霉素类作用。对松香酸母体引入各类不同数量的含氧基团能产生很好的抗菌活性,但抗菌活性不太广泛。若能找到更加广谱或活性更好的化合物,对于植物源抗菌药的研究会是个很好的补充。

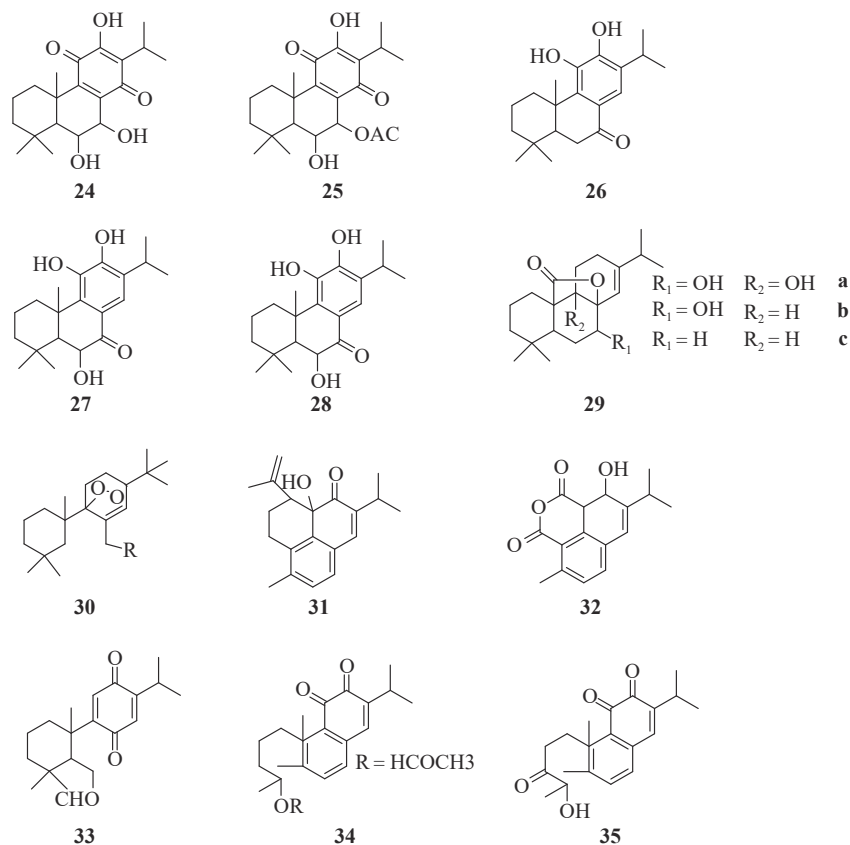


图 3 抗菌活性化合物

4 松香酸及其衍生物在其他生物活性方面的研究进展

云杉一直是一种重要的药物来源,可是其富含松香酸、脱氢松香酸等萜烯和甾醇的树皮一直被废弃。研究者^[30]用己烷提取云杉树皮中主要成分松香酸和脱氢松香酸,显示出强力的抗氧化作用,以及抗高胆固醇血症、黏膜血管保护和抗肿瘤活性。

糖尿病已成为世界第三大慢性疾病,在此背景下开发植物源性的治疗糖尿病药物受到人们的广泛关注。目前的主要策略是抑制 α -葡萄糖苷酶的活性。Bajpai 等^[31]研究发现,化合物 21 可以持续抑制 α -葡萄糖苷酶活性,减少膳食后血糖水平,并具有一定的酪氨酸酶抑制活性。过氧化物酶体增殖激活受体(PPARs)控制着许多细胞内的代谢过程,PPARs 受体激动剂能改善糖尿病、心血管疾病等

代谢紊乱;植物源性的萜类 PPARs 受体激动剂如:松香酸、脱氢松香酸等广泛存在于蔬菜和水果中,有助于降低代谢风险综合征^[32]。近期有研究者^[33]研究了松香酸、脱氢松香酸和角鲨烯对葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)和糖原合成酶(GS)活性的影响以及对 P-活化蛋白激酶(AMPK)、Akt 和糖原合成酶激酶的磷酸化作用,结果表明脱氢松香酸有突出的抗糖尿病活性,它通过抑制 G6Pase(减少葡萄糖的产生)和刺激 GS 的活性(增加葡萄糖储存)双重作用降血糖。松香酸及其衍生物能抑制各种代谢疾病相关激酶,若能开发出相应的植物源性药物更能被人们接受并能增加废弃植物的利用度,减少环境污染。其他活性化合物如图 4 所示。

Li 等^[34]从鼠尾草地上部分提取了一系列 4,5 开环松香重排二萜化合物(33—35),测定了其对 RAW 264.7 细胞中脂多糖诱导产生 NO 机制的抑制作用,其中具有咪唑环的化合物 34 和 35 的 IC₅₀ 为 14.56 和 15.11 μmol/L。由疟原虫引发的疟疾虽然有青蒿素等一线药物进行治疗,但是开发新型药物也是不可忽视的。Sadashiva 等^[35]合成了一系列脱氢枞胺

及其酰基化合物(36—40),其对疟原虫的 IC₅₀ 为 0.36~2.6 μmol/L。有趣的是, N-脱氢枞基苯甲酰胺(37)显示出有效的抗疟活性(IC₅₀=0.36 μmol/L)和对哺乳动物忽略不计的细胞毒性(IC₅₀>100 μmol/L),可考虑作为新型抗疟疾药物。莫启进等^[36-37]以脱氢松香酸为前体,合成一系列 1,3,4-噻二唑衍生物(41—43),其中硫脲衍生物表现出对棉铃虫、玉米螟等有杀虫活性,化合物 41a、41c 对棉铃虫有一定的杀虫活性并且防治效率都不低于 80%,化合物 41b、41d、41e 对玉米螟具有杀虫活性并且防治效率不低于 60%。其中取代酰胺基衍生物大部分只具有一定的杀菌活性,反而中间体 42 在质量浓度为 50 mg/L 时对番茄早疫病菌抑制率达到 88.9%,并对其他病菌也具有抑制活性。在之前的研究^[38]中,该课题组合成了 1,3,4-二噻唑系列衍生物(44a—44h)。上述研究发现,松香酸及其衍生物还有很好的杀虫、杀菌、除杂草活性。但影响人类身体健康、正常生活秩序的害虫还有很多,因此需要继续对其衍生物进行研究,以期能开发出更多的治疗药物或杀虫农药。

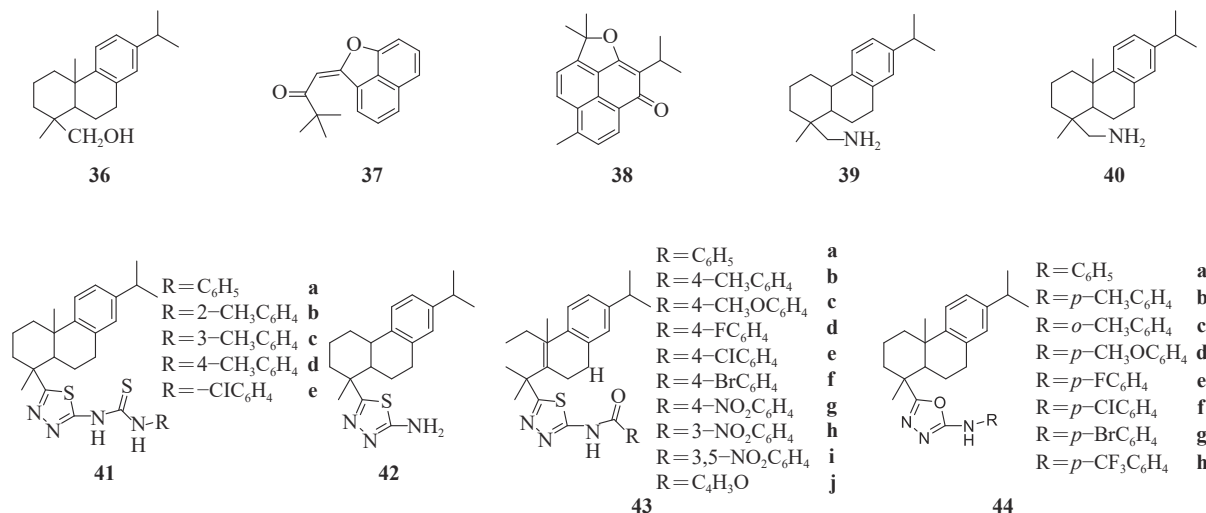


图 4 其他活性化合物

5 结论与展望

本文综述了近年来各个文献报道的关于松香酸及其衍生物的生物活性研究进展。松香酸和脱氢松香酸具有抗肿瘤活性、抗氧化、抗糖尿病等活性,主要对羧基 C18 位置结构进行修饰,能增强抗癌活性和靶点的选择性,产生不同的抗癌活性和其他抗真菌、抗病毒活性、抗疟疾活性等。对 B 环、

C 环的结构修饰(例如:引入含氧基团羟基或改造为醌等结构)会增强其抗真菌、抗病毒、抗菌活性,虽然具体机制尚不明确,但是各类活性显而易见且结构修饰成果显著。依照一定的构效关系,加强对 B 环、C 环和异丙基的结构修饰研究,采取合适的制剂策略提高成药性和生物利用度,相信未来能研发出具有良好活性且低毒低副作用的松香类三环二萜新药。

参 考 文 献

- [1] CHRISTIANSON D W. Structural and chemical biology of terpenoid cyclases[J]. *Chemical Reviews*, 2017, 117(17): 11570 – 11648.
- [2] THOLL D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants[J]. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 2015, 148: 63.
- [3] OUYANG L, LUO Y, TIAN M, et al. Plant natural products: from traditional compounds to new emerging drugs in cancer therapy[J]. *Cell Proliferation*, 2014, 47(6): 506 – 515.
- [4] BASMADJIAN C, ZHAO Q, BENTOUHAMI E, et al. Cancer wars: natural products strike back[J]. *Frontiers in Chemistry*, 2014, 2: 20.
- [5] SODHI R N S, MIMS C A, Goacher R E, et al. Differentiating diterpene resin acids using ToF - SIMS and principal component analysis: new tools for assessing the geochemistry of amber[J]. *Surface and Interface Analysis*, 2014, 46(6): 365 – 371.
- [6] 胡菊芳, 申越, 韩春蕊. 枞酸型松香树脂酸衍生物及其应用研究进展[J]. *现代化工*, 2009(S2): 17 – 21.
- [7] 陈泳, 林中祥. 树脂酸及其衍生物的生物活性[J]. *天然产物研究与开发*, 2009(4): 712 – 718.
- [8] 饶小平, 宋湛谦, 贾卫红, 等. 松香树脂酸及其衍生物的生物活性研究进展[J]. *化学通报*, 2008, 71(10): 723 – 730.
- [9] 罗云龙, 沈明贵, 王丹, 等. 脱氢枞酸及其衍生物生物活性的研究进展[J]. *化学通报*, 2018, 81(2): 122 – 128.
- [10] 崔艳杰, 饶小平, 高士斌, 等. 去氢枞酸衍生物生物活性研究新进展[J]. *林产化学与工业*, 2012, 32(6): 99 – 106.
- [11] LIN C H, CHUANG H S. Use of abietic acid and derivatives thereof for inhibiting cancer: US, 015248[P]. 2006-3-21.
- [12] YANG N Y, LIU L, TAO W W, et al. Diterpenoids from *Pinus massoniana* resin and their cytotoxicity against A431 and A549 cells[J]. *Phytochemistry*, 2010, 71(13): 1528 – 1533.
- [13] HSIEH Y S, YANG S F, HSIEH Y H, et al. The inhibitory effect of abietic acid on melanoma cancer metastasis and invasiveness in vitro and in vivo[J]. *The American Journal of Chinese Medicine*, 2015, 43(8): 1697 – 1714.
- [14] GONZALEZ M A, CORREA-ROYERO J, AGUDELO L, et al. Synthesis and biological evaluation of abietic acid derivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, 44(6): 2468 – 2472.
- [15] GONZALEZ M A, PEREZ-GUAITA D, CORREA-ROYERO J, et al. Synthesis and biological evaluation of dehydroabietic acid derivatives[J]. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2010, 45(2): 811 – 816.
- [16] UKIYA M, KAWAGUCHI T, ISHII K, et al. Cytotoxic activities of amino acid-conjugate derivatives of abietane-type diterpenoids against human cancer cell lines[J]. *Chemistry & Biodiversity*, 2013, 10(7): 1260 – 1268.
- [17] GOWDA R, INAMDAR G S, KUZU O, et al. Identifying the structure-activity relationship of leelamine necessary for inhibiting intracellular cholesterol transport[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 28260.
- [18] FEI B L, XU W S, GAO W L, et al. DNA binding and cytotoxicity activity of a chiral iron (III) triangle complex based on a natural rosin product[J]. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 2015, 142: 77 – 85.
- [19] XING Y, ZHANG W, SONG J, et al. Anticancer effects of a novel class rosin-derivatives with different mechanisms[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2013, 23(13): 3868 – 3872.
- [20] ÖZŞEN Ö, KIRAN İ, DAĞ İ, et al. Biotransformation of abietic acid by fungi and biological evaluation of its metabolites[J]. *Process Biochemistry*, 2017, 52: 130 – 140.
- [21] FONSECA T, GIGANTE B, MARQUES M M, et al. Synthesis and antiviral evaluation of benzimidazoles, quinoxalines and indoles from dehydroabietic acid[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2004, 12(1): 103 – 112.
- [22] 陈乃源, 段文贵, 林桂汕, 等. 去氢枞酸基 B 环并噻唑-酰胺化合物的合成及抑菌活性[J]. *精细化工*, 2016, 33(7): 811 – 819.
- [23] ALVAREZ-MANZANEDA E J, CHAHBOUN R, GUARDIA J J, et al. New route to 15-hydroxydehydroabietic acid derivatives: application to the first synthesis of some bioactive abietane and nor-abietane type terpenoids[J]. *Tetrahedron Letters*, 2006, 47(15): 2577 – 2580.
- [24] WANG H, NGUYEN T T H, LI S, et al. Quantitative structure-activity relationship of antifungal activity of rosin derivatives[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(2): 347 – 354.

[25] 廖圣良, 沈明贵, 宋杰, 等. 新型含取代吡啶环的脱氢枞酸衍生物的合成和抗病毒活性研究[J]. 现代化工, 2016(8): 120 – 124.

[26] KUBÍNOVA R, POŘÍZKOVÁ R, NAVRÁTILOVÁ A, et al. Antimicrobial and enzyme inhibitory activities of the constituents of *Plectranthus madagascariensis* (Pers.) Benth[J]. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 2014, 29(5): 749 – 752.

[27] SARUUL E, MURATA T, SELENGE E, et al. An antibacterial ortho-quinone diterpenoid and its derivatives from *Caryopteris mongolica*[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2015, 25(12): 2555 – 2558.

[28] ZOU J, PAN L, LI Q, et al. Rubesanolides C–E: abietane diterpenoids isolated from *Isodon rubescens* and evaluation of their anti-biofilm activity[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2012, 10(26): 5039 – 5044.

[29] CHEN X, DING J, YE Y M, et al. Bioactive abietane and seco-abietane diterpenoids from *Salvia prionitis*[J]. *Journal of Natural Products*, 2002, 65(7): 1016 – 1020.

[30] KREPS F, BURČOVÁ Z, JABLONSKÝ M, et al. Bioresource of antioxidant and potential medicinal compounds from waste biomass of spruce[J]. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2017, 5(9): 8161 – 8170.

[31] BAJPAI V K, KANG S C. Tyrosinase and α -glucosidase Inhibitory effects of an abietane type diterpenoid taxodone from *metasequoia glyptostroboides*[J]. *National Academy Science Letters*, 2015, 38(5): 399 – 402.

[32] GOTO T, TAKAHASHI N, HIRAI S, et al. Various terpenoids derived from herbal and dietary plants function as PPAR modulators and regulate carbohydrate and lipid metabolism[J]. *PPAR Research*, 2010, 2010: 1 – 9.

[33] NACHAR A, SALEEM A, ARNASON J T, et al. Regulation of liver cell glucose homeostasis by dehydroabietic acid, abietic acid and squalene isolated from balsam fir (*Abies balsamea* (L.) Mill.) a plant of the eastern James bay

Cree traditional pharmacopeia[J]. *Phytochemistry*, 2015, 117: 373 – 379.

[34] LI L, ZHOU M, XUE G, et al. Bioactive seco-abietane rearranged diterpenoids from the aerial parts of *Salvia prionitis*[J]. *Bioorganic Chemistry*, 2018, 81: 454 – 460.

[35] SADASHIVA M P, GOWDA R, WU X, et al. A non-cytotoxic N-dehydroabietylamine derivative with potent antimalarial activity[J]. *Experimental Parasitology*, 2015, 155: 68 – 73.

[36] 莫启进, 刘陆智, 段文贵, 等. N-(5-去氢枞基-1,3,4-噁二唑-2-基)-N'-取代基硫脲衍生物的合成及杀虫活性的研究(英文)[J]. 林产化学与工业, 2015, 35(2): 8 – 16.

[37] 莫启进, 段文贵, 马献力, 等. 2-取代酰氨基-5-去氢枞基-1,3,4-噁二唑衍生物的合成及杀菌活性[J]. 化学通报, 2012, 75(2): 160 – 165.

[38] 莫启进, 段文贵, 李行任, 等. 2-取代氨基-5-去氢枞基-1,3,4-噁二唑衍生物的合成及除草活性[J]. 有机化学, 2011, 31(7): 1114 – 1121.

作者介绍



钱珊(1982—), 教授, 博士, 硕士生导师。主要从事基于靶点的活性候选分子发现、结构优化与活性机制研究, 并结合有机合成方法学研究、药物设计、化学生物学等技术在药物研发中的应用, 进而开展创新小分子药物的研发。迄今为止, 作为项目负责人主持国家自然科学基金面上和青年项目共2项、国家教育部“春晖计划”2项、省科技厅科研项目1项、成都市科技局科研项目1项、省教育厅科研项目2项以及企业合作研发项目多项, 参与国家级和省部级课题10余项。发表SCI论文30余篇(总引用次数>200次), 其中作为第一作者或通信作者发表SCI论文10余篇, 包括JCR二区以上6篇。以第一申请人申请发明专利10余项, 其中PCT国际专利1项, 国内授权4项。

(编校: 叶超)