

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.13.012

## 两种布洛芬共晶与牛血清白蛋白作用机制研究\*

范莹<sup>1</sup>, 张帅华<sup>2</sup>, 杨钊<sup>3△</sup>

(1. 中国人民解放军海军青岛特勤疗养中心, 山东 青岛 266071; 2. 山东大学药学院, 山东 济南 250012;  
3. 山东省青岛市食品药品检验研究院, 山东 青岛 266071)

**摘要:**目的 探讨布洛芬-异烟酰胺(ibu-INA)和布洛芬-2-吡啶甲酰胺(ibu-2PA)2种布洛芬共晶与牛血清白蛋白(BSA)的相互作用机制。方法 采用荧光光谱法和紫外吸收光谱法研究不同温度(32℃和40℃)下ibu-INA和ibu-2PA与BSA的猝灭作用,并阐明其作用机制。结果 ibu-INA和ibu-2PA均能有效猝灭BSA产生的内源性荧光,猝灭机制属静态猝灭。32℃时,布洛芬与BSA的结合常数为1 545 L/mol,ibu-INA和ibu-2PA与BSA的结合常数分别为2 074 L/mol和1 303 L/mol。ibu-INA和ibu-2PA与BSA的主要作用力类型为氢键和范德华力。根据Förster理论,测得ibu-INA和ibu-2PA与BSA的相互作用距离分别为1.22 nm和1.31 nm,可判断发生了非辐射能量转移。结论 布洛芬形成共晶后不会影响布洛芬与血浆蛋白的结合。

**关键词:**布洛芬;布洛芬-异烟酰胺;布洛芬-2-吡啶甲酰胺;牛血清白蛋白;荧光光谱法;紫外吸收光谱法;作用机制

中图分类号:R965;R971<sup>+.1</sup> 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)13-0053-05

### Mechanism of Interaction Between Two Ibuprofen Co - Crystals and Bovine Serum Albumin

FAN Ying<sup>1</sup>, ZHANG Shuaihua<sup>2</sup>, YANG Zhao<sup>3</sup>

(1. Qingdao Special Servicemen Recuperation Center of PLA Navy, Qingdao, Shandong, China 266071; 2. School of Pharmacy, Shandong University, Jinan, Shandong, China 250012; 3. Food and Drug Inspection Institute of Qingdao, Qingdao, Shandong, China 266071)

**Abstract: Objective** To investigate the mechanism of interaction between two ibuprofen co - crystals [ibuprofen - isonicotinamide (ibu - INA) and ibuprofen - 2 - picolinamide (ibu - 2PA)] with bovine serum albumin (BSA). **Methods** The quenching effects of ibu - INA, ibu - 2PA with BSA at different temperatures (32 °C and 40 °C) were studied by the fluorescence spectroscopy and ultraviolet absorption spectroscopy, and the mechanism was elucidated. **Results** ibu - INA and ibu - 2PA could effectively quench the endogenous fluorescence induced by BSA, and the quenching mechanism was static quenching. At 32 °C, the binding constant of ibuprofen to BSA was 1 545 L / mol, and the binding constants of ibu - INA and ibu - 2PA to BSA were 2 074 L / mol and 1 303 L / mol, respectively. The main force types of ibu - INA, ibu - 2PA with BSA were hydrogen bond and van der Waals. According to the Förster theory, the interaction distances of ibu - INA and ibu - 2PA with BSA was 1.22 nm and 1.31 nm respectively, indicating that non - radiative energy transfer occurred. **Conclusion** The formation of ibuprofen co - crystals will not affect the binding between ibuprofen and plasma proteins.

**Key words:** ibuprofen; ibu - INA; ibu - 2PA; bovine serum albumin; fluorescence spectroscopy; ultraviolet absorption spectroscopy; mechanism

大多数药物通过静电作用、氢键及范德华力等非共价相互作用与血浆蛋白可逆地结合,随血液运送至机体各个部位,转化为游离态后发挥作用。白蛋白是血浆中重要的药物结合蛋白,丰度最高,相对分子质量较小<sup>[1-3]</sup>,不仅可影响药物在体内的转运、分布和代谢<sup>[4]</sup>,还能解毒,影响药效发挥<sup>[5]</sup>。因此,研究药物与蛋白质的相互作用,有助于阐明药物的体内过程及作用机制<sup>[6-7]</sup>。布洛芬是临床常用非甾体解热镇痛抗炎药,水溶性差,生物利用度不高。布洛芬-异烟酰胺(ibu-INA)和布洛芬-2-吡啶甲酰胺(ibu-2PA)共晶<sup>[8]</sup>可提高其水溶性,但2种共晶如何与蛋白质结合,是否会

影响布洛芬与血浆蛋白的相互作用,进而影响药效的发挥,尚无系统研究。本研究中采用荧光光谱法和紫外吸收光谱法探讨了2种布洛芬共晶与白蛋白的相互作用机制。由于牛血清白蛋白(BSA)与人血清白蛋白(HSA)具有相似的结构和相近的相对分子质量<sup>[9]</sup>,且价格低廉、易获得,故本研究中以BSA替代HSA<sup>[10]</sup>。现报道如下。

#### 1 仪器与试剂

##### 1.1 仪器

UV2600型紫外分光光度计(日本岛津公司); F-4500型荧光光谱仪(日本日立公司);DK-S24型数

\*基金项目:国家科技重大专项-重大新药创制课题[2017ZX09101001006]。

第一作者:范莹,女,博士,主任药师,研究方向为药物新制剂和新剂型,(电子信箱)fanry0701@163.com。

△通信作者:杨钊,男,博士,主任药师,研究方向为药物分析,(电子信箱)1046630600@qq.com。

显恒温水浴锅(上海柏欣仪器设备厂);微量移液枪(德国 Brand 公司);BT125D 型电子天平(德国 Sartorius 公司,精度为万分之一)。

## 1.2 试药

布洛芬原料药(山东新华制药股份有限公司);异烟酰胺对照品(批号为 FGE01AHFI),2-吡啶甲酰胺(批号为 LU90S100),纯度均为 99.8%,购于北京百灵威科技有限公司;BSA(相对分子质量为 68 000,蛋白质 ≥ 95%,北京索莱宝科技有限公司,批号为 929F052);甲醇、乙腈,均为色谱纯,购于德国默克公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 方法

#### 2.1.1 溶液制备

BSA 溶液:取 BSA 68 mg,精密称定,置 50 mL 容量瓶中,加入适量蒸馏水溶解并定容,精密量取上述溶液 12.5 mL,置 50 mL 容量瓶中,加蒸馏水定容,即得。

布洛芬、共晶溶液:分别取 10 mg 布洛芬、相当摩尔量的布洛芬共晶(IBU-INA 和 IBU-2PA),精密称定,分别溶于 10 mL 甲醇中,即得。

#### 2.1.2 光谱测定

精密量取 BSA 溶液 3 mL,共 7 份,以 5 μL 梯度从 0 开始分别加入布洛芬溶液(猝灭剂),试验温度下水浴恒温 30 min。于 285 nm 检测波长处,激发和发射狭缝宽度为 4 nm 条件下扫描 290~450 nm 波长范围 BSA 在布洛芬作用下的荧光猝灭光谱<sup>[11]</sup>。同法,测定加入以 2 种布

洛芬共晶为猝灭剂时 BSA 的荧光猝灭光谱。

取 2.1.1 项下布洛芬及其 2 种共晶溶液,分别稀释 1 000 倍,测定 290~450 nm 波长范围的紫外吸收光谱,并扫描同波长范围 BSA 溶液的荧光光谱,以及 BSA 与药物摩尔比为 1:1 时 BSA 的荧光光谱。

### 2.2 结果

#### 2.2.1 荧光猝灭光谱

不同试验温度下,在 BSA 溶液中加入不同量的布洛芬及其 2 种共晶后,BSA 荧光猝灭光谱见图 1。结果表明,随着猝灭剂加入量的增多,BSA 的荧光强度不断减弱,说明药物及其共晶均与 BSA 发生了相互作用,而荧光光谱的峰位却无明显变化,提示布洛芬及其 2 种共晶可能未改变荧光发色团的极性。

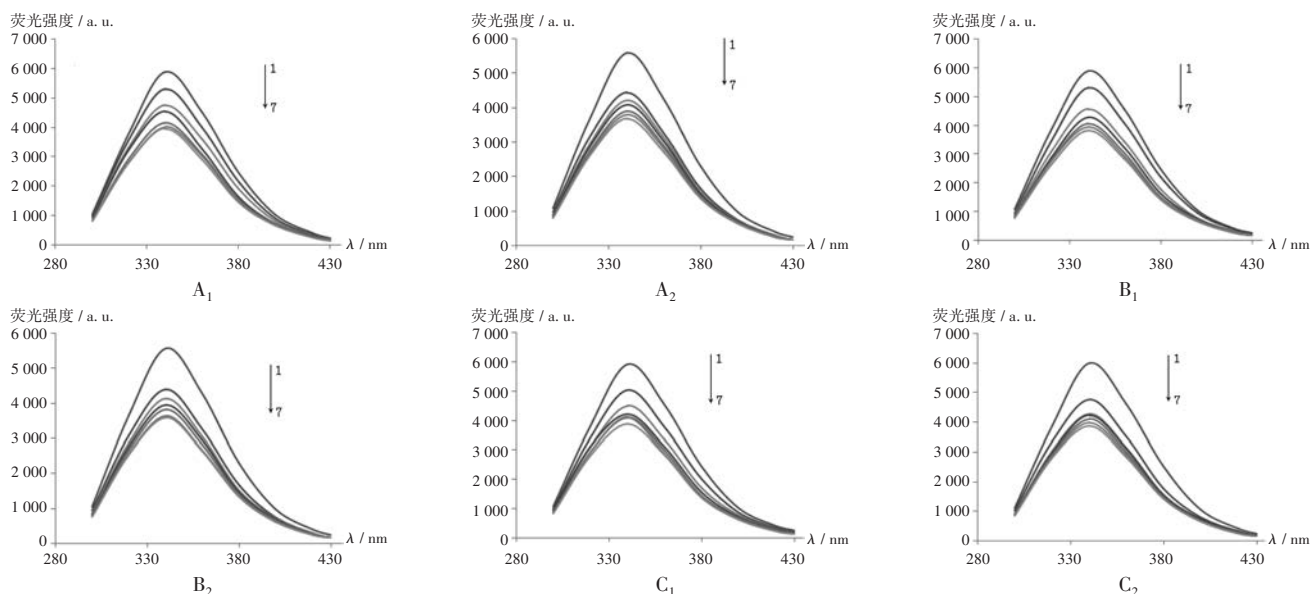
#### 2.2.2 荧光猝灭类型

荧光猝灭根据猝灭机制的不同可分为静态猝灭和动态猝灭<sup>[12]</sup>,根据常用猝灭常数随温度的变化趋势来判断猝灭类型<sup>[13-15]</sup>。无论静态猝灭还是动态猝灭均遵循 Stern-Volmer 方程。见公式(1)。

$$F_0 / F = 1 + K_q \cdot \tau_0 \cdot [Q] = 1 + K_{sv} [Q] \quad (1)$$

式中, $F_0$ 为纯 BSA 溶液的荧光强度, $F$ 为加入猝灭剂后 BSA 溶液的荧光强度, $K_q$ 为猝灭常数, $\tau_0$ 为生物大分子内源性荧光寿命,约为  $10^{-8}$  s, $[Q]$ 为猝灭剂(加入药物)的浓度, $K_{sv}$ 为 Stern-Volmer 猝灭常数<sup>[16-20]</sup>。

不同试验温度下,布洛芬及其共晶与 BSA 相互作用的 Stern-Volmer 曲线见图 2。拟合得到的 Stern-Volmer



注:曲线 1-7 为猝灭剂加入体积按 5 μL 梯度递增。

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>. 布洛芬(32, 40 °C) B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>. IBU-INA(32, 40 °C) C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>. IBU-2PA(32, 40 °C)

图 1 布洛芬及其共晶在不同温度下 BSA 的荧光猝灭光谱

Note: Curves 1 to 7 indicate that the volume of quencher added increases in a gradient of 5 μL.

A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>. Ibuprofen (32, 40 °C) B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>. IBU-INA (32, 40 °C) C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>. IBU-2PA (32, 40 °C)

Fig. 1 Fluorescence quenching spectra of ibuprofen and ibuprofen co-crystals interacted with BSA at different temperatures

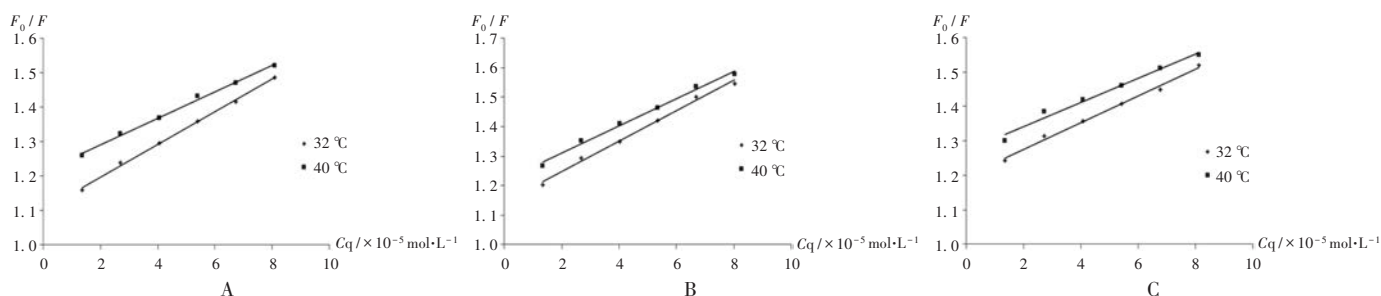


图2 不同温度下布洛芬及其共晶与BSA相互作用的Stern - Volmer曲线  
A. Ibuprofen and BSA B. IBU - INA and BSA C. IBU - 2PA and BSA

Fig. 2 Stern - Volmer curves of ibuprofen and ibuprofen co - crystals interacted with BSA at different temperatures

表1 布洛芬及其共晶与BSA相互作用的Stern - Volmer方程及速率常数

溶液	T(°C)	Stern - Volmer方程	r	$K_{sv}$ (L/mol)	$K_q$ [L/(mol·s)]
布洛芬	32	$F_0/F = 1.0674 + 5.695 \times 10^3 [Q]$	0.9788	$5.695 \times 10^3$	$5.695 \times 10^{11}$
	40	$F_0/F = 1.2144 + 3.843 \times 10^3 [Q]$	0.9970	$3.843 \times 10^3$	$3.843 \times 10^{11}$
IBU - INA	32	$F_0/F = 1.0940 + 6.113 \times 10^3 [Q]$	0.9618	$6.113 \times 10^3$	$6.113 \times 10^{11}$
	40	$F_0/F = 1.2265 + 4.369 \times 10^3 [Q]$	0.9899	$4.369 \times 10^3$	$4.369 \times 10^{11}$
IBU - 2PA	32	$F_0/F = 1.1672 + 4.568 \times 10^3 [Q]$	0.9711	$4.568 \times 10^3$	$4.568 \times 10^{11}$
	40	$F_0/F = 1.2537 + 3.813 \times 10^3 [Q]$	0.9930	$3.813 \times 10^3$	$3.813 \times 10^{11}$

方程和参数见表1。可知,温度升高,猝灭常数 $K_{sv}$ 减小,32 °C和40 °C温度条件下的 $K_q$ 值均明显大于各类猝灭剂对生物大分子的最大动态猝灭常数 $2.0 \times 10^{10}$  L/(mol·s),这与静态猝灭的特征一致<sup>[21-22]</sup>,提示布洛芬在形成共晶后仍具有与血浆蛋白结合形成复合物的能力。

### 2.2.3 表观结合常数

对于静态猝灭过程,可由修正的Stern - Volmer方程求出其结合反应的结合常数<sup>[23]</sup>,用以判断药物分子与蛋白质的亲和能力。见公式(2)。

$$\lg[(F_0 - F)/F] = \lg K_A + n \lg [Q] \quad (2)$$

式中, $F_0$ 为BSA溶液的荧光强度, $F$ 为加猝灭剂后BSA的荧光强度, $K_A$ 为表观结合常数, $n$ 为结合位点数, $[Q]$ 为药物浓度。以 $\lg [Q]$ 为横坐标、 $\lg [(F_0 - F)/F]$ 为纵

坐标作图(图3),根据以上修正方程拟合得到的线性方程和参数见表2。可知,随着试验温度的升高,表观结合常数呈下降趋势。这是由于猝灭剂与BSA的结合具有可逆性,随着温度的升高,两者间的结合力逐渐减弱,猝灭剂 - BSA复合物的稳定性也不断降低,符合静态猝灭特征。32 °C时,布洛芬与BSA的结合常数为1545 L/mol,2种共晶IBU - INA和IBU - 2PA与BSA的结合常数分别为2074 L/mol和1303 L/mol。提示2种布洛芬共晶与BSA均具有较强的结合能力。

表2 布洛芬及其共晶与BSA相互作用的表观结合常数

Tab. 2 Apparent binding constants of ibuprofen and ibuprofen co - crystals interacted with BSA

溶液	T(°C)	修正的Stern - Volmer方程	r	$K_A$ (L/mol)
布洛芬	32	$\lg[(F_0 - F)/F] = 3.1889 + 0.844 \lg [Q]$	0.9869	1545.00
	40	$\lg[(F_0 - F)/F] = 1.2900 + 0.387 \lg [Q]$	0.9930	19.50
IBU - INA	32	$\lg[(F_0 - F)/F] = 3.3168 + 0.861 \lg [Q]$	0.9711	2074.00
	40	$\lg[(F_0 - F)/F] = 1.4681 + 0.416 \lg [Q]$	0.9970	28.38
IBU - 2PA	32	$\lg[(F_0 - F)/F] = 3.1149 + 0.581 \lg [Q]$	0.9742	1303.00
	40	$\lg[(F_0 - F)/F] = 1.3351 + 0.389 \lg [Q]$	0.9742	21.63

### 2.2.4 作用力类型

根据反应前后热力学吉布斯自由能变化( $\Delta G$ )、焓变( $\Delta H$ )和熵变( $\Delta S$ )阐明药物与BSA的主要相互作用力类型至关重要。当 $\Delta H > 0, \Delta S > 0$ 时为疏水作用力;当 $\Delta H < 0, \Delta S < 0$ 时为氢键和范德华力;当 $\Delta H < 0, \Delta S > 0$

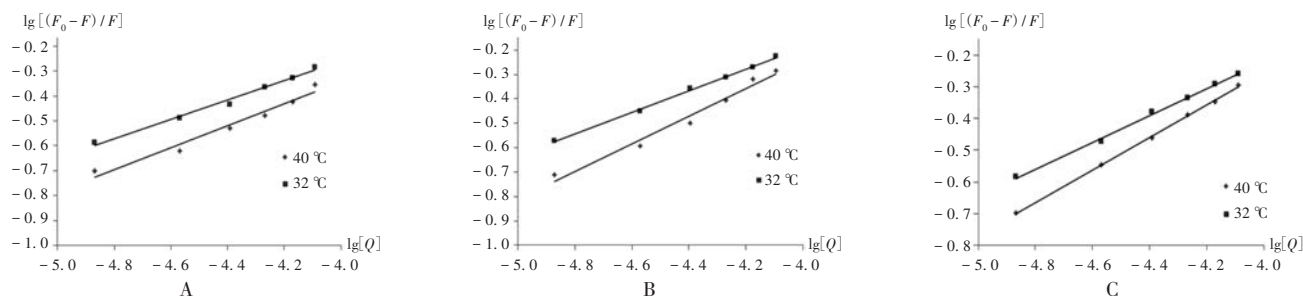


图3 布洛芬及其共晶与BSA相互作用修正的Stern - Volmer曲线  
A. Ibuprofen and BSA B. IBU - INA and BSA C. IBU - 2PA and BSA

Fig. 3 Modified Stern - Volmer curves of ibuprofen and ibuprofen co - crystals interacted with BSA

时为静电引力。当温度变化不大时,焓变 $\Delta H$ 可看作常数,根据公式(3)、公式(4)、公式(5)<sup>[24]</sup>分别求出 $\Delta G$ , $\Delta H$ , $\Delta S$ ,结果见表3。

$$\Delta G = -RT \ln K_A \quad (3)$$

$$\ln(K_2 / K_1) = (\Delta H / R)(1 / T_1 - 1 / T_2) \quad (4)$$

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (5)$$

式中, $R$ 为气体常数, $T, T_1, T_2$ 均为温度, $K_A, K_1, K_2$ 均为结合常数。

结果显示,当试验温度为32℃和40℃时, $\Delta H$ 和 $\Delta S$ 均小于0。因此,在布洛芬及其共晶与BSA的相互作用中,氢键和范德华力可能起了主要作用。 $\Delta G$ 小于0,有利于反应的自发进行,说明药物与BSA的结合是自发进行的。

表3 布洛芬及其2种共晶与BSA相互作用的热力学参数

Tab. 3 Thermodynamic parameters of ibuprofen and two ibuprofen co-crystals interacted with BSA

溶液	$T(^\circ\text{C})$	$\Delta G(\text{kJ/mol})$	$\Delta H(\text{kJ/mol})$	$\Delta S[\text{J}/(\text{mol}\cdot\text{K})]$
布洛芬	32	-18.743	-439.45	-1370.40
	40	-7.7797		
IBU-INA	32	-19.494	-431.33	-1341.50
	40	-8.7626		
IBU-2PA	32	-12.431	-180.49	-547.41
	40	-8.0512		

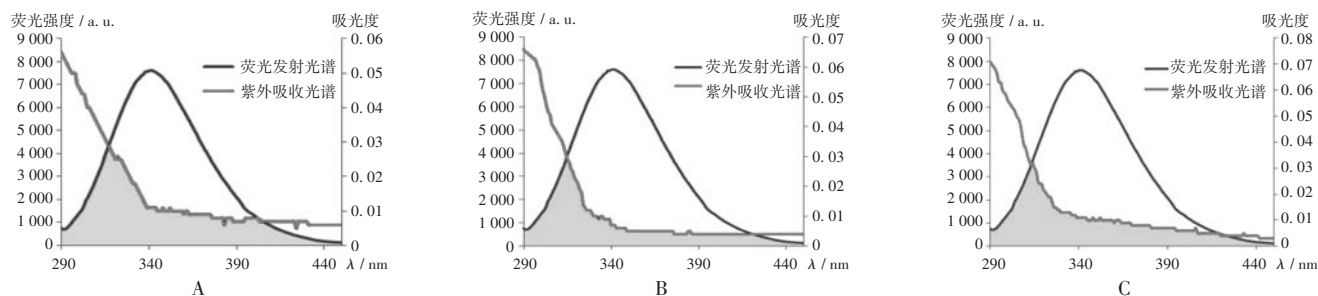
### 2.2.5 结合距离

根据Föster提出的荧光共振能量转移(FRET)理论,可计算出药物与生物大分子之间的距离。FRET程度与供、受体分子的空间距离密切相关,一般空间距离 $\leq 7$  nm时即可发生FRET,随着距离的增大,FRET呈现明显减弱趋势<sup>[25]</sup>。FRET的转移效率与供体-受体间结合距离 $r$ 和临界能量转移距离 $R_0$ 的关系见公式(6)。

$$E = 1 - F / F_0 = R_0^6 / (R_0^6 + r^6) \quad (6)$$

式中, $F_0$ 为BSA溶液的荧光强度, $F$ 为加入猝灭剂时BSA的荧光强度。 $R_0$ 可由公式(7)求出。

$$R_0^6 = 8.8 \times 10^{-25} K^2 N^{-4} \Phi J(\lambda) \quad (7)$$



A. 布洛芬 B. IBU-INA C. IBU-2PA

图4 BSA的荧光发射光谱和布洛芬及其共晶的紫外吸收光谱

A. Ibuprofen B. IBU-INA C. IBU-2PA

Fig. 4 Fluorescence emission spectrum of BSA, ultraviolet absorption spectrum of ibuprofen and ibuprofen co-crystals

式中, $K^2$ 为偶极空间取向因子, $N$ 为介质的折射常数, $\Phi$ 为荧光量子产率, $J$ 为给体荧光发射光谱与受体吸收光谱的重叠积分面积 $J(\lambda)$ 可由公式(8)求出。

$$J(\lambda) = \sum F(\lambda) \varepsilon(\lambda) \lambda^4 \Delta\lambda / \sum F(\lambda) \Delta\lambda \quad (8)$$

式中, $F(\lambda)$ 为给体的荧光强度, $\varepsilon(\lambda)$ 为受体摩尔消光系数。

BSA的荧光发射光谱和布洛芬及其2种共晶的紫外吸收光谱见图4,计算得到 $R_0$ 和 $r$ ,结果见表4。其中,布洛芬与BSA结合距离 $r$ 为1.19 nm,2种共晶IBU-INA和IBU-2PA与BSA的结合距离分别为1.22 nm和1.31 nm,均小于7 nm,这说明布洛芬及其共晶与BSA作用时发生了非辐射能量转移。

表4 布洛芬及其2种共晶与BSA相互作用时能量转移参数

Tab. 4 Energy transfer parameters of ibuprofen and two ibuprofen co-crystals interacted with BSA

溶液	$J(\text{cm}^3 \cdot \text{L} / \text{mol})$	$R_0(\text{nm})$	$E$	$r(\text{nm})$
布洛芬	$1.0819 \times 10^{-11}$	0.82	0.0967	1.19
IBU-INA	$1.6527 \times 10^{-11}$	0.88	0.1218	1.22
IBU-2PA	$2.1579 \times 10^{-11}$	0.92	0.1075	1.31

### 3 讨论

本课题组前期研究发现,制备的2种布洛芬共晶可提高布洛芬的水溶性,而药物发挥作用还需通过与血浆蛋白结合,由血液运输到全身各处靶细胞来实现,故本研究中采用荧光光谱法和紫外吸收光谱法对2种布洛芬共晶与血浆蛋白的相互作用机制进行了初步探讨。

蛋白质中的芳香族氨基酸残基的侧链基团可吸收紫外区域的入射光,从而发射荧光特性。而药物共晶作为荧光猝灭剂,可减弱蛋白质的荧光强度。因此,根据梯度体积的布洛芬共晶溶液对BSA荧光强度的猝灭作用及不同温度下猝灭效果的变化,发现布洛芬共晶可与血浆蛋白相结合。本研究结果显示,随着药物共晶加入量的增多,BSA的荧光强度呈现减弱趋势,提示布洛芬形成共晶后依然可使BSA发生荧光猝

灭,不影响布洛芬与BSA的结合。升高温度会减弱荧光猝灭效果,说明此过程为静态猝灭。在药物共晶与蛋白质分子相互作用中,主要作用力为氢键和范德华力,结合常数的数据表明共晶与BSA的结合能力较强,其结合距离 $r$ 均小于7 nm,提示两者相互作用时能量发生了转移。药物与血浆蛋白的结合能力是影响药物体内过程的重要因素,本研究中布洛芬形成共晶后不会改变布洛芬与血浆蛋白的作用和结合能力,这为今后研究共晶在生物体内的药代动力学过程提供了依据,对共晶技术在新药研发中的应用具有积极意义。

### 参考文献

- [1] KRATZ F, ELSADEK B. Clinical impact of serum proteins on drug delivery[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 161(2): 429 - 445.
- [2] RIMAC H, TANDARI CT, VIANELLO R, et al. Indomethacin Increases Quercetin Affinity for Human Serum Albumin: A Combined Experimental and Computational Study and Its Broader Implications[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5740.
- [3] TANG N, LIU JC, CHENG YQ. Effects of zinc binding on the binding of epigallocatechin gallate (green tea) to bovine serum albumin and myoglobin[J]. *Food Chemistry*, 2021, 357: 129750.
- [4] LEE P, WU X. Review: Modifications of Human Serum Albumin and their Binding Effect [J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2015, 21(14): 1862 - 1865.
- [5] SLEEP D, CAMERON J, EVANS LR. Albumin as a versatile platform for drug half - life extension [J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 2013, 1830(12): 5526 - 5534.
- [6] CHANPHAI P, CLOUTIER F, OUFQIR Y, et al. Biomolecular study and conjugation of two para - aminobenzoic acid derivatives with serum proteins: drug binding efficacy and protein structural analysis [J]. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 2021, 39(1): 79 - 90.
- [7] DONG CY, JIA XU, ZHOU SS, et al. Spectroscopic and Molecular Modeling Studies on Binding of Fleroxacin with Human Serum Albumin [J]. *Spectroscopy & Spectral Analysis*, 2017, 37(1): 327 - 332.
- [8] ZHANG SH, YANG Z, ZHANG Y, et al. Synthesis, Characterization and Physicochemical Properties of an Ibuprofen Pharmaceutical Cocrystal [J]. *Chinese J Struct Chem*, 2020, 39(8): 1444 - 1450.
- [9] WANG L, DONG JF, LI R, et al. Elucidation of binding mechanism of dibutyl phthalate on bovine serum albumin by spectroscopic analysis and molecular docking method [J]. *Spectrochimica Acta Part A Mol Biom Spectrosc*, 2020, 230: 118044.
- [10] SHARMA R, CHOUDHARY S, KISHORE N. Insights into the binding of the drugs diclofenac sodium and cefotaxime sodium to serum albumin: Calorimetry and spectroscopy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5): 435 - 445.
- [11] 俞波, 兰秀凤, 张林, 等. 法莫替丁与牛血清蛋白相互作用的光谱研究 [J]. *激光与光电子学进展*, 2018, 55(4): 403 - 409.
- [12] BOLLI A, MARINO M, RIMBACH G, et al. Flavonoid binding to human serum albumin [J]. *Biochemical & Biophysical Research Communications*, 2010, 398(3): 444 - 449.
- [13] 吴根华, 汪春华. 荧光法研究  $Pb^{2+}$  与牛血清白蛋白的相互作用 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2005, 25(2): 246 - 248.
- [14] 鞠鹏. 半导体纳米材料的合成及其毒理作用和光电催化降解污染物的研究 [D]. 泰安: 山东农业大学, 2012.
- [15] 李春艳, 阮冠宇, 单丽, 等. 两种方法研究新型光敏剂五聚赖氨酸 - 2 - 羧基酞菁锌与牛血清白蛋白相互作用 [J]. *福建医科大学学报*, 2010, 44(4): 244 - 248.
- [16] 贾万腾. 黄酮类活性成分与血清白蛋白相互作用的研究 [D]. 济南: 山东师范大学, 2012.
- [17] 王玉峰, 陈琳琳, 邓凡政. 离子液体双水相中铁(III)与胃蛋白酶作用研究 [J]. *应用化工*, 2011, 40(12): 2116 - 2118.
- [18] CACITA N, NIKOLAOU S. Studying the interaction between trinuclear ruthenium complexes and human serum albumin by means of fluorescence quenching [J]. *Journal of Luminescence*, 2016, 169: 115 - 120.
- [19] ZHANG G, ZHAO N, WANG L. Fluorescence spectrometric studies on the binding of puerarin to human serum albumin using warfarin, ibuprofen and digitoxin as site markers with the aid of chemometrics [J]. *Journal of Luminescence*, 2011, 131: 2716 - 2724.
- [20] DENG FZ, CHEN LL, TANG XQ. Interaction of rare earth samarium ion with human serum albumin [J]. *Chinese Journal of Health Laboratory Technology*, 2011, 21: 85 - 86.
- [21] 张国文, 阙青民, 潘军辉. 山姜素与脱氧核糖核酸的相互识别研究 [J]. *光谱学与光谱分析*, 2008, 28(8): 1910 - 1913.
- [22] 王婷. 稀土离子与抗生素类药物的相互作用及其在生命科学中的应用 [D]. 济南: 山东师范大学, 2006.
- [23] 张勇, 张贵珠, 王月梅, 等. 光谱法研究丝裂霉素、血清白蛋白以及金属离子间的相互作用 [J]. *分析科学学报*, 2000, 16(6): 445 - 449.
- [24] ROSSINI S, DIMITROV JD. Evaluation of Binding Kinetics and Thermodynamics of Antibody - Antigen Interactions and Interactions Involving Complement Proteins [J]. *Methods Mol Biol*, 2021, 2227: 237 - 247.
- [25] LIU WJ, LI D, DONG ZR, et al. Insight into the *in vivo* translocation of oral liposomes by fluorescence resonance energy transfer effect - ScienceDirect [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2020, 587: 119682.

(收稿日期: 2021 - 10 - 27; 修回日期: 2022 - 02 - 16)