

· 论 著 ·

新型四氢异喹啉类化合物的合成及其抗真菌和抗生育活性研究

吕加国, 周有骏*, 朱 驹*, 姜远英, 郑灿辉, 曹永兵, 李耀武, 蒋庆锋, 梁蓉梅

(第二军医大学药学院药物化学教研室, 上海 200433)

[摘要] **目的:**设计合成新型四氢异喹啉类化合物,寻找具有抗真菌和抗生育双重作用的化合物,为研究具有抗真菌作用的避孕药物提供先导结构。**方法:**以3,4-二甲氧基苯乙胺为原料,经Pictet-Spengler反应、碱中和、取代反应、HBr裂解反应制得目标化合物并进行体外抑菌实验和杀精实验。**结果:**共合成14个目标化合物,它们是2-正辛烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(1)、2-正壬烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(2)、2-正癸烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(3)、2-正十二烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(4)、2-正十二烷基-6,7-二乙酰氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(5)、2-正戊烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(6)、2-正己烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(7)、2-正庚烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(8)、2-正辛烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(9)、2-正壬烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(10)、2-正癸烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(11)、2-正十二烷基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(12)、2-正十四烷基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(13)、2-正十六烷基-6,7-二羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉氢溴酸盐(14),其中化合物5~14均未见文献报道。实验结果显示,所有目标化合物均有抗真菌活性,6个目标化合物具有抗真菌和抗生育双重作用,其中化合物11、12的活性最强。**结论:**发现一类具有抗真菌和抗生育双重作用的新型四氢异喹啉类化合物,为研究开发具有抗真菌活性的避孕药提供了先导结构。

[关键词] 四氢异喹啉类;抗真菌药;避孕药**[中图分类号]** R 979.21**[文献标识码]** A**[文章编号]** 0258-879X(2006)12-1304-06

Synthesis of novel tetrahydroisoquinolines and study of their anti-fungal and contraceptive activities

LÜ Jia-guo, ZHOU You-jun*, ZHU Ju*, JIANG Yuan-ying, ZHENG Can-hui, CAO Yong-bing, LI Yao-wu, JIANG Qing-feng, LIANG Rong-mei (Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] **Objective:** To synthesize novel tetrahydroisoquinolines with both anti-fungal and contraceptive activities, so as to provide precursor structures for contraceptives with anti-fungal activities. **Methods:** 3,4-dimethoxyphenylethylamine was taken as the template and the title compounds were synthesized through Pictet-Spengler reaction, neutralization reaction, substitution, hydrolysis, and acylation. The anti-fungal activity and sperm-killing activity of the target compounds were tested *in vitro*. **Results:** Fourteen title compounds were obtained and they were: 2-octyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrochloride(1), 2-nonyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrochloride(2), 2-decyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrochloride(3), 2-dodecyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrochloride(4), 2-dodecyl-6,7-diacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrochloride(5), 2-pentyl-6,7-diacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(6), 2-hexyl-6,7-diacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(7), 2-heptyl-6,7-diacetoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(8), 2-octyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(9), 2-nonyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(10), 2-decyl-6,7-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(11), 2-dodecyl-6,7-dihydroxyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(12), 2-tetradecyl-6,7-dihydroxyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(13), and 2-cetyl-6,7-dihydroxyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoline hydrobromide(14). Compounds 5-14 were firstly reported. It was found that all the 14 compounds had anti-fungal activity and 6 compounds also showed sperm-killing activities, with compounds 11, 12 having the strongest activities. **Conclusion:** A group of novel compounds with both anti-fungal and contraceptive activities have been synthesized, which provide a precursor structure for developing new contraceptives with anti-fungal activities.

[KEY WORDS] tetrahydroisoquinolines; antifungal agents; contraceptives

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(12):1304-1309]

外用避孕药是广泛采用的避孕措施之一。目前临床应用最广的外用避孕药主要以壬苯醇醚等表面活性剂为主。但壬苯醇醚等药物刺激性大、在应用过程中易引起黏膜损伤,有报道^[1,2],壬苯醇醚等药

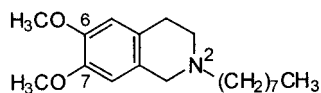
[基金项目] 国家自然科学基金(30572257)。Supported by National Natural Science Foundation of China(30572257)。**[作者简介]** 吕加国,副教授。E-mail:ljg20060508@yahoo.com.cn

* Corresponding authors. E-mail:zhouyoujun2006@yahoo.com.cn; zhuju@smmu.edu.cn

物引起的黏膜损伤,能增加艾滋病等感染性疾病的发病率。这些问题使该类药物临床应用受到限制。

此外,生殖道真菌疾病如阴道念珠菌病等是危害健康的常见病、多发病。据统计,约 75% 的妇女一生中至少患过 1 次外阴阴道念珠菌病^[3]。因此,研究开发兼具抗真菌及抗生育双重作用的药物,为临床提供新的避孕药及新型生殖道抗真菌药物具有重要意义。

本课题组在真菌羊毛甾醇 14 α -去甲基化酶(CYP51)抑制剂研究中,基于真菌 CYP51 活性腔结构设计合成的新型 CYP51 抑制剂——四氢异喹啉类抗真菌化合物^[4];



体外抗真菌活性结果显示,该类化合物具有较好的抗真菌活性,是一类新型的抗真菌先导化合物。

比较四氢异喹啉类化合物及壬苯醇醚的结构,发现两者结构中存在相似部分:在环上均连有疏水直链,脂溶性大。设想如果以抗真菌四氢异喹啉类

化合物为先导结构开展结构优化研究,在保留先导物原有结构特征及两者结构中相似部分的基础上,对其他部分进行结构改造,有可能找到具有抗真菌及抗生育双重作用的化合物。

本研究以抗真菌四氢异喹啉类化合物为先导分子,设计合成其结构类似物。在先导分子母环的 2 位引入不同的疏水侧链,在 6 位和 7 位引入亲水性小基团或疏水性小基团,合成了 14 个目标化合物。以氟康唑和壬苯醇醚为对照,测定目标化合物的体外抗真菌活性及杀精子活性。

1 材料和方法

1.1 仪器和材料 红外光谱采用 Brucker Vector22 型仪器测定, KBr 压片; 磁共振氢谱采用 Brucker AC-300P 型仪器测定(溶剂为 DMSO); ZMD-83-1 型熔点仪, 温度计未校正。氟康唑由本院有机化学教研室提供, 壬苯醇醚由上海计划生育研究所提供。

1.2 化学合成路线 参照文献^[5,6]的方法设计了目标化合物的合成路线, 见图 1。物理数据见表 1。

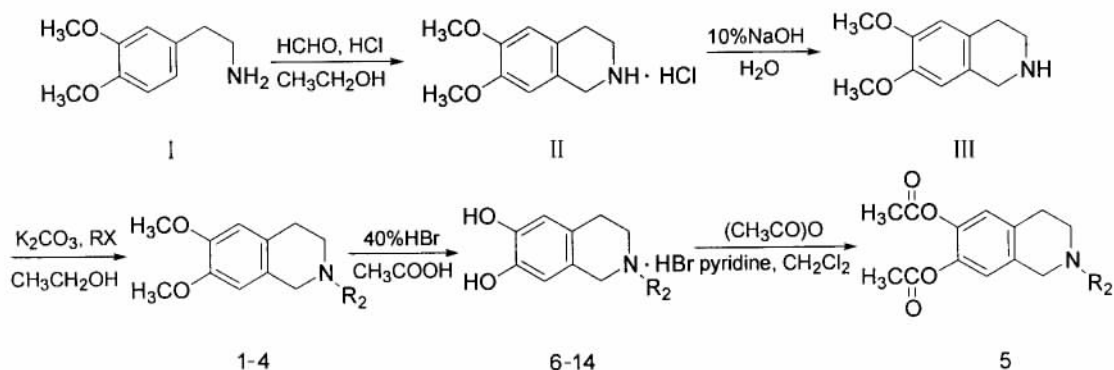


图 1 目标化合物的合成路线

Fig 1 Synthetic route of title compounds

1.2.1 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(II)的制备 将 3,4-二甲氧基-苯乙胺(I) 18.1 g (0.1 mol) 与多聚甲醛 3.6 g (0.12 mol) 在无水乙醇中室温下反应 2 h, 用盐酸调节溶液 pH 至 2 左右, 加热回流 4 h, 冷却, 析出固体, 过滤, 固体用乙醇重结晶, 得 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(II) 白色晶体 15.8 g。m. p. 252~253°C (文献^[5]值 251~252°C)。收率: 68.9%。

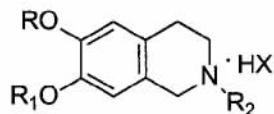
1.2.2 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III)的制备 将化合物(II) 7.5 g 加入 10% NaOH 溶液 100 ml, 再加二氯甲烷 100 ml, 振摇, 分离二氯甲烷层, 用无水

K₂CO₃ 干燥, 过滤, 减压除去溶剂, 得 6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉(III) 淡黄色固体 6.1 g。m. p. 82~84°C (文献^[5]值 84~85°C)。收率: 96.8%。

1.2.3 2-正十二烷基-6,7-二甲氧基-1,2,3,4-四氢异喹啉盐酸盐(4)的制备 将上述制得化合物(III) 0.5 g (2.5 mmol)、溴代十二烷 0.3 g (1.2 mmol), K₂CO₃ 0.5 g 溶于 20 ml 无水乙醇中, 搅拌回流 8 h, 放冷, 过滤, 减压蒸去溶剂, 加入 20% 盐酸乙醇液 20 ml, 放置 24 h, 过滤, 固体以无水乙醇重结晶得白色固体 0.4 g。m. p. 207~209°C, 收率: 83%。化合物 1~3 均按此法制备。

表 1 化合物的结构及物理性质

Tab 1 Structure and physical data of target compounds



Compound	R	R ₁	R ₂	m.p.(t/°C)	IR (cm ⁻¹)	¹ HNMR (DMSO)
1	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	211-213	2 924(CH ₃), 2 855,2 582(CH ₂), 1 630,1 523(C=C), 1 446,1 368(CH ₂), 1 260,1 228(C-O), 1 124(C-N)	0.83-0.86(3H,t,CH ₃), 1.26-1.84(12H,m,6×CH ₂), 3.08-3.13(2H,t,CH ₂), 3.23-3.27(2H,t,CH ₂), 3.35-3.75(2H,t,CH ₂), 3.82(3H,s,OCH ₃),3.83(3H,s,OCH ₃), 4.45(2H,s),6.82(1H,s,Ar-H), 6.90(1H,s,Ar-H)
2	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	212-213	2 924(CH ₃), 2 855,2 587(CH ₂), 1 613,1 523(C=C), 1 464,1 367(CH ₂), 1 260,1 228(C-O), 1 124(C-N)	0.84-0.85(3H,t,CH ₃), 1.27-1.83(14H,m,7×CH ₂), 3.09-3.16(2H,t,CH ₂), 3.23-3.28(2H,t,CH ₂), 3.37-3.37(2H,t,CH ₂), 3.84(3H,s,OCH ₃),3.85(3H,s,OCH ₃), 4.46(2H,s,CH ₂),6.83(1H,s,Ar-H), 6.92(1H,s,Ar-H)
3	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₉ CH ₃	215-216	2 923(CH ₃), 2 854,2 583(CH ₂), 1 613,1 523(C=C), 1 463,1 367(CH ₂), 1 259,1 228(C-O), 1 125(C-N)	0.83-0.87(3H,t,CH ₃), 1.27-1.84(16H,m,8×CH ₂), 3.09-3.14(2H,t,CH ₂), 3.24-3.28(2H,t,CH ₂), 3.38-3.39(2H,t), 3.83(3H,s,OCH ₃), 3.85(3H,s,OCH ₃),4.46(2H,s,CH ₂), 6.83(1H,s,Ar-H),6.92(1H,s,Ar-H)
4	CH ₃	CH ₃	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	208-210	2 923(CH ₃), 2 853,2 562(CH ₂), 1 614,1 523(C=C), 1 463,1 367(CH ₂), 1 259,1 228(C-O), 1 124(C-N)	0.99-1.02(3H,t,CH ₃), 1.41-1.97(20H,m,10×CH ₂), 3.25-3.28(2H,t,CH ₂), 3.37-3.41(2H,t,CH ₂), 3.89(2H,t,CH ₂),3.99(3H,s,OCH ₃), 4.07(3H,s,OCH ₃),4.26(2H,s,CH ₂), 6.85(1H,s,Ar-H),6.92(1H,s,Ar-H)
5	CH ₃ CO	CH ₃ CO	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	161-163	3 040(ν _{C-H}), 2 911(ν _{C-H/CH₂}), 2 843(ν _{C-H/CH₂}), 1 736(COOR), 1 693,1 536(ν _{C-C}), 1 455,1 359(δ _{C-H/CH₂}), 1 279(ν _{C-O}),1 179(ν _{C-N})	0.88(3H,t,CH ₃), 1.25-1.31(20H,m,10×CH ₂), 1.65(2H,m,CH ₂),2.02(2H,t,CH ₂), 2.27(6H,s,2×CH ₃ CO), 2.71(2H,t,CH ₂),4.87(2H,s,CH ₂), 6.89(1H,s,Ar-H),6.96(1H,s,Ar-H)
6	H	H	(CH ₂) ₄ CH ₃	196-199	3 317(ν _{O-H}); 3 050(ν _{C-H}); 2 955(ν _{C-H/CH₂}); 2 872(ν _{C-H/CH₂}); 1 615,1 535(ν _{C-C}); 1 456,1 362(δ _{C-H/CH₂}); 1 280(ν _{C-O});1 107(ν _{C-N})	0.89(t,3H,CH ₃), 1.31(4H,m,2×CH ₂), 1.74(2H,t,CH ₂),2.92(2H,m,CH ₂), 3.14-3.62(4H,m,2×CH ₂), 4.11-4.32 (2H,d,CH ₂), 6.56(2H,d,Ar-H), 9.02(2H,d,2×OH)
7	H	H	(CH ₂) ₅ CH ₃	164-166	3 200(ν _{O-H}); 3 010(ν _{C-H}); 2 953(ν _{C-H/CH₂}); 2 856(ν _{C-H/CH₂}); 1 607,1 527(ν _{C-C}); 1 455,1 355(δ _{C-H/CH₂}); 1 280(ν _{C-O});1 159(ν _{C-N})	0.87(3H,t,CH ₃),1.29(6H,s,3×CH ₂), 1.74(2H,s,CH ₂),2.93(2H,t,CH ₂), 3.15-3.62(4H,m,2×CH ₂), 4.20(2H,d,CH ₂),6.56(2H,d,Ar-H), 9.15(2H,d,2×OH)

(续表)

Compound	R	R ₁	R ₂	m.p. (t/°C)	IR (cm ⁻¹)	¹ HNMR (DMSO)
8	H	H	(CH ₂) ₆ CH ₃	159-160	3 226(ν _{O-H}); 3 080(ν _{C-H}); 2 928(ν _{C-H/CH₂}); 2 857(ν _{C-H/CH₂}); 1 615, 1 530(ν _{C=C}); 1 456, 1 362(δ _{C-H/CH₂}); 1 280(ν _{C-O}); 1 110(ν _{C-N})	0.88(3H,t,CH ₃), 1.29(8H,m,4×CH ₂), 1.72(2H,s,CH ₂), 2.80-2.97(2H,m,CH ₂), 3.14-3.62(4H,m,2×CH ₂), 4.07-4.35 (2H d,CH ₂), 6.55(2H,d,Ar-H),9.03(2H,d,2×OH)
9	H	H	(CH ₂) ₇ CH ₃	155-156	3 227(ν _{O-H}); 3 075(ν _{C-H}); 2 925(ν _{C-H/CH₂}); 2 855(ν _{C-H/CH₂}); 1 613, 1 530(ν _{C=C}); 1 456, 1 360(δ _{C-H/CH₂}); 1 276(ν _{C-O}); 1 111(ν _{C-N})	0.85(3H,t,CH ₃), 1.27-1.79(12H,m,6×CH ₂), 2.95-2.98(2H,m,CH ₂), 3.23(2H,t,CH ₂),3.29-3.35(2H,t,CH ₂), 4.11-4.4(2H,dd,CH ₂), 6.68(1H,s,Ar-H),6.75(1H,s, Ar-H), 9.07(2H,d,2×OH)
10	H	H	(CH ₂) ₈ CH ₃	158-160	3 243(ν _{O-H}); 3 100(ν _{C-H}); 2 924(ν _{C-H/CH₂}); 2 854(ν _{C-H/CH₂}); 1 615, 1 529(ν _{C=C}); 1 456, 1 361(δ _{C-H/CH₂}); 1 276(ν _{C-O}); 1 111(ν _{C-N})	0.87(3H,t,CH ₃), 1.27(12H,m,6×CH ₂), 1.72(2H,s,CH ₂), 2.85-2.97(2H,m,CH ₂), 3.14-3.65(4H,m,2×CH ₂), 4.07-4.36 (2H,dd,CH ₂), 6.56(2H,d,Ar-H),9.04(2H,d,2×OH)
11	H	H	(CH ₂) ₉ CH ₃	154-155	3 185(ν _{O-H}); 3 050(ν _{C-H}); 2 924(ν _{C-H/CH₂}); 2 854(ν _{C-H/CH₂}); 1 624, 1 530(ν _{C=C}); 1 456, 1 363(δ _{C-H/CH₂}); 1 277(ν _{C-O}); 1 187(ν _{C-N})	0.86(3H,t,CH ₃), 1.26(14H,m,7×CH ₂), 1.73(2H,s,CH ₂), 2.73-2.83(2H m,CH ₂), 2.96-3.58(4H,m,2×CH ₂), 4.02-4.33 (2H,dd,CH ₂), 6.55(2H,d,Ar-H),9.05(2H,d,2×OH)
12	H	H	(CH ₂) ₁₁ CH ₃	150-152	3 214(ν _{O-H}); 3 100(ν _{C-H}); 2 923(ν _{C-H/CH₂}); 2 852(ν _{C-H/CH₂}); 1 615, 1 530(ν _{C=C}); 1 456, 1 362(δ _{C-H/CH₂}); 1 276(ν _{C-O}); 1 111(ν _{C-N})	0.86(3H,t,CH ₃), 1.25-1.73(20H,m,10×CH ₂), 2.80 (2H,t,CH ₂),2.96(2H,t,CH ₂), 3.15-3.65(2H,t,CH ₂), 4.12-4.36(2H,dd,CH ₂), 6.54(1H,s,Ar-H), 6.57(1H,s,Ar-H), 9.04(2H,d,2×OH)
13	H	H	(CH ₂) ₁₃ CH ₃	146-147	3 176(ν _{O-H}); 3 015(ν _{C-H}); 2 820(ν _{C-H/CH₂}); 2 851 (ν _{C-H/CH₂}); 1 617, 1 533(ν _{C=C}); 1 465, 1 360(δ _{C-H/CH₂}); 1 275(ν _{C-O}); 1 111(ν _{C-N})	0.86(3H,t,CH ₃),1.25(22H,m, 11×CH ₂),1.72(2H,s,CH ₂), 2.85-2.97(2H,m,CH ₂), 3.14-3.61(4H,m,2×CH ₂), 4.09-4.36(2H,dd,CH ₂), 6.56(2H,d,Ar-H), 9.03(2H,d,2×OH)
14	H	H	(CH ₂) ₁₅ CH ₃	142-144	3 395(ν _{O-H}); 3 101(ν _{C-H}); 2 920(ν _{C-H/CH₂}); 2 851(ν _{C-H/CH₂}); 1 619, 1 537(ν _{C=C}); 1 464, 1 350(δ _{C-H/CH₂}); 1 221(ν _{C-O}); 1 114(ν _{C-N})	0.85(3H,t), 1.24-1.72(28H,m,14×CH ₂), 2.81-2.84 (2H,m,CH ₂), 3.14(2H,t,CH ₂),3.34(2H,t,CH ₂), 4.06-4.35(2H,dd,CH ₂), 6.54(1H,s,Ar-H),6.58(1H,s,Ar-H), 9.04(2H,d,2×OH)

设计合成了 14 个目标化合物, 其中化合物 5~14 未见文献报道; 所有目标化合物均有抗真菌活性, 其中化合物 5、9~13 显示双重抗真菌和抗生育活性。尤其是化合物 11、12 对 5 种实验真菌的抑菌活性优于或相当于氟康唑, 并且杀精活性优于其他目标化合物。初步的构效分析发现, 四氢异喹啉环的 5、6 位的游离酚羟基或可水解成游离酚羟基的基团对于该类化合物的杀精活性十分重要。改变 2 位疏水侧链对抗真菌及杀精活性均有较大影响。结果表明, 设计合成的四氢异喹啉类化合物是一类具有抗真菌和抗生育双重活性的化合物, 本研究为研制开发具有抗真菌活性的避孕药物提供了新的结构类型和研究途径。

[参考文献]

- [1] Fichorova RN, Tucker LD, Anderson DJ. The molecular basis of nonoxynol-9-induced vaginal inflammation and its possible relevance to human immunodeficiency virus type 1 transmission [J]. *Infect Dis*, 2001, 184: 418-428.
- [2] Fichorova RN, Zhou F, Ratnam V, et al. Anti-human immuno-

- deficiency virus type 1 microbicide cellulose acetate 1,2-benzene-dicarboxylate in a human *in vitro* model of vaginal inflammation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, 49: 323-335.
- [3] 姜鸿雁. 氟康唑治疗外阴阴道念珠菌病疗效观察[J]. *中华实用中西医杂志*, 2005, 18: 831.
- [4] 周有骏, 王金政, 蒋庆锋, 等. 新型四氢异喹啉类化合物的合成及抗真菌活性. 中国: 发明专利 ZL 02145346. 2[P]. 2004-09-01.
- [5] Bobbitt JM, Kiely JM, Khanna KL, et al. Synthesis of isoquinolines. III. A new synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines [J]. *J Org Chem*, 1965, 30: 2247-2249.
- [6] Orazi OO, Corral RA, Gaccio H. Synthesis of fused heterocycles: 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolines and ring homologues via sulphonamideomethylation[J]. *J Chem Soc Perkin Trans I*, 1986: 1977-1981.
- [7] 曹永兵, 姜远英. 微量液基稀释法测定化合物特苻康唑的体外抗真菌活性[J]. *中国抗生素杂志*, 2000, 25: 183-187.
- [8] 顾芝萍, 桑国卫, 陈俊康. 生殖药理学[M]. 合肥: 安徽教育出版社, 1990: 55-60.
- [9] 王金政, 周有骏, 蒋庆锋. 四氢异喹啉衍生物的合成及抗真菌活性[J]. *中国药物化学杂志*, 2003, 13: 194-199.

[收稿日期] 2006-07-07

[修回日期] 2006-10-09

[本文编辑] 尹 荼

· 读者 作者 编者 ·

GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》规定的文献著录格式(Ⅲ)

连续出版物(期刊或报纸)中的析出文献

著录格式:

[序号] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志]. 连续出版物题名; 其他题名信息, 年, 卷(期): 页码[引用日期]. 获取和访问路径.

示例:

- [1] 刘海英, 周晔, 姚定康, 等. 原发性胆汁性肝硬化与 HLA-DRB1 等位基因的相关性分析[J]. *第二军医大学学报*, 2004, 25(12): 1292-1294.
- [2] 傅刚, 赵承, 李佳路. 大风沙过后的思考[N/OL]. *北京青年报*, 2000-04-12(14)[2005-07-12]. <http://www.bjyouth.com.cn/Bqb/20000412/GB/4216%5ED0412B1401.htm>.
- [3] 刘武, 郑良, 姜础. 元谋古猿牙齿测量数据的统计分析及其在分类研究上的意义[J]. *科学通报*, 1999, 44(23): 2481-2488.
- [4] 莫少强. 数字式中文全文文献格式的设计与研究[J/OL]. *情报学报*, 1999, 18(4): 1-6[2001-07-08]. <http://www.periodical.wanfangdata.com.cn/periodical/qbxb/qbxb99/qbxb9904/990407.htm>.
- [5] KANAMORI H. Shaking without quaking[J]. *Science*, 1998, 279(5359): 2063-2064.
- [6] CAPLAN P. Cataloging internet resources[J]. *The Public Access Computer Systems Review*, 1993, 4(2): 61-66.