

枸橼酸铋钾的物理吸附能力与其药理作用关系的初步研究

李秀梅*, 杨柳, 赵欣欣(重庆市食品药品检验所, 重庆 401121)

中图分类号 R961 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0918-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.16

摘要 目的:初步探讨枸橼酸铋钾的药理作用是否与其物理吸附能力相关。方法:以14个厂家的枸橼酸铋钾胶囊、6个厂家的枸橼酸铋钾片及6个厂家的原料药为试验样品,进行本品原料药和制剂溶液的丁达尔试验,以考察其是否为胶体溶液;对其胶囊和片剂参照《美国药典》方法测定其中可溶性铋含量、参照《中国药典》方法测定其中总铋含量,以考察本品制剂中可溶性铋的含量百分比以及本品的胶粒粒径;测定不同厂家原料药的黏度并进行所有样品在人工胃液中的沉降与挂壁试验。结果:本品溶液观察到丁达尔现象发生;各厂家制剂中的可溶性铋含量与总铋含量均无明显差异,胶粒粒径小于10 nm;各厂家原料药的黏度均小于10 ml/g,各厂家样品间无明显差异;各厂家原料药和制剂溶于人工胃液后均未出现明显的挂壁现象,各自所形成沉降物质的高度和体积数不完全一致,K值(最终沉降体积/起始体积50 ml)均在一定范围内。结论:本品溶液为胶体,但胶粒小;片剂和胶囊在水中主要以可溶性铋存在;各厂家产品间及不同剂型间的物理吸附能力无明显差异。本品的药理作用与其物理吸附能力之间可能无关。

关键词 枸橼酸铋钾;原料药;片剂;胶囊;物理吸附能力;药理作用

Preliminary Study on the Relationship between Physical Adsorption Capacity and Pharmacological Effect of Bismuth Potassium Citrate

LI Xiu-mei, YANG Liu, ZHAO Xin-xin(Chongqing Institute for Food and Drug Control, Chongqing 401121, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To preliminarily explore whether the physical adsorption capacity of bismuth potassium citrate (BPC) is related to its pharmacological effect. METHODS: BPC capsules from 14 manufacturers, BPC tablets from 6 manufacturers, and crude drug from 6 manufacturers were used as samples to investigate whether the solution for crude drug and preparation was colloidal solution by Tyndall test. The content of soluble bismuth in tablets and capsules were determined by the method stated in *United States Pharmacopoeia* (USP), and the total content of bismuth was determined by the method stated in *Chinese Pharmacopoeia* (CP) to investigate the percentage of soluble bismuth and the particle size of colloidal preparation. The viscosity of crude drug from different manufacturers was determined and the settlement test and hanging wall test of all samples in artificial gastric juice were conducted. RESULTS: Tyndall phenomenon happened in this product; there were no significant differences between the content of soluble bismuth and total content of bismuth in the products from different manufacturers, and the particle size colloidal particles was less than 10 nm. The viscosity of crude drug from different manufacturers was less than 10 ml/g, and had no significant differences among different manufacturers. There was no obvious hanging wall phenomenon of crude drug and preparation in artificial gastric juice. The sedimentation height and volume number were not consistent completely, and the K values (the final settlement volume / initial volume 50 ml) were in a certain range. CONCLUSIONS: This product is colloidal solution, but the particles are small; the tablets and capsules mainly exist as soluble bismuth in water. The physical adsorption capacity has no significant difference among different manufacturers and different dosage forms. The pharmacological effects of BPC are possibly unrelated to its physical adsorption capacity.

KEYWORDS Bismuth potassium citrate; Crude drug; Tablets; Capsules; Physical adsorption capacity; Pharmacological effects

枸橼酸铋钾系一种组成不定的铋复合物,可阻止胃酸、酶及食物对溃疡的侵袭,临床上用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡及红斑渗出性胃炎、糜烂性胃炎。《中国药典》于1995年版开始收载,其在国外药典中均未收载(《美国药典》中收载了枸橼酸铋),也未查到相关的国外文献。

本品药理作用机制特殊,不被人体所吸收^[1-4],因此很难找到适宜的体外试验模型对其有效性进行比较研究。通常认为,枸橼酸铋钾等铋制剂的药理作用是由其产生的弥散性的保护层覆盖于溃疡面上而发挥的,因此推论其药理作用可能

与其物理吸附能力有关^[5],即与黏度和沉降挂壁能力有关。为探索本品是否依靠物理吸附能力而产生药理作用,笔者通过丁达尔试验及测定其胶粒粒径以考察其胶体性质,通过测定铋含量、黏度和进行沉降挂壁试验以考察其物理性质及物理吸附能力。

1 材料

1.1 仪器

RCZ-8型溶出度仪(天津大学天发仪器厂);6800型原子吸收分光光度计(日本岛津公司);MSU224S-100-DU、MSU225S-100-DU型电子天平(德国Sartorius公司)。

1.2 药品与试剂

* 正高级工程师,硕士。研究方向:药品、化妆品、保健食品检验。电话:023-86072737。E-mail:swzp9415@126.com

枸橼酸铋钾胶囊共14批(四川HX厂,批号:20101102;江苏JC厂,批号:101115;郑州HD厂,批号:101121;FR药业,批号:20101202;重庆KR厂,批号:410001;珠海LZ制药,批号:101102;浙江ZY厂,批号:100905;山西DYT厂,批号:1016001;济南HJ厂,批号:100501;汕头JS厂,批号:110102;苏州DR厂,批号:11011005;赣州BD厂,批号:20100801;天津HZ厂,批号:110103;湖南HND厂,批号:100701。规格:均为每粒0.3g);枸橼酸铋钾片共6批(江西YDRH厂,批号:101001;浙江ZY厂,批号:110307;石家庄HC厂,批号:20110301;HB制药,批号:906002;珠海LZ制药,批号:110201;湖北KY厂,批号:110402。规格:均为每片0.3g);枸橼酸铋钾原料药共6批(浙江ZY厂,批号:20100501,含铋量:37.3%;上海HS厂,批号:1105003,含铋量:37.5%;苏州DR厂,批号:110110001,含铋量:36.7%;赣州BD厂,批号:20110501,含铋量:36.4%;珠海LZ制药,批号:1101014,含铋量:35.3%;湖北KY厂,批号:110302,含铋量:35.7%);铋标准溶液[中国计量科学研究院,编号:GBW(E)080271-9111,质量浓度:100 μg/ml]。

2 方法与结果

2.1 丁达尔试验

取本品原料药3g或与主成分3g相当的制剂,置于2010年版《中国药典》(二部)附录溶出度测定第三法^[6]用的小杯中,加入200ml纯化水,溶解,在暗背景下,用激光笔光束照射,可观察到丁达尔现象,表明本品溶液属于胶体溶液,详见图1。

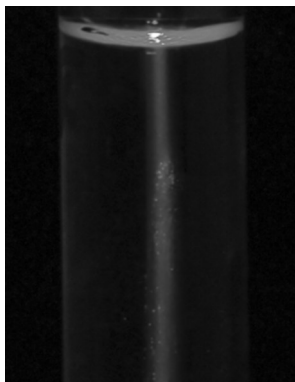


图1 枸橼酸铋钾的丁达尔现象

Fig 1 Tyndall phenomenon of BPC

2.2 可溶性铋和总铋含量的测定

参照《美国药典》中枸橼酸铋项下的可溶性铋测定法^[7]测定本品中可溶性铋的含量,参照《中国药典》的容量法^[6]测定本品的总铋含量;比较二者的差异可考察本品的可溶性铋在总铋含量中的百分比。同时,由于测定可溶性铋含量时需要使用0.01 μm的超滤膜,则可从另一个角度考察本品胶粒的粒径。

2.2.1 采用《美国药典》方法测定可溶性铋的含量 对14个厂家的胶囊和6个厂家的片剂进行可溶性铋的含量测定,方法如下:取5粒胶囊的内容物(或5片片剂)称质量,用溶出度测定第三法的装置,以100ml纯化水为溶剂,在室温下(25℃)以150 r/min转速搅拌,经2h后离心(8000 r/min,离心半径5cm)8min后,取上清液用0.01 μm超滤膜滤过,取续滤液0.2ml至25ml量瓶中,用2%硝酸稀释至刻度,照原子吸收分光光度法测定铋的含量^[7-8]。可溶性铋的含量测定结果见表1、表2。

表1 各厂家枸橼酸铋钾片可溶性铋和总铋含量测定结果(%)

Tab 1 Determination results of content of soluble bismuth and total bismuth in BPC tablets from different manufacturers (%)

厂家名称	可溶性铋含量(《美国药典》法)	总铋含量(《中国药典》法)
江西YDRH厂	98.5	99.7
浙江ZY厂	96.2	101.0
石家庄HC厂	95.2	92.7
HB制药	97.7	99.3
珠海LZ制药	95.6	97.6
湖北KY厂	100.9	94.9

表2 各厂家枸橼酸铋钾胶囊可溶性铋和总铋含量测定结果(%)

Tab 2 Determination results of content of soluble bismuth and total bismuth in BPC capsules from different manufacturers (%)

厂家名称	可溶性铋含量(《美国药典》法)	总铋含量(《中国药典》法)
四川HX厂	101.6	101.3
江苏JC厂	101.2	98.7
郑州HD厂	92.3	93.0
FR药业	96.5	98.9
重庆KR厂	101.6	98.7
珠海LZ制药	99.8	98.5
浙江ZY厂	100.2	100.4
山西DYT厂	97.0	94.9
济南HJ厂	102.3	99.8
汕头JS厂	99.0	99.7
苏州DR厂	102.9	99.4
赣州BD厂	100.9	96.4
天津HZ厂	97.9	98.8
湖南HND厂	101.6	98.2

2.2.2 采用《中国药典》容量法测定总铋含量 方法:取本品约0.5g,精密称定,加水50ml溶解后,再加硝酸溶液(1→3)3ml与二甲酚橙指示液2滴,用乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol/L)滴定至黄色。每1ml乙二胺四醋酸二钠滴定液(0.05 mol/L)相当于10.45 mg的铋(Bi)。总铋含量测定结果见表1、表2。

由表1、表2结果可知,本品胶囊和片剂中的可溶性铋含量与总铋含量的测定结果基本一致,表明本品在水中主要是以可溶性铋存在,同时还表明本品的胶粒粒径小于0.01 μm,即10 nm。

2.3 黏度测定

胶体通常有黏性。为考察本品黏度,称取本品原料药(约相当于含铋100 mg),溶于50ml纯化水中,以纯化水为溶剂,按《中国药典》附录VI G黏度测定法第三法测定^[9],计算特性黏数,结果见表3。

表3 各厂家枸橼酸铋钾原料药的黏度测定结果(ml/g)

Tab 3 Viscosity of BPC crude drug from different manufacturers (ml/g)

厂家名称	特性黏数
浙江ZY厂	6.66
上海HS厂	4.61
苏州DR厂	9.63
赣州BD厂	4.40
珠海LZ制药	8.32
湖北KY厂	9.35

表3结果表明,不同厂家的枸橼酸铋钾原料药水溶液的特性黏数值均小于10 ml/g,各厂产品间差异不明显,表明本品的物理吸附能力差别不明显,从另一方面表明不同原料药厂家来源生产的制剂的药效区别与物理吸附能力的差异没有必然联系。

2.4 沉降与挂壁试验^[9]

为进一步考察本品对组织的覆盖是否与其物理性的黏附、附着能力有关系,参照2010年版《中国药典》附录口服混悬剂的沉降体积比测定法^[9]和相关文献^[6],对本品溶液进行沉降与挂壁试验:取不同来源的原料药,以及14个厂家的胶囊和6个厂家的片剂适量,分别溶解于50 ml的人工胃液后转移到50 ml的具塞量瓶中,混匀后,观察溶液的状态变化,并记录5、15、30、60、120、180 min后及最终的体积和高度。结果,本品未见明显的挂壁现象;各厂家的原料药、胶囊以及片剂的沉降体积和高度随时间延长而降低,沉降体积均在5~6 h后趋于稳定,计算K值(即最终沉降体积与起始体积50 ml的比值),详见表4、表5、表6。

表4 各厂家枸橼酸铋钾原料药沉降试验结果

Tab 4 Settlement test results of BPC crude drug from different manufacturers

厂家名称	指标	不同时间的沉降体积和高度(体积,ml;高度,mm)							K值
		5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	最终	
珠海LZ制药	体积	50	49	44	31	20	19	9	0.18
	高度	124.0	121.5	109.1	76.9	49.6	47.1	22.3	
苏州DR厂	体积	50	45	36	23	14.5	13.5	7.5	0.15
	高度	124.0	111.6	89.3	57.0	36.0	33.5	18.6	
赣州BD厂	体积	50	49	48.5	47	27	26	10	0.20
	高度	124.0	121.5	120.3	116.6	67.0	64.5	24.8	
浙江ZY厂	体积	50	48	41	28	19	18	10	0.20
	高度	124.0	119.0	101.7	69.4	47.1	44.6	24.8	
湖北KY厂	体积	50	47	41	29	19	18	9	0.18
	高度	124.0	116.6	101.7	71.9	47.1	44.6	22.3	
上海HS厂	体积	50	49	45.5	27	18	17	10	0.20
	高度	124.0	121.5	112.8	67.0	44.6	42.2	24.8	

表5 各厂家枸橼酸铋钾片沉降试验结果

Tab 5 Settlement test results of BPC tablets from different manufacturers

厂家名称	原料来源	指标	不同时间的沉降体积和高度(体积,ml;高度,mm)							K值
			5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	最终	
石家庄HC厂	上海HS厂	体积	42	30	20	14	11	10	6	0.12
		高度	104.2	74.4	49.6	34.7	27.3	24.8	14.9	
HB制药	上海HS厂	体积	47	40	32	20	13.5	12.5	7	0.14
		高度	116.6	99.2	79.4	49.6	33.5	31.0	17.4	
珠海LZ制药	珠海LZ制药	体积	49	48.5	47.5	45.5	25.5	22.5	8.5	0.17
		高度	121.5	120.3	117.8	112.8	63.2	55.8	21.1	
浙江ZY厂	浙江ZY厂	体积	49	49	48	45.5	35	31	10	0.20
		高度	121.5	121.5	119.0	112.8	86.8	76.9	24.8	
江西YDRH厂	赣州BD厂	体积	48	45	34	19	14	13	7	0.14
		高度	119.0	111.6	84.3	47.1	34.7	32.2	17.4	
湖北KY厂	湖北KY厂	体积	47	40	30	18	13	12.5	7	0.14
		高度	116.6	99.2	74.4	44.6	32.2	31.0	17.4	

由表4、表5、表6结果可知,本品原料药溶液的K值为0.15~0.20,片剂溶液的K值为0.12~0.20,胶囊溶液的K值为0.10~0.24。另由相同厂家的原料药所生产的不同剂型的产品K值不完全一致,如珠海LZ制药公司不同剂型的产品K

表6 各厂家枸橼酸铋钾胶囊沉降试验结果

Tab 6 Settlement test results of BPC capsules from different manufacturers

厂家名称	原料来源	指标	不同时间的沉降体积和高度(体积,ml;高度,mm)							K值
			5 min	15 min	30 min	60 min	120 min	180 min	最终	
珠海LZ制药	珠海LZ制药	体积	50	48.5	48	47	43	41	12	0.24
		高度	141.0	136.8	135.4	132.5	121.3	115.6	33.8	
赣州BD厂	赣州BD厂	体积	50	42	30	15	11	10	6	0.12
		高度	124.0	104.2	74.4	37.2	27.3	24.8	14.9	
江苏JC	赣州BD厂	体积	48.0	44.0	36	23	15	14	7	0.14
		高度	119.0	109.1	89.3	57.0	37.2	34.7	17.4	
重庆KR厂	赣州BD厂	体积	31	17	12	9.5	8.5	8	5	0.10
		高度	80.6	44.2	31.2	24.7	22.1	20.8	13.0	
浙江ZY厂	浙江ZY厂	体积	41	30	35	15	11.5	10.5	6	0.12
		高度	115.6	84.6	98.7	42.3	32.4	29.6	16.9	
湖南HND厂	赣州BD厂	体积	48	44	39.5	22	12.5	12.5	7.5	0.15
		高度	119.0	109.1	98.0	54.6	31.0	31.0	18.6	
天津HZ厂	湖北KY厂	体积	49	46	39	26	16	15	7	0.14
		高度	121.5	114.1	96.7	64.5	39.7	37.2	17.4	
济南HJ厂	赣州BD厂	体积	49	45	38.5	25	16	15	8	0.16
		高度	121.5	111.6	95.5	62.0	39.7	37.2	19.8	
汕头JS厂	赣州BD厂	体积	40	30	20	15	13	12	9	0.18
		高度	99.2	74.4	49.6	37.2	32.2	29.8	22.3	
FR药业	上海HS厂	体积	48	45	39	27.5	16	15	9	0.18
		高度	119.0	111.6	96.7	68.2	39.7	37.2	22.3	
郑州HD厂	上海HS厂	体积	36	21	14	11	8	7	6	0.12
		高度	89.3	52.1	34.7	27.3	19.8	17.4	14.9	
苏州DR厂	苏州DR厂	体积	48	42	31.5	17.5	12	11	7	0.14
		高度	119.0	104.2	78.1	43.4	29.8	27.3	17.4	
四川HX厂	上海HS厂	体积	36	21	14	11	8	7	6	0.12
		高度	89.3	52.1	34.7	27.3	19.8	17.4	14.9	
山西DYT厂	赣州BD厂	体积	48	42	31.5	17.5	12	11	7	0.14
		高度	119.0	104.2	78.1	43.4	29.8	27.3	17.4	

值分别为原料药0.18、片剂0.17、胶囊0.24。不同制剂厂家采用相同厂家的原料药生产所得同一剂型产品的K值也不完全一致,如表6中,有7个厂家采用了赣州BD厂的原料药,所得产品的K值分别为0.12、0.14、0.10、0.15、0.16、0.18、0.14。上述分析结果表明,各厂家不同剂型产品所形成沉降物质的高度和体积数不完全一致,K值虽在一定范围内,但无明显规律。由此可看出,本品原料药、制剂溶液的沉降挂壁能力无明显规律,从另一方面表明本品物理性的黏附、附着能力与其对组织的覆盖能力之间没有必然联系。

3 讨论

本品为组成不定的含铋复合物,《中国药典》对本品原料药的含量规定为“按照干燥品计算,含铋(Bi)应为35.0%~38.5%^[6]”。

枸橼酸铋钾作为国家基本药物,在以作用机制为保护胃黏膜损伤的药物中拥有特有的市场份额,使用人群不少。然而,由于其结构性质的特殊性以及作用机制的特殊性使得对其研究的手段非常有限,因此多年来一直鲜见对其质量和作用进行比较性研究的文献。

绝大多数的固体药物是通过其溶解吸收后进入血液循环而发生药理作用。目前,国内外已普遍认可对固体制剂疗效的比较研究可采用溶出度试验进行生物利用度的比较分析。然而,由于本品不被人体所吸收,是通过在胃的酸性环境中形成弥散性的保护层覆盖于溃疡面上产生药理作用,根本不进

HPLC法测定氯霉素滴眼液在兔眼房水中的质量浓度

聂 绩*,张 潜#,余凤玮,袁 野(重庆市渝北区人民医院,重庆 400112)

中图分类号 R927.2;R978.1*3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)07-0921-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.07.17

摘要 目的:测定氯霉素滴眼液在兔眼房水中的质量浓度。方法:在6只兔眼结膜囊内滴入氯霉素滴眼液100 μ l,于滴眼后5、15、30、60、120、180 min取眼房水,加甲醇后涡旋、离心,高效液相色谱法测定上清液中氯霉素质量浓度。色谱柱为Hypersil ODS C₁₈,流动相为甲醇-0.34%磷酸二氢钾水溶液(55:45),检测波长为273 nm,流速为1.0 ml/min,柱温为30 $^{\circ}$ C,进样量为20 μ l。结果:氯霉素检测质量浓度的线性范围为0.125~4 μ g/ml($r=0.998\ 6, n=6$),方法回收率为91.28%~98.35%、提取回收率为88.89%~96.92%($n=3$),日内RSD为2.98%、日间RSD为3.34%($n=5$);各时间点眼房水样品中氯霉素质量浓度分别为0、(0.331 \pm 0.041)、(0.251 \pm 0.049)、(0.133 \pm 0.052)、(0.068 \pm 0.042)、(0.035 \pm 0.043) μ g/ml。结论:本方法灵敏、结果准确,可用于兔眼房水中氯霉素质量浓度的测定。

关键词 高效液相色谱法;氯霉素滴眼液;兔;房水;质量浓度测定

Concentration Determination of Chloramphenicol Eye Drops in Aqueous Humor of Rabbits by HPLC

NIE Ji, ZHANG Qian, YU Feng-wei, YUAN Ye(Chongqing Yubei District People's Hospital, Chongqing 400112, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for content determination of Chloramphenicol eye drops in aqueous humor of rabbits. METHODS: 6 rabbits were given Chloramphenicol eye drops 100 μ l via conjunctival sac; 5, 15, 30, 60, 120 and 180 min later, the aqueous humor was collected, and whirled and centrifuged with methanol. The concentration of chloramphenicol in supernatant was determined by HPLC. The determination was performed on Hypersil ODS C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-0.34% KH₂PO₄ (55:45) at the flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 273 nm and column temperature was 30 $^{\circ}$ C. The injection volume was 20 μ l. RESULTS: The linear range of chloramphenicol was 0.125-4 μ g/ml ($r=0.998\ 6, n=6$) with method recovery rate of 91.28%-98.35% and extraction recovery rate of 88.89%-96.92% ($n=3$). RSDs of inter-day and intra-day were 2.98% and 3.34% ($n=5$). The concentrations of chloramphenicol were 0, (0.331 \pm 0.041), (0.251 \pm 0.049), (0.133 \pm 0.052), (0.068 \pm 0.042) and (0.035 \pm 0.043) μ g/ml at different time points. CONCLUSIONS: The method is sensitive and accurate, and can be used for the determination of chloramphenicol in aqueous humor of rabbits.

KEYWORDS HPLC; Chloramphenicol eye drops; Rabbits; Aqueous humor; Concentration determination

入血液循环,因此溶出度试验对本品不适用。至今为止,尚未见国内外报道关于本品作用机制且十分有效而完善的体外试验方法。加之本品组成不定,又无紫外吸收,使得常用的紫外、色谱等研究手段都不适用,因此,甚至国内外都鲜见关于本品结构性质的研究。笔者尝试考察本品的物理吸附能力与其药理作用之间是否具有联系,期望能对本品药效的体外评价研究起到抛砖引玉的作用。

笔者参考十分有限且不完善的文献,以及根据对本品结构和作用方式的猜想,初步选择黏度试验、沉降挂壁试验考察本品的物理吸附能力,拟通过考察这些指标的差异以推测和进一步探索其与药效差异的关系。当然,目前尚找不到科学依据说明这些试验是否能代表本品在体内的黏附情况。本次试验结果表明,不同厂家、不同剂型的枸橼酸铋钾的物理吸附能力无明显差异,初步预测其对溃疡组织面的覆盖能力无明显差异,因此推测本品的物理吸附能力与本品的药理作用之间无必然联系。

* 药师,硕士。研究方向:缓控释制剂。电话:023-61800287。
E-mail:nie1ji@163.com

通信作者:主治医师,硕士。研究方向:药理学。电话:023-61802519。E-mail:405995984@qq.com

参考文献

- [1] 崔荣丽,董秀云,刘秀敏.含铋药物对胃黏膜的保护作用及其机制的研究[J].北京医学,2006,28(12):749.
- [2] 唐承薇,刘新才.胶体铋的药效学研究[J].重庆医科大学学报,1997,17(1):63.
- [3] 陆美珍.胶体次枸橼酸铋的作用方式[J].天津药学,1982,4(4):54.
- [4] 董秀云,王立新,周丽,等.胃黏膜保护剂的作用及其机制的研究[J].中华消化杂志,2002,22(9):526.
- [5] 于芝颖,张海英,李玉珍.4厂家铋制剂的质量评价[J].中国医院药学杂志,2006,26(1):80.
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].北京:中国医药科技出版社,2010:523-524、附录15-16、附录42-44、附录85-87.
- [7] United States Pharmacopeial Convention. USP[S]. 34ed. Philadelphia: National Publishing, 2011:2 051.
- [8] 毕雪艳.火焰原子吸收法测定胶体果胶铋胶囊中铋的含量[J].药物分析杂志,2007,27(11):1 783.

(收稿日期:2014-03-25 修回日期:2014-12-24)

(编辑:刘 萍)