

琥珀酸去甲文拉法辛缓释微丸胶囊的制备及微丸体外释药研究

陈才*,何芳,龙锐*(重庆医科大学附属第一医院药学部,重庆 400016)

中图分类号 R943 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4436-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.34

摘要 目的:制备琥珀酸去甲文拉法辛(DVS)缓释微丸胶囊,并对微丸体外释药特性进行研究。方法:采用醇溶上药法制备DVS微丸,并进行微丸质量评价及粉体学性质研究。用乙基纤维素和羟丙甲基纤维素作为包衣材料,流化床包衣制备DVS缓释微丸,干燥后装入肠溶空心胶囊中,制得缓释微丸胶囊。考察缓释微丸的体外释药特性、不同干燥时间(1~24 h)和人工胃液对其释药的影响。结果:DVS微丸和DVS缓释微丸的膜表面均光洁、有散在分布的小孔。DVS微丸中DVS的含量为19.56%(RSD=0.53%, $n=10$),上药率为94%,堆密度为0.792 1 g/ml,圆整度为7.84°,休止角为21.3°。DVS缓释微丸经不同时间干燥后的释药差异无统计学意义($P>0.05$),经人工胃液处理3 h后累积释药度降低;DVS缓释微丸释药规律符合一级动力学过程。结论:本方法成功制成具有缓释作用的DVS缓释胶囊,且制备过程中可不进行干燥。

关键词 琥珀酸去甲文拉法辛;缓释微丸;流化床包衣;体外释药;制备

Study on Preparation of Desvenlafaxine Succinate Sustained-release Pellets Capsules and Drug Release *in vitro* of Pellets

CHEN Cai, HE Fang, LONG Rui (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To prepare Desvenlafaxine succinate (DVS) sustained-release pellets capsules, and to investigate the release property *in vitro* of pellets. METHODS: The pellets containing DVS were prepared by alcohol solution. The quality and micromeritics of DVS pellets were studied. Using ethylcellulose (EC) and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) as coating materials, DVS sustained-release pellets were prepared by fluid-bed, and then put into enteric hollow capsule. The release property *in vitro* of DVS sustained-release pellets, and the effects of different drying time (1-24 h) and artificial gastric juice on drug release were investigated. RESULTS: DVS pellets and DVS sustained-release pellets were smooth and had scattered ostiole in surface. The content of DVS in DVS pellets was 19.56% (RSD=0.53%, $n=10$), and drug-loading rate was 94%; bulk density was 0.792 1 g/ml; roundness degree was 7.84°; angle of repose was 21.3°. There was no statistical significance in the difference of drug release for DVS sustained-release pellets after dried for different time ($P>0.05$), and accumulative release rate decreased 3 h after treated with artificial gastric juice; the release regularity of DVS sustained-release pellets fitted to first-order kinetic equation. CONCLUSIONS: DVS sustained-release capsules are prepared successfully by this method, and can be not dried during preparation.

KEYWORDS Desvenlafaxine succinate; Sustained-release pellet; Fluid-bed coating; Drug release *in vitro*; Preparation

抑郁症是一种以持久且显著的情感低落、思维缓慢、认知功能受损、精神运动性迟缓为主要特征的心境障碍。2013年世界卫生组织(WHO)的统计结果表明,世界范围内的抑郁症和恶劣心境者的发病率高达12.8%^[1]。其中重度抑郁症(Major depressive disorder, MDD)在美国和全世界范围内的发病率分别为16%~17%和3%~17%,已成为全世界范围内第四大致残因素,预计至2020年将继缺血性心血管疾病后,成为第二大致残因素^[2]。然而,目前临床上仍无治疗效果可预测、效率较高和缓解率较好的抗抑郁药。

琥珀酸去甲文拉法辛(Desvenlafaxine succinate, DVS)是首个美国FDA批准上市,用于治疗重度抑郁症的选择性5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂(Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)^[3],其作用机制与盐酸文拉法辛类似,能高效、选择性地抑制对突触前膜5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取,具有耐受性强、安全性好、口服生物利用度高等特点^[4]。DVS在50~400 mg/d的剂量范围内,药理学呈线性

分布^[5],治疗MDD有效且耐受性较好^[6-9]。DVS血浆蛋白结合率为30%,表观分布容积为3.4 L/kg。临床研究表明,约45%的DVS以原型通过尿液排泄,其余的主要经II相反应葡萄糖醛酸化而生成葡萄糖醛酸结合物,经肾脏排泄,小部分在肝脏中经细胞色素P₄₅₀(CYP)3A4代谢生成氮氧双去甲基文拉法辛^[10]。目前,DVS在美国上市的为缓释制剂,每日只需口服1次,国内还没有DVS的相关剂型上市。为了满足国内患者的需求,本研究采用微丸包衣技术制备DVS缓释胶囊,并进行体外释药度研究,以开发符合《中国药典》规定的、工艺简单且具有自主知识产权的DVS缓释胶囊。

1 材料

1.1 仪器

UV-2401型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);A-120-CSi型电子天平(西班牙Cobos公司);Mini-Glatt型流化床(德国Glatt公司);3号胶囊填充板(重庆朗斯制药机械有限公司);S4800型扫描电镜(日本Hitachi公司);TCL-16型高速台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

DVS对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100005-201406,纯度:100%);DVS原料药(重庆康刻尔制药有限公司)

* 药师。研究方向:新药设计与合成、药物新剂型。电话:023-89012410。E-mail:175508404@qq.com

通信作者:主管药师,博士。研究方向:医院药学。电话:023-89012410。E-mail:lrzj820@aliyun.com

司,批号:130501,纯度:99.9%);蔗糖丸芯(上海卡乐康包衣技术有限公司,批号:A1302);肠溶空心胶囊(浙江绍兴康可胶囊有限公司,批号:20140216);乙基纤维素(EC,上海Colorcon公司,批号:69010682);羟丙甲基纤维素(HPMC,日本旭化成株式会社,批号:CW1201);聚乙烯吡咯烷酮K30(PVP K30,上海伯奥生物科技有限公司,批号:20130305);聚乙二醇6000(PEG6000,四川瀚华药用辅料公司,批号:1201121);奎二酸二丁酯(DBS,国药集团化学试剂有限公司);DVS缓释胶囊(自制,批号:20130601、20130602、20130603,规格:每粒50 mg);其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 DVS缓释微丸胶囊的制备

2.1.1 DVS微丸的制备 采用醇溶上药法制备DVS微丸。首先将PVP K30和NaCl完全溶解于去离子乙醇中,在搅拌条件下,将DVS溶于乙醇溶液中。蔗糖丸芯作为空白载体,采用Mini-Glatt型流化床底喷装置将乙醇溶液包裹至空白蔗糖丸芯表面^[11-12]。制备DVS微丸的处方:空白蔗糖丸芯200 g,DVS 77 g,PVP K30 100 g,NaCl 1.8 g,95%乙醇2 000 ml。DVS微丸的工艺参数:进风容积75~100 m³/h,进风温度55℃,物料温度45~60℃,喷雾压力2.2 bar,插入喷嘴直径1.2 mm,流速2.5 ml/min。

2.1.2 DVS缓释微丸胶囊的制备 将PEG6000和HPMC分别加入去离子水中,搅拌使其完全溶解。将EC加入乙醇中,静置过夜使其完全溶解。然后在搅拌条件下,将水溶液加入乙醇溶液中,搅拌至呈澄清的乙醇水溶液。在搅拌条件下,将DBS加入乙醇水溶液中,搅拌4 h。采用Mini-Glatt型流化床底喷装置将乙醇水溶液均匀包裹至DVS微丸表面,制得DVS缓释微丸。流化床中干燥,然后置于肠溶空心胶囊中,制得DVS缓释微丸胶囊^[11-12]。制备DVS缓释微丸的处方:DVS微丸350 g,EC 20 g,PEG6000 5 g,HPMC 50 g,DBS 3 ml,乙醇800 ml,去离子水100 ml。DVS缓释微丸的工艺参数:进风容积90~110 m³/h,进风温度50℃,物料温度35~45℃,喷雾压力2.0 bar,插入喷嘴直径1.2 mm,流速2.5 ml/min。

2.2 方法学考察

2.2.1 标准曲线的绘制 精密称取DVS对照品20.0 mg,置于100 ml量瓶中,加入适量的0.9% NaCl溶液溶解并定容至刻度,摇匀后作为贮备液。分别精密量取适量贮备液,加入0.9% NaCl溶液,制成含DVS分别为10、20、40、60、80、100 μg/ml的对照品溶液,在282 nm波长处检测吸光度(A)。以A对质量浓度(c)进行线性回归,得回归方程为 $A=0.0094c+0.0077$ ($r=0.998$)。结果表明,DVS检测质量浓度的线性范围为10~100 μg/ml。

2.2.2 回收率试验 精密称取DVS原料药适量(约相当于DVS标示量的50%、80%、100%)各3份,按“2.1”项下方法制成缓释微丸,加入适量的0.9% NaCl溶液稀释后,于282 nm波长处测定吸光度,根据回归方程计算得相应质量浓度,再计算低、中、高质量浓度供试品的平均回收率分别为100.24%、99.55%、100.89%,RSD分别为1.25%、1.05%、1.33%($n=3$)。

2.2.3 稳定性试验 按“2.1.2”项下方法制备DVS缓释微丸,加入0.9% NaCl溶液稀释后,放置0、2、4、6、8、12、24 h测定吸光度。结果显示,吸光度的RSD=0.73%($n=7$)。

2.2.4 精密考察 精密量取适量“2.2.1”项下的DVS对照品

贮备液于量瓶中,分别稀释成低、中、高质量浓度(40、50、60 μg/ml)的对照品溶液,于282 nm波长处测定吸光度。同日内测定6次,考察日内精密性;每天1次,连续测定6 d。考察日间精密性。结果显示,低、中、高质量浓度对照品溶液吸光度的日内RSD分别为0.77%、0.82%、0.46%($n=6$),日间RSD分别为1.07%、0.82%、0.94%($n=6$)。

2.3 药物含量测定

取DVS微丸研细,精密称取适量(约相当于DVS 5 mg),置于100 ml量瓶中,加少0.9% NaCl溶液,超声20 min,冷却至室温,再加0.9% NaCl溶液释至刻度,摇匀后水系滤膜过滤。取续滤液适量,于282 nm波长处测定吸光度,根据回归方程计算DVS微丸中DVS的含量。

2.4 DVS微丸的质量评价及粉体学性质的研究^[13]

2.4.1 含量均匀度 分别称取10批次的DVS微丸适量,按“2.3”项下方法测定微丸中DVS的含量,考察微丸的含量均匀性。结果显示,10批次样品DVS的含量分别为19.62%、19.54%、19.66%、19.52%、19.44%、19.70%、19.44%、19.66%、19.41%、19.60%,平均含量为19.56%,RSD=0.53%($n=10$)。结果表明主药含量均匀度较好。

2.4.2 上药率 上药率是指微丸中实际药物含量与理论含量的比值。根据含量均匀度检测结果可知,上药丸心实际药物含量为19.56%。按照“2.1.1”项下方法制备得到上药微丸370 g,计算DVS含量=370×19.56%=72.4 g,上药率=上药量/处方量×100%=72.4/77×100%=94%。结果表明DVS微丸上药率高、药物损失量小。

2.4.3 堆密度 称取一定质量(m)的微丸,置于100 ml量筒内,上下振动至体积不再发生变化,测定其体积(V),测定3次。按堆密度(d)= m/V 计算,结果 $d=0.7921$ g/ml($n=3$)。

2.4.4 圆整度 将一定数量的微丸置一平板上,将平板一侧抬起,测量在微丸开始滚动前倾斜平面与水平面的夹角,即为圆整度(φ)。 φ 越小,微丸的圆整度越好。结果,微丸的 $\varphi=7.84^\circ$ ($n=3$)。

2.4.5 流动性 休止角(α)大小可反映微丸的流动性,同时又可间接反映其圆整度。采用固定漏斗法,微丸自漏斗上自由落下,在半径为 r 的圆盘上形成堆集体,测定堆集体的高度(h), $\alpha=\arctan h/r$ 。 $\alpha\leq 30^\circ$ 为自由流动, α 越小,流动性越好。结果,微丸的 α 平均值为21.3°($n=3$)。

综上所述,DVS微丸圆整性和流动性都较好,可用于包衣。通过扫描电镜观察优化处方后制得的缓释微丸的表面形态,可见DVS微丸和DVS缓释微丸的膜表面光洁,有散在分布的小孔。DVS微丸和DVS缓释微丸的电镜扫描图见图1。

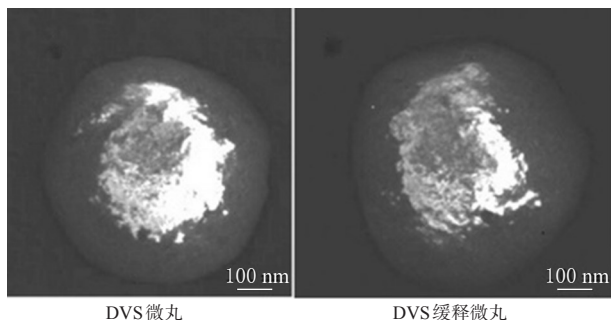


图1 DVS微丸和DVS缓释微丸的电镜扫描图

Fig 1 Electron microscope scanning of DVS pellet and DVS sustained-release pellet

2.5 体外释放试验

取DVS缓释微丸,采用转篮法测定,以0.9% NaCl溶液900 ml为释放介质,转速为100 r/min。经1、2、4、6、8、10、12、18、24 h分别取释放液10 ml,同时补加等量释放介质,释放液经水系滤膜过滤,取适量续滤液作为供试品溶液。精密称取DVS对照品适量,加0.9% NaCl溶液制成质量浓度为50 μg/ml的溶液,作为对照品溶液。取上述溶液在282 nm波长处测定吸光度,计算累积释放度。

2.6 热处理时间对DVS缓释微丸胶囊体外释药的影响

在60℃恒温箱中,将DVS缓释微丸分别放置1、2、4、6、8、10、12 h后取出,按“2.5”项下方法进行体外释放试验,测定吸光度,计算累积释放度,绘制释放曲线。结果显示,热处理不同时间对DVS缓释微丸的累积释放度无明显影响($P>0.05$),因此,流化床中的干燥时间选择1 h。热处理不同时间对DVS缓释微丸释药的影响见图2。

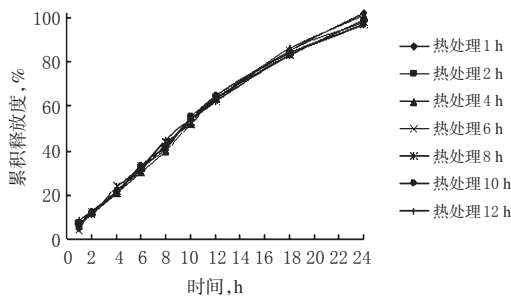


图2 热处理不同时间对DVS缓释微丸释药的影响

Fig 2 Effects of drying time on drug release of DVS sustained-release pellets

2.7 模拟胃酸对DVS缓释微丸体外释药的影响

在开始体外释放试验前,分别将DVS缓释微丸于人工胃液(0.1 mol/L的HCl溶液)中浸泡1、2、3 h,然后再置于900 ml 0.9% NaCl溶液中,按“2.5”项下方法进行体外释放试验。考察其在0.9% NaCl溶液中24 h内的释放行为,分别在1、2、4、6、8、10、12、18、24 h测定吸光度。DVS缓释微丸经人工胃液处理不同时间后的释药曲线见图3。

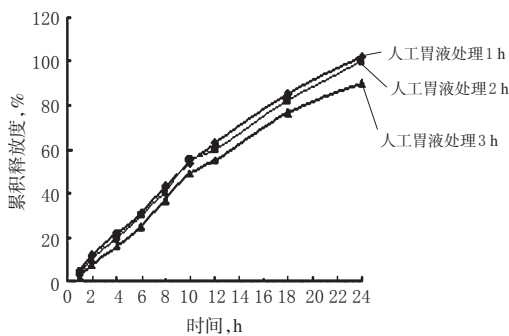


图3 DVS缓释微丸经人工胃液处理不同时间后的释药曲线

Fig 3 Release curves of DVS sustained-release pellets after treated with artificial gastric juice for different time

由图3可知,与“2.6”项下热处理1 h的释放曲线比较,DVS缓释微丸在人工胃液中处理1、2、3 h时的累积释放度稍有所下降。常见口服药物在胃中的停留时间为0.5~3 h,为了防止胃液对微丸中药物释放速度和释放量的影响,故将DVS缓释微丸装于肠溶空心胶囊中。

2.8 DVS缓释微丸体外释药机制考察

对DVS缓释微丸的体外释放试验数据分别按照零级、一

级和Higuchi释药动力学方程进行拟合,结果表明,DVS缓释微丸的体外释药过程符合一级动力学方程,即药物的释放速率呈浓度依赖性。DVS缓释微丸体外释药曲线拟合结果见表1(表中C为累积释放度,t为释放时间)。

表1 DVS缓释微丸体外释药曲线拟合结果

Tab 1 Fit results of release curves *in vitro* of DVS sustained-release pellets

| 释药机制 | 方程 | r |
|-----------|--------------------------|---------|
| 零级 | $C=4.106 3t+7.218 8$ | 0.982 5 |
| 一级 | $\ln(100-C)=-0.127 8t+4$ | 0.993 1 |
| Higuchi方程 | $C=24.59t^{1/2}-9.351 6$ | 0.979 7 |

3 讨论

与片剂等剂型相比较,微丸属于多剂量剂型。制备过程是将一个剂量的药物几乎均匀地分散至上百个微丸,因此,偶有单个微丸的破损不会导致大的释药量的变化。胃空速率等生理因素不易影响微丸的药物释放速率,且微丸能更均匀地分布至胃肠道,故微丸具有良好的疗效重现性^[3]。

在处方优化过程中,采用单因素筛选法对EC用量、HPMC用量、PEG6000用量、DBS用量、包衣增质量等因素进行了考察。试验结果表明,增加EC的量会延迟药物从微丸中释放;增加HPMC的量会导致药物初始释放的时间延迟,并且释放速率增加;加入适量PVP K30和PEG6000以控制并调节释药速率,其用量越大,药物从微丸中释放的速率越快;增塑剂DBS经4 h搅拌后包衣膜的稳定性最好;包衣增质量越大,释药速度越慢。最后,综合以上各因素的试验结果,获得最佳处方。

不同热处理时间对DVS缓释微丸中药物释放的影响无显著性差异($P>0.05$),说明在包衣过程中药物和高分子聚合物之间无相互作用。

另外也优化了流化床的工艺参数,以无黏连、无静电现象和进液速度快为标准进行优化,筛选了雾化压力、物流温度、进气流量、进风温度以及进液速度等参数,其中雾化压力和物料温度两个参数尤其重要,最后获得本试验的最优工艺参数。

经流化床制得的缓释微丸具有缓释特征。本研究为DVS缓释制剂的制备生产提供了试验基础。

参考文献

- [1] Dennis CL, Dowswell T. Interventions (other than pharmacological, psychosocial or psychological) for treating antenatal depression[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013,7(7):6 795.
- [2] Patten SB, Kennedy SH, Lam RW, *et al*. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults.I. classification, burden and principles of management[J]. *Affect Disord*, 2009, 117(Suppl 1):S5.
- [3] 孟江平.抗抑郁新药琥珀酸去甲文拉法辛的研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(10):927.
- [4] Nichols AI, Fatato P, Shenouda M, *et al*. The effects of desvenlafaxine and paroxetine on the pharmacokinetics of the cytochrome P450 2D6 substrate desipramine in healthy adults[J]. *J Clin Pharmacol*, 2009, 49(2):219.
- [5] Kamath J, Handratta V. Desvenlafaxine succinate for major depressive disorder: a critical review of the evidence [J]. *Expert Rev Neurother*, 2008, 8(12):1 787.

均匀设计法结合动态优化法优选复方独一味凝胶贴膏的提取工艺

王 森^{1*}, 欧水平^{2#}, 袁 涛³(1.遵义医学院药学院, 贵州 遵义 563003; 2.遵义医学院附属医院药剂科, 贵州 遵义 563003; 3.江西青峰药业有限公司, 江西 赣州 341008)

中图分类号 R283.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)31-4439-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.31.35

摘要 目的: 优选复方独一味凝胶贴膏的提取工艺。方法: 以浸膏得率、5种指标成分(马钱苷酸、山栀苷甲酯、龙胆苦苷、8-O-乙酰山栀苷甲酯、2',4'-二羟基查耳酮)提取率和纯度(5种指标成分含量之和/浸膏得率)为评价指标, 以乙醇用量、乙醇体积分数、提取时间为考察因素, 获得均匀设计优化工艺参数后, 进一步采用动态优化法优化提取时间。结果: 均匀设计优化工艺为8倍量90%乙醇回流提取2次, 每次1h; 优化后的浸膏得率为24.37%, 5种指标成分提取率依次为0.10%、0.51%、1.65%、0.74%、0.19%, 纯度为13.11%。动态优化后提取时间缩短为第1次40min、第2次30min, 浸膏得率为24.58%, 5种指标成分提取率依次为0.10%、0.52%、1.78%、0.75%、0.31%, 纯度为14.08%。结论: 均匀设计优选的提取工艺合理、稳定, 提取率高; 动态优化法可进一步缩短提取时间、降低耗能、节约生产成本。

关键词 独一味; 凝胶贴膏; 浸膏得率; 指标成分; 均匀设计; 动态优化法

Optimization of the Extraction Technology of Compound *Lamiophlomis rotata* Gel Plasters with Uniform Design and Dynamic Optimization Method

WANG Sen¹, OU Shuiping², YUAN Tao³ (1.School of Pharmacy, Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 2.Dept. of Pharmacy, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China; 3.Jiangxi Qinfeng Pharmaceutical Co. Ltd., Jiangxi Ganzhou 341008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To optimize the extraction technology of Compound *Lamiophlomis rotata* gel plasters. METHODS: With the yield of extractum, the extract rate and purity (sum of contents of 5 marker components/extract rate) of 5 marker components (loganin acid, shanzhiside methyl ester, gentiopicroside, 8-O-acetyl shanzhiside methyl ester, 2', 4'-dihydrochalcone) as indexes, with ethanol amount, ethanol concentration and extraction time as factors, uniform design (UD) was used to optimize technology parameters. Then dynamic optimization extraction method (DOEM) was employed to further optimize extraction time. RESULTS: The optimum extraction conditions of UD were as follows as 8-fold 90% ethanol, extracting 2 times, 1 h each time. The yield of extractum was 24.37%, and the extract rate of 5 marker components were 0.10%, 0.51%, 1.65%, 0.74% and 0.19%, respectively; the purity of them was 13.11%. The extraction time was reduced to 40 times at first time and 30 times at second time by DOEM; the extract rates of 5 marker components were 0.10%, 0.52%, 1.78%, 0.75% and 0.31%, respectively; the purity of them was 14.08%. CONCLUSIONS: The optimum extraction conditions of UD are reasonable and stable. DOEM can significantly reduce extraction time, consumption and production costs.

KEYWORDS *Lamiophlomis rotata*; Gel plasters; Yield of extractum; Marker components; Uniform design; Dynamic optimization method

- [6] Tourian K, Wang Y, Li Y. A 10-month, open-label evaluation of desvenlafaxine in Japanese outpatients with major depressive disorder[J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(4):2016.
- [7] Liebowitz MR, Tourian KA, Hwang E, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and tolerability of desvenlafaxine 10 and 50 mg/day in adult outpatients with major depressive disorder[J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1):94.
- [8] Thase ME, Kornstein SG, Germain JM, et al. An integrated analysis of the efficacy of desvenlafaxine compared with placebo in patients with major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(3):144.
- [9] Clayton AH, Kornstein SG, Rosas G, et al. An integrated analysis of the safety and tolerability of desvenlafaxine compared with placebo in the treatment of major depressive disorder[J]. *CNS Spectr*, 2009, 14(4):183.
- [10] Nichols AI, Richards LS, Behrle JA, et al. The pharmacokinetics and safety of desvenlafaxine in subjects with chronic renal impairment[J]. *Int J Clin Pharma Th*, 2011, 49(1):3.
- [11] 米丹凤, 张志荣, 赵越, 等. 扎托布洛芬缓释胶囊的制备及体外研究[J]. *四川大学学报: 医学版*, 2010, 41(1):166.
- [12] 鱼江, 封家福, 肖隆祥, 等. 伊拉地平缓释胶囊的制备工艺及体外释药研究[J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(3):512.
- [13] 张立超, 全山丛, 胡晋红, 等. 阿魏酸钠缓释小丸的制备及体外释药特性[J]. *中成药*, 2006, 28(10):1414.

* 副教授, 博士。研究方向: 中药新剂型新制剂。电话: 0851-28642515。E-mail: wangsen912912@126.com

通信作者: 副主任药师, 博士。研究方向: 医院药学。电话: 0851-28608517。E-mail: oushuiping1208@126.com

(收稿日期: 2016-05-25 修回日期: 2016-07-02)
(编辑: 邹丽娟)