

跨血脑屏障纳米给药系统载体的研究进展[△]

王立*,梁爽,张文君#,吕江维,薛冰,王淑静,赵瑛(哈尔滨商业大学药学院,哈尔滨 150076)

中图分类号 R944.9 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2700-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.30

摘要 目的:为深入研究和开发治疗脑部疾病的药物提供参考。方法:以“血脑屏障”“纳米给药系统”“脑靶向”“纳米药物”“载体”“Blood brain barrier”“Brain targeting”“Drug delivery system”“Nanomedicine”“Carrier”等为关键词,组合查询2001—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对跨血脑屏障(BBB)纳米给药系统载体的研究成果进行综述。结果与结论:共检索到相关文献242篇,其中有效文献26篇。脑靶向纳米给药系统的常用载体有脂质体、聚合物胶束、聚合物纳米粒、树枝状聚合物及固体脂质纳米粒。将脑靶向纳米载体系统用于脑部疾病对于诊断和治疗疾病意义重大,其能在一定程度上克服BBB阻碍作用,有很好的应用前景。但脑靶向纳米给药系统大多数仍停留在基础研究层面,在研究中仍存在着多种问题。今后应寻找BBB选择性更高的作用靶点,研发高效、低毒的跨BBB纳米药物。

关键词 脑部疾病;血脑屏障;纳米给药系统;脑靶向;载体;纳米药物

随着人口老龄化及生态环境的恶化,一些脑部疾病如脑肿瘤、阿尔茨海默病等严重危害着人类的身心健康^[1]。目前,虽然人们对脑部疾病有了一定的认识,但脑部的结构与功能上的复杂性导致了脑部疾病的临床治疗进展缓慢,尤其是血脑屏障(BBB)的存在更使得药物难以到达脑的病变组织并发挥疗效^[2]。纳米给药系统有望克服这一障碍,现已成为脑部疾病治疗药物研发的热点。笔者以“血脑屏障”“纳米给药系统”“脑靶向”“纳米药物”“载体”“Blood brain barrier”“Brain targeting”“Drug delivery system”“Nanomedicine”“Carrier”等为关键词,组合查询2001—2016年在PubMed、Elsevier、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献242篇,其中有效文献26篇。现对跨BBB纳米给药系统载体的研究进行综述,以期为深入研究和开发治疗脑部疾病的药物提供参考。

1 BBB

BBB最初由德国细菌学家埃尔利希在1885年发现,当在血管中注射染料时身体中的大多数器官都会被染色,但是唯独脑细胞会维持原样^[3]。BBB是存在于血液循环和脑组织之间的一层屏障系统,由脑毛细血管内皮细胞(BMEC)、周细胞、星形胶质细胞终足及血管基膜共同构成的严密结构。BBB的存在维持了脑组织相对稳定的内环境,保障了中枢神经系统(CNS)正常的生理功能及营养物质向脑内的传递。然而,BBB的存在也

阻碍了脑部疾病的诊断和治疗药物递送到脑内,约98%小分子药物和几乎所有大分子药物无法递送入脑。目前,已有不少研究者认识到BBB的限制性,尝试许多能跨过BBB的新技术并制订药物递释策略^[4-6]。药物能否通过BBB主要受以下因素影响:(1)药物的脂溶性。BMEC膜是以类脂为基架的双分子层结构,具有亲脂性,因此药物脂溶性越高,通过BBB进入脑组织的速度也越快。(2)与血浆蛋白的结合程度。激素等小分子化合物与血浆蛋白质结合后就不容易通过BBB,待其游离后才可能通过BBB进而发挥效应。(3)载体转运系统。BMEC分布着多种载体蛋白,能将血液中物质运出内皮细胞。载体蛋白的选择性较高,一种载体蛋白常只转运一种物质,BMEC的特异性载体蛋白,可使一些难于通过BBB的物质顺利转运、迅速入脑。

2 纳米粒

纳米粒是指粒径在1~1 000 nm(通常是50~300 nm)的固体胶状物质,可由聚合物或者脂类制备,通常以静脉注射方式给药。纳米给药系统在比表面积、表面能以及表面原子等方面表现出了独特的效应,已成为解决药物分子量、稳定性差、吸收差、解决靶向或控释等问题的方法之一^[5,7]。

载药纳米粒通过BBB的机制尚未被完全阐明,但Kreuter J^[8]提出的一些机制可供参考:(1)纳米粒在脑毛细血管内滞留时间延长与纳米粒在毛细血管壁的吸收相结合。较高的浓度梯度有利于纳米粒透过内皮细胞层输送至大脑。(2)表面活性剂对内皮细胞膜脂质有增溶作用,可增大膜流动性并且增强物质通过BBB的能力。(3)纳米粒能打开内皮细胞间的紧密连接,药物单独或与纳米粒一起通过紧密连接入脑。(4)纳米粒可被内皮细胞胞吞,随后在细胞内释放并传递入脑。(5)结合药物的纳米粒通过转胞吞作用透过内皮细胞入脑。(6)聚

[△] 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81673871);黑龙江省应用技术与开发计划项目(No.GC13C106);哈尔滨市应用技术与开发项目(No.2016RQQXJ095);2016年哈尔滨商业大学青年创新人才支持项目(No.2016QN076)

* 副教授,博士。研究方向:中药新剂型与新技术。电话:0451-84838207。E-mail:kurb521@126.com

通信作者:副教授,硕士生导师,博士。研究方向:新型药物传输系统。电话:0451-84838207。E-mail:wenj0501@126.com

山梨酯80作为包被剂可阻碍外排体系,尤其是P糖蛋白。

3 脑靶向纳米给药系统的常用载体

纳米载体是指利用天然高分子或合成的化学物质为载体制成的高分子载药纳米级颗粒,直径在1~1 000 nm,药物可包埋或溶解在纳米粒的内部,也可吸附或耦合在其表面。理想的纳米载体材料有以下特性:高度靶向性;缓释药物,延长药物的体内滞留时间;提高难溶性药物的溶解度和吸收度;载药量高;安全无毒、生物相容性好、生物降解性好。笔者对脑靶向纳米给药系统常用载体的粒径、特点进行了归纳总结,详见表1。

表1 脑靶向纳米给药系统常用载体的粒径、特点比较

载体类型	粒径	特点
脂质体	20~1 000 nm	载药靶向性、控制药物释放、延长疗效、避免耐药性、给药剂量小、生物相容性好、对人体无毒
聚合物胶束	10~100 nm	对药物增溶,提高药物稳定性、延缓释放、降低毒性、靶向性、载药范围广、延长药物在体液中的循环时间并增加药物在组织中的蓄积量
聚合物纳米粒	10~200 nm	对药物增溶,生物相容性好、低毒、能使药物逃避单核巨噬细胞的吞噬
树枝状聚合物	1~15 nm	具有一维纳米结构,长径比大、表面积大、稳定性好
固体脂质纳米粒	10~200 nm	靶向控释,药物稳定性好、对亲脂性药物载药量高、毒性小、可大批量生产、可热压灭菌和冷冻干燥、药物泄漏少

3.1 脂质体

脂质体是一种由类似生物膜结构的双分子层构成的微小囊泡,有两性霉素B脂质体、阿霉素脂质体、柔红霉素脂质体、紫杉醇脂质体、布比卡因脂质体、阿糖胞苷脂质体等脂质体制剂上市。脂质体作为脑部药物递送的载体,受到人们广泛关注^[9]。刘薇芝等^[10]采用薄膜分散超声法制备冰片-葛根素脂质体,结果表明,经冰片修饰的葛根素脂质体具有较好的脑靶向性。王吉平等^[11]采用改良薄膜分散法制备栀子提取物类脂质体,研究其在大鼠体内的药物分布特点及靶向性时发现,栀子提取物类脂质体改变了栀子苷在大鼠体内的组织分布,可靶向作用于脑组织。Xia H等^[12]制备了川芎嗪脂质体,首次采用电化学法测定包封率,并建立了BBB模型。结果表明,川芎嗪脂质体可有效通过BBB。

3.2 聚合物胶束

聚合物胶束由两性亲聚合物单体在溶液中自动反应或自动组装形成,已经上市的有紫杉醇聚合物胶束。因聚合物胶束的粒径一般较小,在胶束外壳的亲水作用下使之不易被网状内皮系统吞噬,有利于到达脑部,故可应用在脑给药系统中。邵堃^[13]利用亲和力和高的靶向分子氧化型抗坏血酸特异性识别BBB以及肿瘤细胞表面的葡萄糖转运体1,将其修饰于聚合物胶束表面,结果表明其可实现脑组织与肿瘤组织的双重靶向。Zhang Z等^[14]采用成膜水化法以甲氧基聚乙二醇-二硬脂酰磷脂酰乙醇胺为载体,并用对羟基苯甲酸对其进行修饰,制备了多烯紫杉醇聚合物胶束。结果表明,对羟基苯甲酸修饰的紫杉醇聚合物胶束有望用于治疗神经胶质瘤。

3.3 聚合物纳米粒

聚合物纳米粒是一种新型的药物载体,具有小粒子特征,可以穿越生物膜屏障,到达传统药物无法到达的

人体特定部位,从而建立起新的给药途径;聚合物载体的多变性又可赋予药物许多新的特点,因而引起广泛关注。目前已上市的有紫杉醇白蛋白纳米粒。近年来,纳米粒在脑靶向给药系统中应用广泛,已成功地输送到大脑的药物包括六肽类物质达拉根、洛哌丁胺、筒箭毒碱、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂和阿霉素等。聚合物纳米粒对治疗散在的、生长迅速的脑瘤特别有帮助^[15]。

壳聚糖(CS)是由广泛存在于自然界中的甲壳素经脱乙酰化反应得到,其无毒、可降解、生物相容性好,常用作药物载体材料。采用一定的脑靶向修饰策略,使得以CS为载体的给药系统可用于脑部疾病的治疗。CS是天然多糖,常用作治疗神经退行性疾病的载体材料,CS及其衍生物可在分子水平上发挥对神经细胞和BBB的生物活性,有利于治疗阿尔茨海默病^[16]。Ahmad N等^[17]通过离子凝胶法制备了芦丁壳聚糖纳米粒,并测定纳米粒在脑中的药动学、生物分布以及鼻内给药后脑靶向效率。结果显示,黏膜黏附的芦丁壳聚糖纳米粒具有高度的脑靶向性。

聚乳酸(PLA)是以乳酸为主要单体聚合得到的聚合物,是一种生物可降解的合成高分子材料,生物相容性好,安全无毒。Bian JJ等^[18]采用溶剂扩散蒸发法制备茴拉西坦PLA载药纳米粒,并对其体外初步稳定性和大鼠鼻腔给药后的体内分布进行了研究。结果表明,茴拉西坦PLA载药纳米粒有望提高药物脑靶向效率,可用作新型鼻腔给药系统的脑靶向制剂。

聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)是由乳酸和羟基乙酸2种单体随机聚合而成,其特点类似于PLA。洛哌丁胺PLGA纳米粒能有效通过BBB,起到镇痛作用;当表面被主动靶向基因如抗转铁蛋白受体的单克隆抗体修饰后,其就具有了较高的通过BBB的能力^[19]。

聚氰基丙烯酸正丁酯(PBCA)是氰基丙烯酸烷基酯常用的单体之一,其吸附性高、毒性低、生物降解性好,PBCA纳米粒现已成为最具前景的聚合物胶态给药系统之一,在CNS药物的研制领域占有重要位置。目前国内已进行研究的CNS药物包括神经毒素、苯妥英钠、阿米替林、氯氮平等^[20]。Lin Y等^[21]以失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚修饰的PBCA作为药物载体,以辣根过氧化物酶和绿色荧光蛋白为模型药物制备了纳米粒。结果显示,药物纳米粒广泛分布在鼠的脑损伤部位,表明经失水山梨醇单油酸酯聚氧乙烯醚修饰的纳米粒能有效地将大分子药物递送入脑部。

3.4 树枝状聚合物

树枝状聚合物是一种具有单分散性、球状外形和表面众多官能团的高分子,其空腔可包覆药物分子,末端基因经修饰后可连接靶向功能分子,因此其在脑靶向给药系统中具有很大的应用价值^[1]。聚酰胺-胺(PAMAM)是树枝状聚合物中最为广泛应用的材料^[22],其是一种重复单元串联分子,当材料表面连接亲水或疏

水的聚合物嵌段时,可延长体内循环时间。许多有机分子水溶性差、生物利用度低,因而向脑内输送具有挑战性。以氟哌啶醇为例,其水溶性差,Katare YK等^[23]分别采用鼻腔给药和腹腔注射给药研究以PAMAM为载体的氟哌啶醇入脑后的靶向性。结果表明,与腹腔注射氟哌啶醇比较,氟哌啶醇鼻腔给药后在脑和血浆中的分布更广。

3.5 固体脂质纳米粒(SLNs)

SLNs是一种胶体载体给药体系,是以固态天然或合成的类脂为载体,将药物包裹或夹嵌于类脂核中制成的纳米给药系统。Ren JG等^[24]利用改进的微乳法分别制备了经冰片修饰的更昔洛韦固体脂质纳米粒(GCVb-SLNs)和无冰片修饰的更昔洛韦固体脂质纳米粒(GCV-SLNs),分别在昆明鼠体内静脉注射GCV-SLNs和3种冰片比例不同的GCVb-SLNs。结果显示,GCVb-SLNs递送到脑内的药物量增加,表明经冰片修饰的SLNs可以递送药物到CNS疾病患者的脑部。

4 构建脑靶向纳米给药系统的主要问题

脑靶向纳米给药系统是一把双刃剑,它虽提高了脑中病灶部位的药物浓度,但同时这种药物纳米粒也会暴露在正常的脑细胞中,可能会产生副作用。近年来,纳米粒和纳米材料的神经毒性已引起人们关注^[25]。因此,“双级靶向药物给药系统”将是未来脑靶向递释系统领域的重要发展方向。“双级靶向”是指在给药系统表面同时修饰双重靶向功能基,第一级靶向功能基能选择性亲和BBB,促进递释系统通过BBB;递释系统入脑后第二级靶向功能基能亲和病灶部位,使该递释系统继续寻找病变组织的靶点^[26]。与脑靶向纳米给药系统比较,双级靶向药物给药系统的优势体现在修饰双重靶向功能基可使药物更多地进入脑部病灶区,减少对正常脑组织的损害,减少不良反应的发生。但要实现双级靶向有一定难度,如靶向功能基的选择性少、特异性要求高、工艺复杂等。另外,脑靶向纳米给药系统有可能偏离靶点使靶向效率不理想、系统的突释效应、药物在脑内的具体分布不明确、载体材料的安全性及质量控制、制备工艺等方面都是应该予以考虑的问题。

5 结语

综上所述,可根据模型药物和制备方法选择合适的给药系统及载体材料,如聚合物胶束给药系统有利于提高疏水性或难溶性药物的体内递释效率,纳米给药系统能递释小分子化学药物、蛋白药物以及基因药物。无论何种给药系统都应考虑能否根据目标药物的特性进一步优化和改进。

将脑靶向纳米载体系统用于脑部疾病对于诊断和治疗疾病意义重大,其具有一定的克服BBB阻碍的作用,有很好的应用前景,但大多数仍停留在基础研究层面。脑靶向纳米给药系统的研究仍存在着多种问题。今后应寻找BBB选择性更高的作用靶点和研发高效、低

毒的跨BBB纳米药物。

参考文献

- [1] 王静, 陈云建, 杨兆祥. 脑靶向制剂研究进展[J]. 中国药房, 2015, 26(17): 2442-2446.
- [2] 王爽, 李其禄, 翟光喜. 脑靶向给药系统研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2012, 43(2): 137-142.
- [3] Gao H. Progress and perspectives on targeting nanoparticles for brain drug delivery[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2016, 6(4): 268-286.
- [4] van Tellingen O, Yetkin-Arik B, de Gooijer MC, et al. Overcoming the blood-brain tumor barrier for effective glioblastoma treatment[J]. *Drug Resist Updat*, 2015, doi: 10.1016/j.drug.2015.02.002.
- [5] 刘洋, 蒋晨. 纳米药物递释系统的脑靶向研究进展[J]. 药学学报, 2013, 48(10): 1532-1543.
- [6] 金义光, 杜丽娜, 陈煜, 等. 纳米技术在药物递送中的应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 190.
- [7] Wong HL, Wu XY, Bendayan R. Nanotechnological advances for the delivery of CNS therapeutics[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(7): 686-700.
- [8] Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2001, 47(1): 65-81.
- [9] Lai F, Fadda AM, Sinico C. Liposomes for brain delivery [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013, 10(7): 1003-1022.
- [10] 刘薇芝, 胡汉昆, 刘萍, 等. 冰片-葛根素脂质体的制备及其脑靶向性研究[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3964-3966.
- [11] 王吉平, 王蔚, 张炜煜. 栀子提取物类脂质体在大鼠体内的分布及靶向性研究[J]. 中国药房, 2016, 27(4): 473-475.
- [12] Xia H, Cheng Z, Cheng Y, et al. Investigating the passage of tetramethylpyrazine-loaded liposomes across blood-brain barrier models in vitro and ex vivo[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, doi: 10.1016/j.msec.2016.08.001.
- [13] 邵堃. 靶向聚合物胶束用于小分子药物的脑内递送[D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [14] Zhang ZX, Wei XL, Zhang XY, et al. p-Hydroxybenzoic acid (p-HA) modified polymeric micelles for brain-targeted docetaxel delivery[J]. *Chin Sci Bull*, 2013, 58(21): 2651-2656.
- [15] 美·库马尔. 药用生物纳米材料[M]. 梁伟, 译. 北京: 科学出版社, 2009: 327.
- [16] Sarvaiya J, Agrawal YK. Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery[J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2014.08.052.
- [17] Ahmad N, Ahmad R, Naqvi AA, et al. Rutin-encapsulated chitosan nanoparticles targeted to the brain in the treatment of cerebral ischemia[J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.06.001.
- [18] Bian J, Yuan Z, Chen X, et al. Preparation of surface multiple-coated polylactide acid drug-loaded nanoparticles for

药物体外肝代谢的研究方法^Δ

陈鹏^{1*},汪静¹,张红盼¹,吴玥¹,刘刚¹,周本宏^{1,2#}(1.武汉大学人民医院药学部,武汉 430060;2.武汉大学药学院,武汉 430071)

中图分类号 R917;R969.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)19-2703-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.19.31

摘要 目的:为药物体外肝代谢研究方法在新药研发中的应用提供参考。方法:以“药物代谢”“体外肝代谢”“肝微粒体体外温孵法”“肝细胞体外温孵法”“肝灌注技术”“肝组织切片技术”“基因重组P₄₅₀酶系”“Drug metabolism”“Liver metabolism *in vitro*”“Metabolism of liver microsome *in vitro*”“Liver perfusion technique”“Liver biopsy technique”“Recombination genetic cytochrome P₄₅₀”等为关键词,组合查询1996年10月—2017年4月在PubMed、Web of Science、中国知网、中国生物医学等数据库中的相关文献,对体外肝代谢研究方法进行综述。结果与结论:共检索到相关英文文献220余篇、中文文献750余篇,其中有效文献30篇。常见的体外肝代谢研究方法有肝微粒体体外温孵法、肝细胞体外温孵法、肝灌注技术、肝组织切片技术、基因重组P₄₅₀酶系等。药物体外肝代谢不能全面反映体内药物的综合代谢情况,与体内的真实代谢情况存在差异,今后需结合体内实验等方法来完善药物在体内外的药物代谢转运研究;目前肝灌注技术和基因重组P₄₅₀酶系等体外肝代谢研究方法对设备、实验操作成本、数据处理技术等要求较高,其运用和推广仍然受到一定的约束和限制,今后需建立简单、快速、经济、高效的科学技术方法和手段。

关键词 体外肝代谢;肝微粒体体外温孵法;肝细胞体外温孵法;肝灌注技术;肝组织切片技术;基因重组P₄₅₀酶系;新药开发

目前对于传统药物及其制剂的代谢研究一般都偏向于体内研究,但是在体内代谢研究过程中由于药物在生物体内分布广泛,代谢转化极易受到各种脏器和多种酶系的干扰,使药物及其代谢产物在体内浓度较低,增加了机体药物代谢、分离和检测的难度,这对于药物体内代谢转化的研究是非常不利的^[1-2]。而体外代谢法能克服体内众多因素的干扰,可快速方便地控制代谢条件,易于代谢产物的分离、提取;另外,对于毒性大、体内代谢清除率低、检测手段灵敏度低的药物,体外代谢法

更是良好的研究手段。肝是血流量很高的器官,药物的代谢大多在肝进行,主要包括药物的I相氧化和II相偶联反应。药物经上述反应后性质发生变化,其药效/毒性可能加强或减弱,体外肝代谢法成了药物体外代谢研究的主要技术和方法。常见的体外肝代谢研究方法有肝微粒体体外温孵法、肝细胞体外温孵法、肝灌注技术、肝组织切片技术、基因重组P₄₅₀酶系等^[3-4],广泛应用于药物毒理学、药动学及药效学的研究,根据不同的要求和目的加以选择和利用,可达到理想效果。笔者以“药物代

intranasal delivery and evaluation on its brain-targeting efficiency[J]. *Drug Deliv*, 2014, 23(1): 1-8.

[19] Fornaguera C, Dols-Perez A, Calderó G, *et al*. PLGA nanoparticles prepared by nano-emulsion templating using low-energy methods as efficient nanocarriers for drug delivery across the blood-brain barrier[J]. *J Control Release*, 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.06.002.

[20] 高士雅,徐敏,陈志鹏,等.聚氰基丙烯酸正丁酯纳米粒在药物传输系统中的应用[J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(11): 1278-1284.

[21] Lin Y, Pan Y, Shi Y, *et al*. Delivery of large molecules via poly (butylcyanoacrylate) nanoparticles into the injured rat brain[J]. *Nanotechnology*, 2012, doi: 10.1088/0957-4484/23/16/165101.

[22] Gao S, Li J, Jiang C, *et al*. Plasmid pORF-hTRAIL target-

ing to glioma using transferrin-modified polyamidoamine dendrimer[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2016, doi: 10.2147/DDDT.S95843.

[23] Katare YK, Daya RP, Gray CS, *et al*. Brain targeting of a water insoluble antipsychotic drug haloperidol via the intranasal route using PAMAM dendrimer[J]. *Mol Pharm*, 2015, 12(9): 3380-3388.

[24] Ren JG, Zou MJ, Gao P, *et al*. Tissue distribution of borneol-modified ganciclovir-loaded solid lipid nanoparticles in mice after intravenous administration[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2013, 83(2): 141-148.

[25] Gao H. Perspectives on dual targeting delivery systems for brain tumors[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2016, doi: 10.1007/s11481-016-9687-4.

[26] 郑晓瑶,张奇志,蒋新国.双级靶向纳米递药系统用于脑部疾病治疗的研究进展[J]. *中国药学杂志*, 2014, 49(18): 1573-1576.

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.31570349)
* 硕士研究生。研究方向:中药及天然药物活性成分。电话:027-88041919。E-mail:2282968908@qq.com
通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:中药及天然药物活性成分。电话:027-88041919。E-mail:benhongzh@whu.edu.cn

(收稿日期:2016-10-11 修回日期:2017-01-03)
(编辑:余庆华)