

HPLC-柱后光化学衍生法测定清火片(胶囊)中黄曲霉毒素 G₂、G₁、B₂、B₁的含量及其安全性评价[△]

王云霞*,王娟,谢志民(西安市食品药品检验所,西安 710054)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)07-0906-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.07.10

摘要 目的:建立测定清火片(胶囊)中黄曲霉毒素(AF)G₂、G₁、B₂、B₁的方法,并评价该制剂的安全性。方法:采用高效液相色谱(HPLC)-柱后光化学衍生法,并以全国37个厂家生产的266批清火片(胶囊)为样品。色谱柱为Agilent C₁₈;流动相为水-乙腈-甲醇(V/V/V),梯度洗脱;流速为1.0 mL/min;柱温为40℃;进样量为10 μL;荧光检测器激发波长为360 nm、发射波长为450 nm。结果:AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁分别在进样量为10.197~101.97($r=0.9997$)、10.197~101.97($r=0.9996$)、9.9586~99.586($r=0.9991$)、9.9990~99.990($r=0.9983$) pg范围内线性关系良好;精密度($n=6$)、重复性($n=6$)、稳定性(12 h, $n=5$)试验的RSD均小于3.0%;检测限分别为0.80、4.00、0.80、4.00 pg;定量限分别为1.60、8.00、1.60、8.00 pg;加样回收率分别为85%~90%、85%~90%、55%~65%、65%~75%(RSD为1.8%~4.7%, $n=6$)。在266批样品中均未检测出AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁。结论:该方法可用于清火片(胶囊)中AF的检测;虽在抽检样品中未检测出AF,但建议增订AF检查项,以提高其安全性。

关键词 黄曲霉毒素;清火片;清火胶囊;高效液相色谱-柱后光化学衍生法

Content Determination of Aflatoxin G₂, G₁, B₂ and B₁ in Qinghuo Tablets (Capsules) by HPLC-post-column Photochemical Derivatization and Its Safety Evaluation

WANG Yunxia, WANG Juan, XIE Zhimin(Xi'an Institute for Food and Drug Control, Xi'an 710054, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for content determination of aflatoxin (AF) G₂, G₁, B₂ and B₁ in Qinghuo tablets (capsules), and to evaluate the safety of the preparation. METHODS: HPLC-post-column photochemical derivatization was adopted, and 266 batches of Qinghuo tablets (capsules) from 37 manufacturers as sample. The determination was performed on Agilent C₁₈ column with mobile phase consisted of water-acetonitrile-methanol (V/V/V, gradient elution) at the flow rate of 1.0 mL/min. The column temperature was set at 40 °C. Excitation wavelength and emission wavelength of fluorescence detector were 360 and 450 nm. RESULTS: The linear ranges of AF G₂, AF G₁, AF B₂ and AF B₁ were 10.197-101.97 ($r=0.9997$), 10.197-101.97 ($r=0.9996$), 9.9586-99.586 ($r=0.9991$), 9.9990-99.990 ($r=0.9983$) pg, respectively. RSDs of precision ($n=6$), reproducibility ($n=6$) and stability tests (12 h, $n=5$) were all lower than 3.0%. The detection limits were 0.80, 4.00, 0.80 and 4.00 pg, respectively. The quantitation limits were 1.60, 8.00, 1.60 and 8.00 pg, respectively. The recoveries were 85%-90%, 85%-90%, 55%-65%, 65%-75% (RSD=1.8%-4.7%, $n=6$). AF G₂, AF G₁, AF B₂ and AF B₁ were not detected in 266 batches of samples. CONCLUSIONS: This method is suitable for the determination of AF in Qinghuo tablets (capsules). Although AF was not detected in the sample, it is advisable to add the determination of AF so as to improve its safety.

KEYWORDS Aflatoxin; Qinghuo tablets; Qinghuo capsules; HPLC-post-column photochemical derivatization

清火片和清火胶囊是2018年国家评价性抽检品种,两者虽剂型不同,但处方一致,均由大青叶、大黄、石膏和薄荷脑四味药材组成,都是用于治疗咽喉肿痛、风火目赤等症的药物。由于清火片(胶囊)方中的大黄是以生药粉投料^[1-2],而2015年版《中国药典》(四部)(后文简称药典)通则黄曲霉毒素(AF)指导原则项下说明:“处方中有以生药粉投料的中成药,建议进行AF(以AF G₂、AF G₁、AF B₂和AF B₁的总量计)的检测”^[3]。并且,大黄药材个头比较大,不易干燥、易霉变,容易受到AF的污染。而AF具有很强的急性毒性,容易诱发肝癌,是目前

已知毒性最强的化合物之一,具有确切的“三致”毒性^[4-5]。目前,一般对食品及少量中药材有检测AF含量的规定,但对中成药研究还较少。清火片(胶囊)作为国家基本药物,需求量较大、使用范围较广,考虑其安全性,增加AF检查项具有重要意义。

目前,检测AF的方法主要有高效液相色谱(HPLC)-柱后光化学衍生法^[6-14]、HPLC-三氟乙酸衍生法^[15]和HPLC-质谱(MS)法^[16-18]等。笔者曾采用三氟乙酸衍生法制备样品进行HPLC检测时,发现基质干扰严重;HPLC-MS法所用仪器较昂贵,又不易普及;而HPLC-柱后光化学衍生法方便、快捷,不需要任何衍生试剂,可以在线对不具有荧光特性的AF B₁、AF G₁经过紫外线照射进行羟基化,使其具有荧光性,增加了灵敏度,而其余成

[△] 基金项目:2018年国家药品抽检品种(No.109)

* 副主任药师。研究方向:中药材及中成药质量标准。E-mail: 49766204@qq.com

分不受影响,进而可通过荧光检测器同时对4种AF成分进行检测。基于此,本研究拟建立HPLC-柱后光化学衍生法测定清火片(胶囊)中4种(G_2 、 G 、 B_1 、 B_3)AF含量,并对全国37个生产企业217批次清火片和49批次清火胶囊进行相关检测,为控制清火片(胶囊)的安全性以及含大黄生药粉投料的中成药的安全性提供参考。

1 材料

1.1 仪器

1260型HPLC仪、1260型荧光检测器(美国Agilent科技有限公司);AUraPHRED-8W型光化学衍生器(北京中检维康生物技术有限公司);BT124S型电子分析天平(北京赛多利斯仪器有限公司);KQ-700VDB型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);PriboFast IAC型免疫亲和柱(青岛普瑞邦生物科技有限公司);TDL-40C型低速台式离心机(上海安亭科学仪器厂)。

1.2 药品与试剂

266批次样品均为国家评价性抽检样品,共涉及吉林、山东、福建、广西等16个省37个企业的产品(217批次样品为清火片,49批次样品为清火胶囊),其中清火片有136批次为糖衣片(3个规格:0.19、0.25、0.55 g/片,服用量均为1次6片、1日2次)、81批次为薄膜衣片(7个规格:0.25、0.26、0.31、0.38、0.46、0.50、0.52 g/片,前4种规格服用量为1次6片、1日2次,后3种规格服用量为1次3片、1日2次),清火胶囊(规格:0.5 g/粒,服用量均为1次3粒、1日2次);AF混合标准品溶液(天津阿尔塔科技公司,批号:ALT060109,标识质量浓度:AF B_1 、AF B_2 、AF G_1 、AF G_2 分别为10.3、10.3、10.1、10.1 $\mu\text{g/mL}$,纯度:AF B_1 、AF B_2 、AF G_1 、AF G_2 分别为99.0%、99.0%、98.6%、99.0%);AF混合对照品溶液(中国食品药品检定研究院,批号:LC03983,标识质量浓度:AF G_2 、AF G_1 、AF B_2 、AF B_1 质量浓度分别为0.329、1.081、0.310、0.977 $\mu\text{g/mL}$,纯度:100.0%);单标AF G_2 、AF G_1 、AF B_2 、AF B_1 标准品溶液(农业部环境保护科研监测所,批号:均为201712,标示质量浓度:均为2.0 $\mu\text{g/mL}$,纯度:均为100.0%);乙腈、甲醇均为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:Agilent C_{18} (250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相:水(A)-乙腈(B)-甲醇(C)($V/V/V$),梯度洗脱;流速:1.0 mL/min;柱温:40 $^{\circ}\text{C}$;进样量:10 μL ;荧光检测器激发波长(λ_{ex})为360 nm、发射波长(λ_{em})为450 nm。洗脱程序详见表1。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution program

时间, min	水(A), %	乙腈(B), %	甲醇(C), %
0	72	14	14
30	64	18	18
35	72	14	14

2.2 溶液的制备

2.2.1 混合标准品溶液的制备 精密吸取天津阿尔塔AF混合标准品溶液50 μL ,置于50 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,作为混合标准品储备液。精密吸取上述储备液2 mL至10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,即得混合标准品溶液(AF B_1 、AF B_2 、AF G_1 、AF G_2 质量浓度分别为2.039 4、2.039 4、1.991 7、1.991 7 ng/mL)。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称取1日最大服用量的清火片(胶囊),置于锥形瓶中,加正己烷20 mL,超声(功率:240 W,频率:40 Hz)处理10 min,倾去上清液,重复上述操作1次;滤过,滤渣70 $^{\circ}\text{C}$ 水浴蒸干,精密加入90%甲醇50 mL,称定质量,超声(功率:240 W,频率:40 Hz)处理20 min,放冷,用90%甲醇补足减失的质量,摇匀,离心(3 000 r/min)5 min,精密吸取上清液5 mL,置于50 mL量瓶中,加适量水,然后加入10%聚山梨酯20溶液1 mL,再加水稀释至刻度,摇匀,用玻璃纤维滤纸滤过,弃去初滤液;精密量取续滤液10 mL,过免疫亲和柱,用水20 mL洗脱,弃去洗脱液,使空气进入将水挤出柱子,再用3 mL甲醇洗脱,收集洗脱液,用氮气吹干后,精密加入0.5 mL甲醇使溶解,即得供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

取清火胶囊(批号:170701,前期试验中未检出AF)和同批次样品加标(中检院AF混合标准品溶液),分别按“2.2.2”项下方法制备AF阴性的供试品溶液和加标供试品溶液。精密吸取以上2种供试品溶液以及“2.2.1”项下AF混合标准品溶液,按“2.1”项下条件进行测定,记录色谱图。结果,相邻色谱峰的分度均大于1.5,以AF G_2 计的理论板数为8 707、以AF G_1 计的理论板数为13 423、以AF B_2 计的理论板数为17 737、以AF B_1 计的理论板数为20 430,阴性样品无干扰,结果详见图1。

2.4 方法学考察

2.4.1 线性关系考察 精密吸取天津阿尔塔AF混合标准品溶液10 μL ,置于10 mL量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,制成AF G_2 、AF G_1 、AF B_2 、AF B_1 质量浓度均为10 ng/mL的母液。采用逐级稀释法,取母液稀释制备成AF G_2 、AF G_1 、AF B_2 、AF B_1 质量浓度分别为5、4、2、1 ng/mL的系列样品溶液。吸取上述5种不同质量浓度样品溶液各10 μL 注入液相色谱仪,按“2.1”项下条件进行测定。以进样质量(c , pg)为横坐标、峰面积(A)为纵坐标绘制标准曲线,线性关系考察结果见表2。

表2 线性关系结果

Tab 2 Results of linear relationship

成分	标准曲线方程	r	线性范围, pg
AF G_2	$A=0.275 1c+0.007 8$	0.999 7	10.197~101.97
AF G_1	$A=0.045c-0.005 1$	0.999 6	10.197~101.97
AF B_2	$A=0.418 4c+0.008 6$	0.999 1	9.958 6~99.586
AF B_1	$A=0.095 2c+0.005 1$	0.998 3	9.999 0~99.990

2.4.2 精密度试验 精密吸取“2.4.1”项下质量浓度为2 ng/mL的天津阿尔塔AF混合标准品溶液10 μL ,按

“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁峰面积的RSD均小于3.0% (n=6),表明仪器精密度良好。

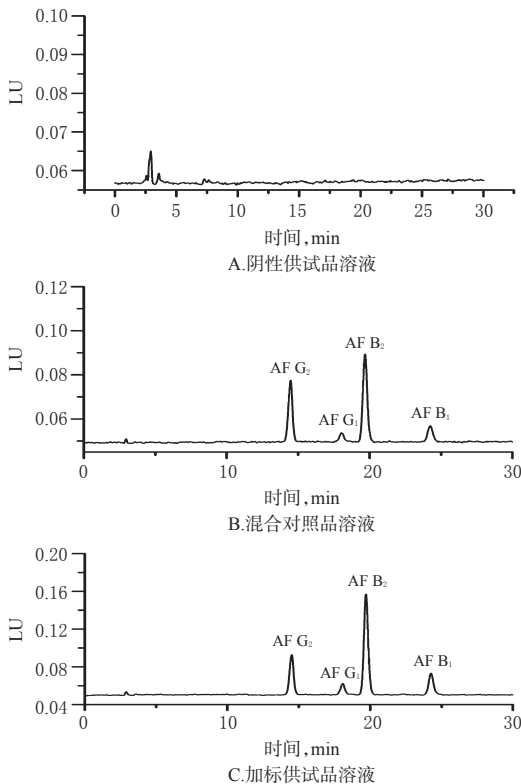


图1 高效液相色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms

2.4.3 重复性试验 精密吸取“2.3”项下加标供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算含量。结果,AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁含量的RSD均小于3.0% (n=6),表明方法的重复性良好。

2.4.4 稳定性试验 精密吸取“2.3”项下加标供试品溶液,放置0、2、4、8、12 h后按“2.1”项下色谱条件进行测定。结果,AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁峰面积的RSD均小于3.0% (n=5),表明该样品在12 h内稳定性较好。

2.4.5 加样回收率试验 取未检出AF的清火胶囊(批号:170701)6份,各6粒,精密称定,分别精密加入中检院AF混合对照品溶液(AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁质量浓度分别为0.329、1.081、0.310、0.977 μg/mL)50 μL,按“2.2.2”项下方法制成加样回收供试液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记算AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁的含量并计算其回收率。结果,AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁的平均回收率分别为87.7%、86.8%、57.2%、68.4%,RSD为1.8%~4.7% (n=6),结果见表3。

2.4.6 检测限 精密吸取农研监测所标准品溶液AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁各10 μL,分别置于100、10、100、20 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,制备4种标准品溶液,摇匀;各精密吸取标准品溶液5、10、15 μL于具塞锥形瓶中,分别各加入清火胶囊(批号:170701)粉末(取6粒粉末),按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下

表3 AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁的回收率测定结果 (n=6)

Tab 3 Results of recovery tests of AF G₂, AF G₁, AF B₂ and AF B₁ (n=6)

成分	取样量,g	加入量,pg	测得量,pg	回收率,%	平均回收率,%	RSD,%
AF G ₂	2.986 6	6.58	5.92	90.0	87.7	2.0
	2.979 8	6.58	5.78	87.8		
	2.968 1	6.58	5.65	85.9		
	2.967 7	6.58	5.85	88.9		
	2.965 1	6.58	5.82	88.4		
	2.965 1	6.58	5.62	85.4		
AF G ₁	2.986 6	21.62	19.24	89.0	86.85	1.8
	2.979 8	21.62	18.40	85.1		
	2.968 1	21.62	19.09	88.3		
	2.967 7	21.62	18.52	85.7		
	2.965 1	21.62	18.59	86.0		
	2.965 1	21.62	18.80	87.0		
AF B ₂	2.986 6	6.20	3.41	55.0	57.2	4.7
	2.979 8	6.20	3.37	62.4		
	2.968 1	6.20	3.44	55.5		
	2.967 7	6.20	3.47	56.0		
	2.965 1	6.20	3.52	56.8		
	2.965 1	6.20	3.55	57.3		
AF B ₁	2.986 6	19.54	13.10	67.0	68.4	2.5
	2.979 8	19.54	13.25	67.8		
	2.968 1	19.54	13.02	66.6		
	2.967 7	19.54	13.62	69.7		
	2.965 1	19.54	13.90	71.1		
	2.965 1	19.54	13.26	67.9		

色谱条件进行测定。结果,在加入标准品溶液10 μL的供试品溶液中峰高最接近3倍信噪比,故AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁的检测限分别为0.80、4.00、0.80、4.00 pg。

2.4.7 定量限 精密吸取农研监测所标准品溶液AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁各10 μL,分别置于50、5、50、10 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,制备4种标准品溶液,摇匀;各精密吸取5、10、15 μL标准品溶液于具塞锥形瓶中,分别加入清火胶囊(批号:170701)粉末(取6粒粉末),按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进行测定。结果,在加入标准品溶液10 μL的供试品溶液中峰高最接近10倍信噪比,故确定AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁的定量限分别为1.60、8.00、1.60、8.00 pg。

2.4.8 样品中AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁含量测定 对全国16个省37个生产企业的217批次清火片、49批次清火胶囊按照上述方法进行AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁含量测定。结果,均未检出AF G₂、AF G₁、AF B₂、AF B₁。

3 讨论

3.1 色谱条件的确定

在预试验中,笔者分别选用了等度洗脱和梯度洗脱两种洗脱方式进行试验。设置的等度洗脱流动相为甲醇-乙腈-水(30:13:57, V/V/V)、甲醇-乙腈-水(22:13:65, V/V/V)。设置的梯度洗脱程序为:(1)以(A)水-(B)乙腈-(C)甲醇为流动相,0~25 min,68%→64%A、16%→18%B、16%→18%C;(2)以(A)水-(B)乙腈-(C)甲醇为流动相,0~35 min,70%→64%A、15%→18%

B、15%→18% C。结果,采用以上洗脱方式后出峰时均过快,分离度均低于1.5且峰形不对称。经过一系列优化后,最终采用正文中梯度洗脱程序,结果显示峰形对称、无干扰、分离度好。在选择进样量时,笔者首先按药典方法以2 ng/mL的混合对照品溶液分别进样5、10、15、20、25 μ L,进行标准曲线的绘制,发现在进样量为5、10 μ L时峰形对称,而进样量为15、20、25 μ L时峰形不对称;接着笔者又将混合对照品溶液的质量浓度调整为1 ng/mL,同法进样,出现了上述相同现象;再接着笔者又将混合对照品溶液的质量浓度增至10 ng/mL,同法进样,仍然发现进样量为5、10 μ L时峰形对称(对称度在0.95~1.05范围内),而进样量为15、20、25 μ L时峰形不对称。根据以上考察结果,进样量应控制在10 μ L及10 μ L以下。

3.2 供试品溶液处理方法的确定

在预试验中,笔者首先采用了药典方法^[3]进行样品处理,但用该供试品溶液进样后,图谱结果显示基质干扰较大,图谱分离度差,无法分析。笔者考虑原因可能是因为大黄药材中具有荧光特性的成分较多,且多与目标成分共存,故干扰较大。鉴于上述情况,笔者对供试品溶液的制备条件进行了以下筛选和优化:(1)利用AF不溶于正己烷的特性,而大黄中具有荧光特性的成分易溶于正己烷,故选择以正己烷除去大黄里的荧光特性成分,最终除去干扰;(2)由于该品种处方中的大青叶是采用水煎制备,水溶性成分干扰过大,故选择了用90%甲醇超声提取样品,可以去除大部分水溶性杂质的干扰;(3)利用10%聚山梨酯20的助溶性,稀释液中加入1 mL的10%聚山梨酯20,过柱水洗后可以很好地去除目标成分峰左右的小杂质峰;(4)过免疫亲和柱时选择不加压,靠重力作用使样品缓慢通过免疫亲和柱,这样就有充分的时间使样品中的抗原与免疫亲和柱中的抗体发生反应,以提高回收率;(5)在用甲醇洗脱免疫亲和柱时,选择用1 mL或2 mL甲醇不能洗脱完全,而采用3 mL甲醇洗脱时,样品的回收率最高。

清火片(胶囊)目前所执行的标准中尚无AF检测项,采用本研究建立的HPLC-柱后光化学衍生法进行检测,4个AF成分的分离度均较高,回收率平行性较好,且最大优点在于将目标成分峰周围的杂质峰全部清除掉,避免了成分假阳性结果。该方法可以作为清火片(胶囊)检查AF的依据,同时可为以大黄生药粉投料的中成药检查AF提供一定的参考价值,确保药品的安全性。虽然目前清火片(胶囊)在AF方面相对较安全,但建议完善其质量标准,增加AF检查项。笔者在参考2015版《中国药典》(一部)远志^[19]项下AF的限度后,按清火片(胶囊)一日最大服用量计算,建议AF B₁含量不得超过25 ng,AF G₂、AF G₁、AF B₂和AF B₁的总量不得超过50 ng。

参考文献

[1] 卫生部.卫生部药品标准中药成方制剂:第二册[S].北京:中国医药科技出版社,1990:243.

[2] 张楠,杨媛媛,谢志民.清火片质量评价研究[J].现代中药研究与实践,2018,32(2):54-57.

[3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:224,407.

[4] 刘英丽,毛慧佳,刘慧琳,等.黄曲霉毒素B₁生物法脱毒机制及产物毒性评价[J].食品工业科技,2018,39(3):324-329.

[5] 谢静,杨惠莲,冷静,等.HPLC-柱后光化学衍生法测定72批舒筋活血丸中黄曲霉毒素G₂、G₁、B₂、B₁的含量[J].药物分析杂志,2014,34(3):437-441.

[6] 丁钊,肖凌,龚云.日本医蛭冻干粉的质量标准研究[J].中国药房,2018,29(9):1237-1241.

[7] 邵丽,王晓,滕振勇.HPLC-柱后光化学衍生法检测花生酱中黄曲霉毒素[J].食品研究与开发,2015,36(23):135-137.

[8] 张伟,邹耀华,诸葛陵.HPLC法测定土鳖虫中黄曲霉素的含量[J].中国药房,2015,26(30):4269-4271.

[9] 刘亚蓉,逯雯洁,刘海青,等.免疫亲和柱净化-柱后光化学衍生-高效液相色谱荧光法测定保和系列制剂中黄曲霉毒素[J].中成药,2012,34(4):678-681.

[10] 康翠欣,汪芳芳,周原,等.芝麻酱中黄曲霉毒素B₁、B₂、G₁、G₂的测定:免疫亲和柱净化光化学柱后衍生-高效液相色谱法[J].现代商贸工业,2015,36(22):229-230.

[11] 范岩钟.免疫亲和柱净化-光化学衍生液相色谱法测定植物油中黄曲霉毒素B₁的含量[J].海峡预防医学杂志,2015,21(5):51-53.

[12] 方芳,张旭,郑睿行.免疫亲和柱净化-光化学柱后衍生高效液相色谱荧光法测定粮食中黄曲霉毒素[J].粮食与饲料工业,2012,12(6):60-62.

[13] 刘丽娜,李耀磊,金红宇,等.免疫亲和净化HPLC柱后光化学衍生荧光法测定动物药中黄曲霉毒素[J].中草药,2017,48(6):1220-1224.

[14] 李红梅,朱聿元,韩华,等.高效液相色谱-柱后光化学衍生法测定大米粉中黄曲霉B₁含量[J].安徽农学通报,2017,23(15):135-137.

[15] 杨琳,张宇昊,马良.高效液相色谱法同时检测粮谷中的黄曲霉毒素和赭曲霉毒素[J].食品科学,2010,31(24):250-254.

[16] 莫彩娜,杨曦,黄智成.高效液相色谱-串联质谱法测定水产品中黄曲霉毒素G₂、G₁、B₂、B₁[J].广州化工,2011,39(20):92-94.

[17] 刘书宇,仇峰,杨美华.免疫亲和柱净化-在线柱后光化学衍生HPLC-FLD检测莲子中黄曲霉毒素B₁、B₂、G₁、G₂及其液质确证[J].中国中药杂志,2012,37(3):305-309.

[18] 贾玉珠,贾沁一,周娜,等.三重四极杆液质联用法测定花生中4种黄曲霉毒素的研究[J].中国卫生检验杂志,2013,23(10):2224-2226.

[19] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:156.

(收稿日期:2018-12-30 修回日期:2019-01-15)

(编辑:林静)