

不同压缩式雾化器对痰热清吸入溶液体外沉积性能的影响

李翠^{1,2}, 聂其霞², 杜学航³, 陈军³, 罗赣^{1,2}, 王国华², 张保献², 臧琛^{2*}

(1. 中国中医科学院, 北京 100700;

2. 中国中医科学院 中药研究所 雾化吸入制剂研究中心, 北京 100700;

3. 上海凯宝药业股份有限公司, 上海 201000)

[摘要] 目的: 优选出适合痰热清吸入溶液使用的空气压缩式雾化器, 为这类设备的临床使用提供理论依据。方法: 采用呼吸模拟器和新一代药用撞击器, 以中药制剂痰热清吸入溶液为模型药物, 通过测定其体外沉积性能评价6种压缩式雾化器。结果: Boy SX型蓝芯雾化器递送速率最快, 达 $42.51 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$; Boy SX型红芯雾化器的递送总量最高, 达到 $252.20 \mu\text{g}$; 6种雾化器呼出总量具有显著性差异($P < 0.05$), 药杯中残留量最少的是Boy SX型红芯雾化器(仅 $59.78 \mu\text{g}$)。6种雾化器质量平均空气动力学粒径(MMAD)处于 $3.57 \sim 4.98 \mu\text{m}$, Boy SX型红芯雾化器的MMAD和几何标准差值最小, 微细粒子有效沉积率最大。结论: Boy SX型红芯雾化器的粒径分布最窄, 有效微细粒子沉积最多, 最适合痰热清吸入溶液的临床使用。

[关键词] 压缩式雾化器; 痰热清吸入溶液; 体外沉积性能; 呼吸模拟器; 新一代药用撞击器; 微细粒子有效沉积率

[中图分类号] R22; R289; R283.6; R284; R94 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)13-0012-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20181301

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180412.1322.029.html>

[网络出版时间] 2018-04-13 10:54

Effect of Different Jet Nebulizers on *in Vitro* Deposition Properties of Tanreqing Inhalation Solution

LI Cui^{1,2}, NIE Qi-xia², DU Xue-hang³, CHEN Jun³, LUO Gan^{1,2},
WANG Guo-hua², ZHANG Bao-xian², ZANG Chen^{2*}

(1. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Research Center of Aerosol Inhalation Preparation, Institute of Chinese Materia Medica,
China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

3. Shanghai Kaibao Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201000, China)

[Abstract] **Objective:** In order to supply theoretical basis for clinical application of Tanreqing solution, *in vitro* deposition properties of 6 kinds of jet nebulizers were measured and compared. **Method:** The *in vitro* deposition properties of 6 kinds of jet nebulizers were determined by BRS2000 respiratory simulator and next generation impactor (NGI). **Result:** Delivery rates of Boy SX nebulizer with blue insert was $42.51 \mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$, it was the fastest among 6 kinds of jet nebulizers. The total delivery quantity of Boy SX nebulizer with red insert was $252.20 \mu\text{g}$, it was the highest in 6 kinds of jet nebulizers. Different nebulizer had significant difference on total delivered dose ($P < 0.05$). The amount of residue in inhalation solution cup of Boy SX nebulizer with red insert was the lowest ($59.78 \mu\text{g}$). The mass median aerodynamic diameter of aerosol measured with 6 kinds of nebulizers ranged from $3.57 \mu\text{m}$ to $4.98 \mu\text{m}$. The mass median aerodynamic diameter and geometric standard deviation of Boy SX nebulizer with red insert were the lowest, but its effective deposition rate of fine particles was the highest.

[收稿日期] 20171122(003)

[基金项目] 全国中药特色技术传承人才培训项目(L2016002)

[第一作者] 李翠, 博士, 从事中药新药研发, Tel:010-64087445, E-mail: licui-1982@163.com

[通信作者] * 臧琛, 副主任技师, 从事中药制剂工艺研究, Tel:010-64087445, E-mail: czang@icmm.ac.cn

Conclusion: Particle size distribution of Boy SX nebulizer with red insert is the narrowest, and its fine particles have the most effective deposition rate; this nebulizer is most suitable for clinical use of Tanreqing inhalation solution.

[Key words] jet nebulizers; Tanreqing inhalation solution; *in vitro* deposition properties; respiratory simulator; next generation impactor; effective deposition rate of fine particles

雾化吸入给药是将药物经雾化器分散成悬浮于气体中的液滴或固体微粒,通过吸入的方式到达呼吸道和(或)肺部发挥疗效的给药方式^[1-3]。目前其已被广泛用于治疗多种呼吸道疾病,特别适用于哮喘、慢性阻塞性肺病的儿童和老年患者。痰热清注射液(国药准字 Z20030054)由黄芩、金银花、连翘、熊胆粉和山羊角组成,用于治疗急性支气管炎、急性肺炎、慢性阻塞性肺疾病等呼吸系统感染疾病,其说明书中的给药方法为静脉滴注,但国内临床上多将其用于雾化吸入治疗呼吸系统疾病,并被证明有显著疗效^[4-5]。

在临床用药过程中,将非雾化吸入制剂作为雾化制剂使用,即药品使用的适应证、剂量、患者群体和给药途径等不在药监部门批准的说明书范围之内,属于“药品说明书之外的用法”,一般称之为“超说明书用药”^[6]。为满足临床规范用药需要,在痰热清注射液的研究基础上,拟开发中药吸入制剂——痰热清吸入溶液。在临床治疗中,不同雾化器对药物体外沉积性质影响各异,进而会影响雾化吸入给药疗效^[7-11]。雾化吸入给药所使用的雾化器种类较多,根据工作原理可分为空气压缩式雾化器、超声波式雾化器和振动筛网式雾化器等^[12-13],已上市的雾化吸入剂产品大多采用压缩式雾化器。鉴于不同雾化器对药物体外沉积性质的影响不同,本实验拟比较 6 种不同型号的空气压缩式雾化器,采用呼吸模拟器对递送速率和递送总量进行考察,以新一代级联撞击器为测定装置,对体外粒径分布情况进行考察,以期优选出适合痰热清吸入溶液性能的最佳雾化器,为中药雾化吸入给药的体外评价提供借鉴。

1 材料

Boy SX 雾化器(配备红、蓝 2 种性能不同的雾化杯内芯),INQUA NEB Plus 型雾化器,Junior Boy SX 型雾化器均购自德国百瑞有限公司;1260 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司),403E 型雾化器(江苏鱼跃医疗设备股份有限公司),403G2 型雾化器(宁波吉丽医疗器械有限公司),Vortex-Genie2 型涡旋振荡器(美国 Scientific Industries 公司);

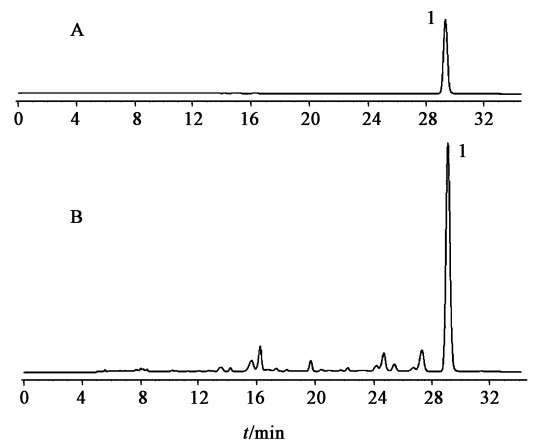
BRS2000 型呼吸模拟器,新一代药用撞击器(next generation impactor,NGI)配有制冷箱和 BAC2000 型呼吸驱动控制器(英国 Copley Scientific 公司);XP105 型电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司)。

痰热清吸入溶液(上海凯宝药业股份有限公司,批号 1611313),咖啡酸对照品(中国食品药品检测研究院,批号 110885-200102,纯度 >98%),水为屈臣氏去离子水,乙腈、甲酸为色谱纯,其余试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 咖啡酸的含量测定

2.1.1 色谱条件 采用 Agilent SB-C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相乙腈(A)-0.1% 甲酸(B)梯度洗脱(0 ~ 20 min, 5% ~ 10% A; 20 ~ 30 min, 10% A; 30 ~ 35 min, 10% ~ 18% A; 35 ~ 60 min, 18% A),柱温 30 °C,检测波长 325 nm,进样量 10 μL。按外标法以峰面积计算样品中咖啡酸含量,理论板数按咖啡酸峰计算 >3 000。见图 1。



A. 对照品; B. 供试品; 1. 咖啡酸

图 1 痰热清吸入溶液的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of Tanreqing inhalation solution

2.1.2 对照品溶液制备 精密称取咖啡酸对照品 5.87 mg,置于 10 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,摇匀,即得。

2.1.3 供试品溶液配制 精密吸取痰热清吸入溶液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加 50% 乙醇稀释至刻度,摇匀,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,即得。

2.1.4 标准曲线的建立 精密吸取不同体积的咖啡酸对照品溶液,分别置于 10 mL 量瓶中,加 50% 甲醇稀释至刻度,分别配成质量浓度为 0.58, 1.17, 2.35, 2.94, 5.87, 11.74, 29.35 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液。按 2.1.1 项下色谱条件测定,以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得标准曲线 $Y = 68.691X - 6.144$ ($r = 0.9999$),线性范围 0.58 ~ 29.35 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

2.1.5 精密度试验 取同一供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件连续进样 6 次,计算咖啡酸峰面积的 RSD < 3.0%,说明仪器精密度良好。

2.1.6 重复性试验 取同一批痰热清吸入溶液 6 份,分别按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,计算咖啡酸质量分数为 2.35%,RSD 0.1%,表明该方法重复性良好。

2.1.7 稳定性试验 取同一批痰热清吸入溶液在室温下放置,分别在制备后 0, 4, 8, 12, 24, 48 h 按 2.1.1 项下色谱条件测定,结果咖啡酸峰面积的 RSD < 3.0%,表明供试品溶液在 48 h 内稳定。

2.1.8 加样回收试验 精密吸取已知咖啡酸含量的痰热清吸入溶液,加入一定量的对照品,按 2.1.3 项下方法制备供试品溶液,平行 6 份,按 2.1.1 项下色谱条件测定,按外标法计算回收率。结果平均加样回收率 100.7%,RSD 1.6%。

2.2 递送速率和递送总量的测定 参照 2015 年版《中国药典》(四部)通则 0111 的方法^[14],测试装置图见图 2,测试前按图组装各个装置。按成人呼吸特性对呼吸模拟器进行参数设定(潮气量 500 mL,呼吸频率为每分钟 15 个循环,呼吸波形为正弦型,吸呼比 1:1)。用移液枪吸取痰热清吸入溶液 2 mL,置入雾化杯中,利用电子天平称定质量,连接并开启装置。雾化 1 min 后,暂停实验。取出滤膜①置于 25 mL 离心管中,加入适量 50% 乙醇,涡旋 1 min。更换新滤膜,标记为滤膜②,开启设备继续雾化至完全,关闭设备,雾化杯称定质量。取出滤膜②和③分别置于 25 mL 离心管中,加适量 50% 乙醇溶剂,涡旋 1 min。用 0.45 μm 微孔滤膜过滤样品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件进行 HPLC 测定,按外标法以峰面积计算药液中咖啡酸含量。滤膜①收集的活性物质的量与收集时间相比,即为递送速率。滤膜①和滤膜②收集的活性物质的量为递送总量,滤膜③收集的活性物质的量为呼出活性物质的质量。药杯残留为雾化后残留在雾化杯中活性物质的质量。按上述方法选用不同雾化器进行测定,每个雾化器平

行测定 3 次。

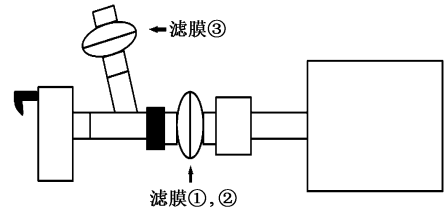


图 2 递送速率和递送总量测定的装置

Fig. 2 Device for measuring delivery rate and total delivery quantity

2.3 微细粒子空气动力学特性的测定 参照 2015 年版《中国药典》(四部)通则 0951 制剂方法进行测定。预先使冷柜降至 5 $^{\circ}\text{C}$,将 NGI 放置冷柜中,开启真空泵并调节流速至 15 $\text{min} \cdot \text{L}^{-1}$ 。用移液枪吸取痰热清吸入溶液 2 mL,置入雾化杯中,连接装置,开启雾化器直至雾化完全,关闭雾化器和真空泵,拆除 NGI。以 50% 乙醇作为溶剂,用适量溶剂洗涤各部件收集的活性物质,收集洗涤液,用 0.45 μm 微孔滤膜过滤样品溶液,按 2.1.1 项下色谱条件测定,按外标法计算药液中咖啡酸的含量,计算各部件累计药量。按上述方法选用不同雾化器进行检测,每个雾化器平行测定 3 次。

2.4 数据处理 雾化吸入制剂体外沉积主要通过质量平均空气动力学粒径(mass median aerodynamic diameter, MMAD),微细粒子有效沉积率(fine particle fraction, FPF),几何标准差(geometric standard deviation, GSD),递送速率和递送总量进行评价^[15-18]。MMAD,FPF 和 GSD 通过将 2.3 项下结果输入 Copley Citdas V3.10 软件计算得出。各组实验结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 19.0 统计学软件处理,数据均采用单因素方差分析。

2.5 递送性能的测定 通过呼吸模拟器试验测定 6 种雾化器在成人模式下递送性能,见表 1。结果发现 Boy SX 型蓝芯的雾化器递送速率最快,Junior Boy SX 型雾化器和 403E 型雾化器的递送速率无显著性差异,403G2 型雾化器的递送速率最慢。由递送总量可知,Boy SX 型红芯的雾化器递送总量最高,其次为 Junior Boy SX 型和 Boy SX 型蓝芯雾化器,最低的是 403G2 型雾化器。从呼出总量看,6 种雾化器呼出总量差异显著,403G2 型雾化器呼出总量为 0,原因是实验过程中发现该款雾化杯的上盖不能密封,在雾化过程中,大量雾化颗粒从雾化杯上口喷出,导致滤膜③未收集到活性物质,同时该款药杯残留量最大。Boy SX 型蓝芯和 INQUA NEB Plus

型雾化器药杯残留量无显著性差异,药杯中残留量最少的是 Boy SX 型红芯雾化器。

表 1 不同雾化器的递送数据($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 1 Delivery data of different nebulizers($\bar{x} \pm s, n = 3$)

| 雾化器型号 | 递送速率/ $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1}$ | 递送总量/ μg | 呼出总量/ μg | 药杯残留/ μg |
|----------------|---|---------------------|---------------------|---------------------|
| Boy SX 红芯 | 34.46 ± 1.02^d | 225.20 ± 1.49^a | 103.27 ± 1.78^a | 59.78 ± 6.01^c |
| Boy SX 蓝芯 | 42.51 ± 1.81^a | 166.01 ± 5.24^b | 21.51 ± 11.47^e | 132.99 ± 9.04^b |
| Junior Boy SX | 39.20 ± 0.51^c | 170.96 ± 1.40^b | 81.63 ± 1.33^b | 77.16 ± 3.83^d |
| INQUA NEB Plus | 40.69 ± 2.79^b | 135.82 ± 9.31^c | 65.33 ± 12.23^c | 128.15 ± 1.81^b |
| 403E | $39.64 \pm 1.09^{b,c}$ | 147.37 ± 1.34^c | 44.90 ± 6.72^d | 103.96 ± 4.53^c |
| 403G2 | 32.06 ± 0.60^e | 83.03 ± 4.04^d | 0^f | 151.22 ± 6.45^a |

注:同一列数据比较,不同字母间表示有显著性差异,即 $P < 0.05$ (表 2 同)。

2.6 微细粒子空气动力学特性的测定 不同雾化器的空气动力学分析情况见表 2。结果发现 MMAD 最小的是 Boy SX 型红芯雾化器,比其大一些的是 Junior Boy SX 型雾化器;Boy SX 型蓝芯,INQUA NEB Plus 型,403E 型和 403G2 型 4 款雾化器的 MMAD 无显著性差异。Boy SX 型红芯雾化器的 FPF 最高,其次是 Junior Boy SX 型雾化器,其余 4 款雾化器的 FPF 无显著性差异。Boy SX 型红芯雾化器的 GSD 最小,说明经其雾化后,粒径分布最窄。图 3 中气泡图以 GSD 作为横坐标,FPF 作为纵坐标,MMAD 由气泡面积大小表示,结果发现综合空气动力学结果最佳的是 Boy SX 型红芯雾化器,其次为 Boy SX 型蓝芯雾化器。

表 2 不同雾化器的空气动力学分析($\bar{x} \pm s, n = 3$)

Table 2 Aerodynamic analysis of different nebulizers($\bar{x} \pm s, n = 3$)

| 雾化器型号 | FPF/% | MMAD/ μm | GSD |
|----------------|--------------------|---------------------|-------------------|
| Boy SX 蓝芯 | 52.33 ± 3.65^c | 4.70 ± 4.05^a | 2.19 ± 1.96^a |
| Boy SX 红芯 | 69.69 ± 0.95^a | 3.57 ± 0.79^c | 1.92 ± 1.39^c |
| Junior Boy SX | 59.98 ± 6.15^b | 4.13 ± 4.79^b | 2.06 ± 1.68^b |
| INQUA NEB Plus | 49.53 ± 1.20^c | 4.91 ± 1.10^a | 2.21 ± 0.89^a |
| 403E | 50.77 ± 1.26^c | 4.81 ± 1.21^a | 2.16 ± 1.31^a |
| 403G2 | 48.76 ± 1.38^c | 4.98 ± 1.46^a | 2.18 ± 1.44^a |

3 讨论

近年来,随着人们对呼吸道疾病如哮喘、肺气肿、慢性阻塞性肺病和囊性纤维化等疾病的深入了解,已经认识到雾化吸入给药是治疗上述疾病较为简单且有效的给药途径。与其他的给药途径相比,雾化吸入给药作用在肺部,具有吸收表面积大,吸收部位血流丰富以及避免肝脏首过效应的特点,而且肺部具有酶活性较低、上皮屏障较薄及通透性高等

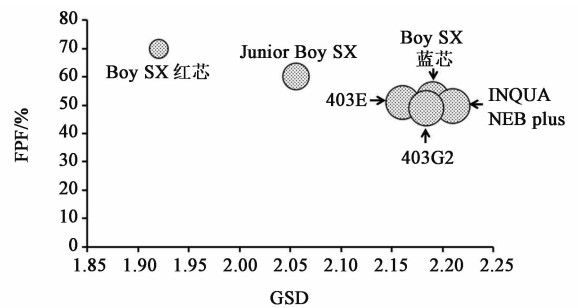


图 3 不同雾化器的微细粒子空气动力学特性气泡

Fig. 3 Bubble chart of fine particle aerodynamic characteristics of different nebulizers

优点,此外,其还能降低药物在其他组织中的分布,可以大大降低不良反应^[19]。鉴于肺部给药的这些特点,雾化吸入给药研究发展迅速。肺部雾化吸入给药的作用部位,并非所有药液经雾化后,雾化粒子都能沉积肺部,进入肺部的粒子会发生惯性碰撞、沉降和扩散,粒子的粒径、形态和密度是决定粒子肺部沉积的重要因素^[1]。粒径 5 ~ 10 μm 的粒子主要沉降在上呼吸道,粒径 1 ~ 5 μm 的粒子主要沉降在下呼吸道和肺内,而粒径 < 1 μm 的微粒吸入肺内后大部分又随气流呼出。粒径 1 ~ 5 μm 的粒子在肺部沉降率最高,一般被选作雾化吸入制剂的主要组成部分,能够发挥最大的临床疗效^[20-21]。本研究选用的 6 种压缩式雾化器均能产生 MMAD < 5 μm 的雾化效果。

目前已上市的空气压缩式雾化器品种繁多,本研究选择了目前市场上常用的 6 种压缩空气式雾化器对痰热清吸入溶液的递送速率、递送总量和粒度分布进行测定,综合各项评价指标可知,不同雾化器的体外沉积性能差异显著,原因之一可能是由于不同雾化器所配备的压缩机功率不同造成的。但是

Boy SX 型红芯和 Boy SX 型蓝芯雾化器是采用同一款压缩机和雾化杯,只是位于雾化杯中心的内芯不同,体外沉积性能也有明显差异,说明雾化杯及其内部构造也是很重要的影响因素。Boy SX 型蓝芯雾化器的递送速率最大,所需雾化时间最短,但是递送总量比 Boy SX 型红芯雾化器小很多,说明其药液残留体积较大,即使开启雾化器至不再有雾滴粒子喷出时,由于雾化杯内部结构等原因,部分液体与杯内壁黏附也无法将雾化药杯中所有的药液全部递送出来。综合比较递送速率、递送总量和粒度分布等指标测评结果,Boy SX 型红芯雾化器对痰热清吸入溶液体外沉积性能最佳,适合痰热清吸入溶液的临床使用。

另外,目前市场上存在雾化器种类有上百种,本实验仅对其中的6种进行了考察,发现采用同一种模型药物得出的结果有显著性差异,因此建议在雾化吸入制剂研发过程中,应考虑到不同雾化器对雾化性能效果的影响,对拟选用的雾化器进行全面性能考察,以确保雾化吸入制剂临床使用的疗效。

[参考文献]

[1] 王兆东,邓家华,周建平,等. 呼吸道药物递送-雾化吸入剂的研究进展[J]. 世界临床药物,2011,32(5):316-320.

[2] 刘斐焯,游一中. 吸入给药的新进展[J]. 中国药师,2016,19(5):980-985.

[3] 雷婷婷,赵荣生. 雾化吸入给药的临床应用现状及研究进展[J]. 临床药物治疗杂志,2016,14(3):1-5.

[4] 张妍,杨毅恒,刘芳,等. 痰热清注射液雾化吸入治疗呼吸系统疾病的系统评价[J]. 中国医院用药评价与分析,2010,10(6):483-487.

[5] 郭海燕. 痰热清雾化吸入治疗老年呼吸道感染疗效观察[J]. 淮海医药,2015,33(6):601-602.

[6] 张镛,谭玲,陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志,2015,17(2):101-103.

[7] HUANG Y Y, WANG C H. Pulmonary delivery of insulin by liposomal carriers[J]. J Control Release, 2006, 113(1):9-14.

[8] Yeo L Y, Friend J R, McIntosh M P, et al. Ultrasonic nebulization platforms for pulmonary drug delivery[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2010, 7(6):663-679.

[9] Watts A B, McConville J T, Williams R O. Current

therapies and technological advances in aqueous aerosol drug delivery[J]. Drug Dev Ind Pharm, 2008, 34(9):913-922.

[10] 金义光,李森. 肺部给药系统及其治疗肺部疾病的进展[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(3):289-295,322.

[11] 舒宏,崔一民,侯曙光. 肺部吸入给药制剂及临床应用[J]. 临床药物治疗杂志,2014,12(2):18-24.

[12] 罗赣,陶永华,李翠,等. 热毒宁吸入溶液体外吸入性能的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(4):1-7.

[13] Van Noord J A, Cornelissen P J, Aumann J L, et al. The efficacy of tiotropium administered via Respimat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients[J]. Respir Med, 2009, 103(1):22-29.

[14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:13-16.

[15] 朱俊,陈保全,卢嘉彤,等. 不同喷射雾化器对吸入混悬液体外沉积性质的影响[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(6):1140-1144.

[16] Chatburn R L, McPeck M. A new system for understanding nebulizer performance[J]. Respir Care, 2007, 52(8):1037-1050.

[17] Rau J L, Ari A, Restrepo R D. Performance comparison of nebulizer designs: constant-output, breath-enhanced, and dosimetric[J]. Respir Care, 2004, 49(2):174-179.

[18] Pedersen K M, Handlos V N, Heslet L, et al. Factors influencing the *in vitro* deposition of tobramycin aerosol: a comparison of an ultrasonic nebulizer and a high-frequency vibrating mesh nebulizer[J]. J Aerosol Med, 2006, 19(2):175-183.

[19] Nahar K, Gupta N, Gauvin R S, et al. *In vitro*, *in vivo* and *ex vivo* models for studying particle deposition and drug absorption of inhaled pharmaceuticals[J]. Eur J Pharm Sci, 2013, 49(5):805-818.

[20] Ibrahim M, Verma R, Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update[J]. Med Devices (Auckl), 2015, doi:10.2147/MDER.S48888.

[21] Grasmeyer N, Frijlink H W, Hinrichs W L J. An adaptable model for growth and/or shrinkage of droplets in the respiratory tract during inhalation of aqueous particles[J]. J Aerosol Sci, 2016, 93:21-34.

[责任编辑 刘德文]