

# 牛蒡子亚临界萃取后药渣中总木脂素的富集工艺优选

卢英财, 高英, 熊淑婷, 李卫民\*

(广州中医药大学 中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:** 优选经亚临界萃取后牛蒡子药渣中总木脂素的富集工艺, 为该药材材料的开发与利用提供参考。**方法:** 以牛蒡子油得率、药渣中总木脂素含量为指标, 通过单因素试验考察牛蒡子亚临界萃取溶媒。采用醇提水沉法富集牛蒡子药渣中木脂素类成分, 通过单因素试验优选工艺条件。采用 HPLC 测定牛蒡子苷和牛蒡子苷元的含量, 流动相乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~5 min, 30%~35% A; 5~13 min, 35%~45% A; 13~15 min, 45%~48% A; 15~20 min, 48%~53% A; 20~29 min, 53%~80% A; 29~40 min, 80%~100% A), 检测波长 280 nm。**结果:** 选择丁烷为萃取溶媒脱脂。最佳富集工艺为加 8 倍量 70% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1 h, 滤液减压回收至  $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , 按药渣量加 12 倍量水沉淀, 煮沸回流 60 min; 总木脂素纯度 > 50%, 转移率 > 80%。**结论:** 醇提水沉法适用于牛蒡子中总木脂素部位的富集纯化, 优选的工艺稳定可行。

**[关键词]** 牛蒡子; 亚临界萃取技术; 牛蒡子苷; 牛蒡子苷元; 总木脂素

**[中图分类号]** R283.6; R284.2; R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0030-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240030

## Optimization of Enrichment Process for Total Lignans from Arctii Fructus Residue After Subcritical Extraction

LU Ying-cai, GAO Ying, XIONG Shu-ping, LI Wei-min\*

(School of Chinese Materia Medica, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To optimize enrichment technology of total lignans from Arctii Fructus residue after subcritical extraction. **Method:** Taking yield of Arctii Fructus oil and the content of total lignans in residue as indexes, subcritical extraction solvent of Arctii Fructus was investigated by single factor test. Total lignans in residue was enriched by alcohol extraction and water precipitation method, process parameters was optimized by single factor tests. HPLC was employed to determine contents of arctiin and arctigenin with mobile phase of acetonitrile (A) -0.1% phosphoric acid solution (B) for gradient elution (0-5 min, 30%-35% A; 5-13 min, 35%-45% A; 13-15 min, 45%-48% A; 15-20 min, 48%-53% A; 20-29 min, 53%-80% A; 29-40 min, 80%-100% A) and detection wavelength at 280 nm. **Result:** Butane was selected as extraction solvent for degreasing. Optimum enrichment process was as follows: reflux extracted thrice with 8 times the amount of 70% ethanol for 1 h each time, filtrate pressure recovered to  $0.5 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , precipitation with 12 time the amount of water according to quantity of dregs, reflux boiling time of 60 minutes; purity of total lignans was more than 50%, transfer rate reached more than 80%. **Conclusion:** Alcohol extraction and water precipitation method is suitable for enrichment and purification of total lignans in Arctii Fructus, this optimized process is stable and feasible.

**[Key words]** Arctii Fructus; subcritical extraction technology; arctiin; arctigenin; total lignans

牛蒡子功效疏散风热、宣肺祛痰、利咽透疹、解毒消肿, 可用于治疗风热感冒、风疹瘙痒、痈肿疮毒、  
疥腮等证<sup>[1]</sup>。其叶、根均可入药, 主产于吉林、辽宁、浙江等地, 以东北三省产量最大<sup>[2-4]</sup>。全球共有

**[收稿日期]** 20140513(005)

**[第一作者]** 卢英财, 在读硕士, 从事新药开发与研究, Tel: 13422265156; E-mail: 972745056@qq.com

**[通讯作者]** \* 李卫民, 教授, 博士生导师, 从事新药开发与研究, Tel: 02039358290, E-mail: liweimin@gzucm.edu.cn

10个品种,中国有2种<sup>[5]</sup>。研究表明牛蒡子降糖、降脂作用的主要有效成分为总木脂素(牛蒡苷、牛蒡苷元)<sup>[6-9]</sup>,目前该部位主要选择水或乙醇提取,再用三氯甲烷或乙酸乙酯等有机溶媒萃取获得<sup>[10-11]</sup>,会造成环境污染。超临界CO<sub>2</sub>流体萃取技术已被逐步用于分离、提取牛蒡子中有效成分<sup>[12]</sup>,但该方法对温度和压力要求较高。亚临界流体萃取技术一般不会破坏天然产物活性成分,而且可实现低温、无氧、非热条件下萃取,流体来源广,价格低,必将成为精油工业化生产的主导技术<sup>[13]</sup>。故本实验以牛蒡子为原料,采用亚临界技术萃取牛蒡子油,药渣通过醇提水沉法富集牛蒡子中木质素类成分,为该药材的资源开发与利用提供参考。

## 1 材料

AUY120型电子天平和LC-10AT vp Plus型高效液相色谱仪(日本岛津公司),1 L型亚临界萃取设备(广州永泰生物科技有限公司)。牛蒡子药材购自广药集团采芝林药店(批号YPA3D0001,产地吉林),经广州中医药大学新药研究中心高英教授鉴定为菊科植物牛蒡 *Arctium lappa* 的干燥成熟果实,样品标本保存于本实验室;牛蒡子苷、牛蒡子苷元对照品(成都生物技术有限公司,批号分别为MUST-12122113, MUST-12053001,纯度均≥98%),乙腈为色谱纯,水为纯化水,其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

**2.1 牛蒡子亚临界脱油方式考察** 分别选择丁烷、二甲醚、四氟乙烷为萃取溶媒,以牛蒡子油得率、药渣中总木脂素含量为指标。萃取条件为压力2 MPa,温度35℃,解析压力0.5 MPa,解析温度60℃,萃取时间2 h,萃取流量20 L·h<sup>-1</sup>,见表1,故选择丁烷为萃取溶媒。

表1 牛蒡子亚临界脱油工艺中萃取溶媒考察 %

溶媒	牛蒡子油 得率	牛蒡子苷	牛蒡子苷元	总木脂素
丁烷	18.00	10.60	1.20	11.80
二甲醚	20.00	7.56	0.14	7.70
四氟乙烷	2.30	6.12	0.17	6.29

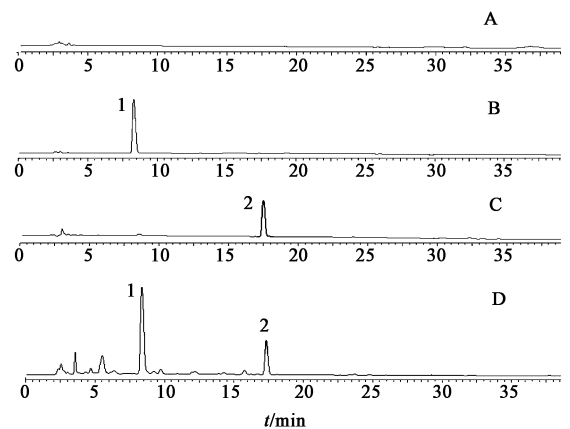
## 2.2 牛蒡子苷、苷元及总木脂素的含量测定

**2.2.1 对照品溶液的制备** 精密称取牛蒡子苷对照品5.10 mg,置5 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀;精密吸取5 mL至50 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,得牛蒡子苷对照品溶液。精密称取牛蒡子苷元对照品5.20 mg,置于5 mL量瓶中,加

甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀;精密吸取5 mL,置50 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,得牛蒡子苷元对照品溶液。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 取牛蒡子药渣0.5 g,置于50 mL量瓶中,加甲醇40 mL超声使溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液,即得。

**2.2.3 色谱条件** Phenomenex C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相乙腈(A)-0.1%磷酸水溶液(B)梯度洗脱(0~5 min,30%~35% A;5~13 min,35%~45% A;13~15 min,45%~48% A;15~20 min,48%~53% A;20~29 min,53%~80% A;29~40 min,80%~100% A),流速1.0 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长280 nm,柱温室温,进样量10 μL,见图1。



A. 空白样品;B,C. 对照品;D. 供试品;

1. 牛蒡子苷;2. 牛蒡子苷元

图1 牛蒡子药渣 HPLC

**2.2.4 线性关系考察** 精密吸取牛蒡子苷、牛蒡子苷元对照品溶液各2,4,6,8,10 mL,分别置于10 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,制得牛蒡子苷、牛蒡子苷元系列对照品溶液,按2.2.3项下色谱条件测定,以峰面积对进样量进行线性回归,得回归方程分别为 $Y = 5.952 \times 10^6 X + 1.663 \times 10^4$  ( $r = 0.9998$ ),  $Y = 1.349 \times 10^7 X + 2232.600$  ( $r = 0.9998$ ),线性范围分别为0.0204~0.102,0.0208~0.104 g·L<sup>-1</sup>。

**2.2.5 精密度试验** 精密吸取牛蒡子苷、牛蒡子苷元对照品溶液各10 μL,按2.2.3项下色谱条件重复进样6次,计算峰面积值的RSD分别为2.6%,2.2%,表明仪器精密度良好。

**2.2.6 重复性试验** 精密吸取同一供试品溶液适量,按2.2.3项下色谱条件重复测定6次,计算牛蒡子苷、牛蒡子苷元质量分数分别为10.79%,1.18%,RSD分别为2.5%,2.8%,表明本法重复性良好。

**2.2.7 稳定性试验** 精密吸取牛蒡子苷、牛蒡子苷元供试品溶液各 10  $\mu\text{L}$ , 分别于 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 h 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 计算峰面积的 RSD 均为 2.8%, 表明供试品溶液在 16 h 内稳定。

**2.2.8 加样回收率试验** 取牛蒡子药材, 粉碎, 过 50 目筛, 精密称取 0.25 g (牛蒡子苷 70  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ , 牛蒡子苷元 10  $\text{mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ), 共 5 份, 各加入牛蒡子苷 17.5 mg 和牛蒡子苷元 2.5 mg, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 2, 表明该方法准确可靠。

表 2 牛蒡子苷、牛蒡子苷元含量测定的加样回收率试验

成分	样品中量	加入量	测得量	回收率	平均值	RSD
	/mg	/mg	/mg	/%	/%	/%
牛蒡子苷	70.5	17.5	87.4	96.6	97.9	2.1
	69.8	17.5	87.1	98.8		
	71.3	17.5	88.3	97.1		
	68.7	17.5	85.8	101.14		
	71.6	17.5	88.6	96		
牛蒡子苷元	10.3	2.5	12.7	96.4	99.3	3.4
	9.6	2.5	12.2	104.3		
	11.2	2.5	13.7	99.2		
	10.7	2.5	13.2	99.2		
	9.4	2.5	11.8	96.8		

**2.2.9 样品测定** 精密称取牛蒡子药渣适量, 共 5 份, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果牛蒡子苷、牛蒡子苷元、总木脂素质量分数分别为 10.57%, 1.14%, 11.72%, RSD 依次为 2.6%, 2.7%, 2.4%。

### 2.3 牛蒡子醇提工艺考察

**2.3.1 乙醇体积分数** 称取牛蒡子药渣 10 g, 共 5 份, 分别加 8 倍量 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 的乙醇回流提取 3 次, 每次 1 h, 过滤, 合并滤液, 减压回收至 0.5  $\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。加入 12 倍量水沉淀, 煮沸回流 30 min, 抽滤, 浓缩滤液, 干燥得牛蒡子提取物。称取提取物 0.1 g, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 3, 故选择乙醇体积分数 70%。

**2.3.2 溶剂用量** 称取牛蒡子药渣 10 g, 共 5 份, 分别加 6, 7, 8, 9, 10 倍量 70% 乙醇回流提取 3 次, 每次 1 h, 按 2.3.1 项下方法制备牛蒡子提取物。称取提取物 0.1 g, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 3, 故选择溶剂用量 8 倍。

表 3 牛蒡子醇提工艺条件单因素试验考察

因素	参数	提取物	牛蒡子苷	牛蒡子	总木脂素	
		/g	/%	苷元/%	/%	
乙醇体积分数	50%	1.42	30.60	4.51	35.11	
	60%	1.56	38.55	6.81	45.36	
	70%	1.88	43.07	7.02	50.09	
	80%	1.88	42.02	7.31	49.33	
	90%	1.91	41.71	7.42	49.13	
	溶剂用量	6 倍	1.32	41.61	6.96	48.57
		7 倍	1.53	41.92	7.06	48.98
		8 倍	1.88	43.07	7.21	50.28
		9 倍	1.92	43.08	7.22	50.03
		10 倍	1.95	43.06	7.20	50.26
回流时间	0.5 h	1.46	41.23	6.21	47.44	
	1.0 h	1.88	43.05	7.21	50.26	
	1.5 h	1.88	43.06	7.20	50.26	
	2.0 h	1.89	43.05	7.18	50.23	
	2.5 h	1.88	43.01	7.01	50.02	
提取数	1 次	1.35	30.21	5.32	35.53	
	2 次	1.63	38.32	6.21	44.53	
	3 次	1.88	43.70	7.01	50.71	
	4 次	1.89	43.68	7.06	50.74	
	5 次	1.89	43.60	7.02	50.62	

**2.3.3 回流时间** 称取牛蒡子药渣 10 g, 共 5 份, 加 8 倍量 70% 乙醇回流提取 3 次, 提取时间分别为 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 h, 按 2.3.1 项下方法制备牛蒡子提取物。称取提取物 0.1 g, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 3, 故选择回流时间 1 h。

**2.3.4 回流次数** 称取牛蒡子药渣 10 g, 共 5 份, 加 8 倍量 70% 乙醇回流提取 1 h, 回流数分别为 1, 2, 3, 4, 5 次, 按 2.3.1 项下方法制备牛蒡子提取物。称取提取物 0.1 g, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 3, 故选择回流数 3 次。

**2.3.5 验证试验** 称取牛蒡子药渣 10 g, 共 5 份, 按优选的工艺条件进行回流提取, 得干浸膏。称取适量干浸膏, 按 2.2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.2.3 项下色谱条件测定, 结果见表 4, 表明优选的工艺稳定可行。

### 2.4 水沉工艺单因素试验考察

**2.4.1 按提取物的加水量** 取醇提物 0.1 g, 共 6 份, 分别加 4, 6, 8, 10, 12, 14 倍量水沉淀, 煮沸回流

表4 牛蒡子提取工艺验证试验

干浸膏 /g	牛蒡子苷 /%	牛蒡子 苷元/%	总木脂素		
			质量分数	转移率	平均值
			/%	/%	/%
1.89	43.1	6.95	50.05	80.5	
1.91	43.0	7.00	50.00	80.7	
1.89	43.0	7.02	50.02	80.2	80.38
1.90	42.5	7.50	50.00	80.6	
1.88	42.6	7.30	49.90	79.9	

30 min,抽滤,干燥得牛蒡子提取物,计算牛蒡子苷质量分数分别为41.4%,42.1%,42.2%,42.6%,42.8%,42.8%,牛蒡子苷元质量分数依次为7.0%,7.2%,7.1%,7.2%,7.3%,8.1%,故选择加水量12倍(240 mL)。

**2.4.2 按药渣量的加水量** 取醇提物0.1 g,共6份,分别按药渣量加4,6,8,10,12,14倍量水沉淀,煮沸回流30 min,抽滤,干燥得牛蒡子提取物,计算牛蒡子苷质量分数分别为30.1%,33.5%,35.8%,40.5%,42.8%,43.0%,牛蒡子苷元质量分数依次为4.2%,5.6%,6.1%,6.8%,7.8%,7.8%,选择加水量12倍(120 mL),故选择按药渣量加水。

**2.4.3 回流时间** 取醇提物0.1 g,共6份,分别加12倍药渣量水沉淀,分别煮沸回流30,60,90,120,150,180 min,抽滤,干燥得牛蒡子提取物,计算牛蒡子苷质量分数分别为43.0%,43.1%,42.5%,40.2%,36.1%,34.2%,牛蒡子苷元质量分数依次为7.8%,8.0%,7.1%,5.9%,5.9%,4.9%,故选择回流时间60 min。

**2.4.4 验证试验** 称量牛蒡子渣10 g,共5份,按优选的工艺条件进行醇提水沉,得干浸膏,按2.2.2项下方法制备供试品溶液,按2.2.3项下色谱条件测定,结果见表5,说明优选的工艺稳定可行。

表5 牛蒡子水沉工艺验证试验

提取物 /g	牛蒡子苷 /%	牛蒡子 苷元/%	总木脂素		
			质量分数	转移率	平均值
			/%	/%	/%
1.89	43.1	6.95	50.05	80.4	
1.87	43.2	7.40	50.60	80.3	
1.88	43.5	7.02	50.52	80.6	80.2
1.86	43.4	7.61	51.01	80.4	
1.89	41.9	7.60	49.50	79.2	

### 3 讨论

牛蒡子中除木脂素类成分外,还含有大量脂肪

油成分。而脂肪油常会在牛蒡子成分的提取中导致严重的乳化现象,对后续的纯化工艺产生了较大影响。目前常采用石油醚、乙醚等低极性溶剂冷浸或加热回流的方式对牛蒡子进行脱脂。而亚临界萃取常用的溶媒有丁烷、二甲醚、四氟乙烷。其中四氟乙烷是一种氟利昂R12,R22等制冷剂的替代物,完全不破坏臭氧层,是被广泛认可并推荐使用的环保制冷剂,主要用来萃取脂溶性成份,克服了烃类醚类溶剂易燃易爆的致命缺点。二甲醚由甲醇脱水制成,价格低、来源广,由于其物理特性接近液化石油气,而且毒性极低,能与许多极性或非极性溶剂互溶,是理想的多用途的亚临界萃取溶剂。丁烷是液化石油气的主要成份,为非极性溶剂,常用于萃取脂类物质,石化行业通称为C<sub>3</sub>C<sub>4</sub>,其中油田伴生气中分出的C<sub>3</sub>C<sub>4</sub>含硫量很低,但纯度很高,最适宜用作萃取溶剂<sup>[14]</sup>。本文通过对这3种提取溶媒的比较,发现经过丁烷萃取后牛蒡子渣中总木脂素含量最高,更便于后期总木脂素的富集纯化。

本文选择牛蒡子苷及牛蒡子苷元为指标成分,通过HPLC测定总木脂素的含量。这种方法虽不能准确地表示总木脂素含量,但总木脂素中以这2种成分的含量最高,可间接反映总木脂素的含量。牛蒡子渣采用醇提水沉法处理时,得到的浸膏中牛蒡子总木脂素纯度>50%,转移率>80%,说明优选的工艺条件可推广应用。

### [参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:645.
- [2] 许亮,窦德强,康廷国. 牛蒡子本草考证及道地变迁[J]. 现代中药研究与实践,2010,24(1):24.
- [3] 许亮,窦德强,康廷国,等. 不同产地牛蒡种质与药材质量的相关性评价研究[J]. 中草药,2010,41(4):656.
- [4] 许亮,窦德强,王冰,等. 牛蒡子及其伪品的ITS序列分子鉴定研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(3):338.
- [5] 常禹,刘森,陈宏伟,等. 道地药材牛蒡子适宜产区划分[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(11):9.
- [6] 王海颖,陈以平. 牛蒡子提取物对糖尿病大鼠作用机制的实验研究[J]. 中国中医药结合肾病杂志,2004,5(7):379.
- [7] 郑曦孜,伍彬. 牛蒡子防治糖尿病的研究进展[J]. 中国药业,2010,19(12):82.
- [8] 李燕,孙敬勇,武海艳,等. 牛蒡子化学成分及药理作用研究进展[J]. 齐鲁药事,2009,28(12):738.

# 黄芩苷外用温敏凝胶的处方设计及优化

梁浩明, 龙晓英\*, 卢彬

(广东药学院 中药学院, 广州 510006)

**[摘要]** **目的:**通过不同数学模型及评价指标优选黄芩苷外用温敏凝胶的处方。**方法:**以泊洛沙姆 407,188 为凝胶基质,以胶凝温度为指标比较全样本多元线性模型及星点设计-效应面法优选的黄芩苷外用温敏凝胶处方。以胶凝时间及凝胶长度为评价指标进行处方优化。**结果:**星点设计-效应面法优选的处方置信度较高。黄芩苷外用温敏凝胶的最优处方为 1% 黄芩苷,17% 泊洛沙姆 407 和 1.5% 泊洛沙姆 188;胶凝温度、胶凝时间及凝胶长度分别为  $(30.3 \pm 0.1) ^\circ\text{C}$ ,  $(18.9 \pm 1.9) \text{ s}$ ,  $(0.7 \pm 0.6) \text{ cm}$ 。**结论:**制备的黄芩苷外用温敏凝胶符合局部迅速富集、提高患者顺应性的要求,指标评价应以人体测定的结果为准,为外用温敏凝胶的处方优选提供参考。

**[关键词]** 黄芩苷; 外用温敏凝胶; 全样本多元线性模型; 胶凝温度; 凝胶长度

**[中图分类号]** R283.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)24-0034-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014240034

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141106.1358.003.html>

**[网络出版时间]** 2014-11-06 13:58

## Optimization and Evaluation of Baicalin Thermosensitive Gels for External Application

LIANG Hao-ming, LONG Xiao-ying\*, LU Bin

(School of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To prepare baicalin thermosensitive gels for external application through different mathematical models and evaluation indexes. **Method:** Taking poloxamer 407 (P407) and poloxamer 188 (P188) as gel matrices, gelation temperature was applied as a target to compare formulations of baicalin thermosensitive gels, which were optimized by all sample multiple linear regression model and central composite design-response surface methodology (CCD-RSM), while combination of gelation time and length were adopted to optimize formulation. **Result:** Counting on high reliability of CCD-RSM. Gels formulation was finally confirmed as

**[收稿日期]** 20140515(002)

**[第一作者]** 梁浩明, 硕士, 从事中药制剂研究与开发, Tel:13450405140, E-mail:L\_haoming@163.com

**[通讯作者]** \* 龙晓英, 教授, 硕士生导师, 从事药物新剂型与新技术及中药新药研究, Tel:020-39352559, E-mail:longxy3156@163.com

- [9] 王璐,赵烽,刘珂.牛蒡子苷及牛蒡子苷元的药理作用研究进展[J].中草药,2008,39(3):467.
- [10] 齐艳明,柏玲,张文治.牛蒡子化学成分研究[J].齐齐哈尔大学学报:自然科学版,2012,28(2):19.
- [11] 李卓恒,于彩平,管海燕,等.牛蒡子化学成分的分离与鉴定[J].中国药房,2012,23(39):3696.
- [12] 丁玉萍,崔兆杰,邱琴,等.牛蒡子脂肪油的超临界CO<sub>2</sub>流体萃取及GC-MS分析[J].食品工业科技,2006,27(4):73.
- [13] 刘月蓉,陈晔,郑建灿,等.亚临界萃取设备在天然产物有效成分提取中的应用[J].莆田学院学报,2012,19(2):73.
- [14] 祁赬.亚临界溶剂生物萃取技术的发展及现状[J].粮食与食品工业,2012,19(5):5.
- [责任编辑 刘德文]