

· 药物代谢 ·

## 华蟾酥毒基在大鼠胃肠道的吸收动力学

徐莉<sup>1</sup>, 孙星<sup>2</sup>, 林桂涛<sup>1\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250355; 2. 迪沙药业集团有限公司, 山东威海 264205)

**[摘要]** 目的:研究华蟾酥毒基在大鼠胃、肠以及各肠段吸收动力学特征及吸收机制。为华蟾酥毒基的开发提供依据。方法:应用大鼠在体灌流技术,取低、中、高不同质量浓度(11,22,33 mg·L<sup>-1</sup>)华蟾酥毒基在大鼠胃、小肠中灌流3 h,以高效液相色谱法测定华蟾酥毒基的浓度,研究华蟾酥毒基大鼠胃肠道的吸收特征。结果:华蟾酥毒基低、中、高质量浓度在胃、小肠中灌流3 h均能较好的吸收,累积吸收量均为75%左右,且与药物的浓度无关,在小肠中的吸收表现出明显的一级动力学特征,3种浓度吸收速率常数分别为0.548,0.547,0.590 h<sup>-1</sup>;华蟾酥毒基在各肠段均能吸收,均呈一级动力学模式,十二指肠、空肠、回肠和结肠的吸收速率常数依次为0.024 6,0.015 2,0.016 4,0.013 5 cm<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。结论:华蟾酥毒基在大鼠胃、全肠道均能吸收;吸收呈一级动力学过程,吸收机制为被动扩散。

**[关键词]** 华蟾酥毒基;吸收动力学;高效液相色谱法;在体胃肠吸收

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)01-0102-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015010102

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20141113.1455.005.html>

**[网络出版时间]** 2014-11-13 14:55

### Absorption Kinetics of Cinobufagin in Rat Gastrointestine XU Li<sup>1</sup>, SUN Xing<sup>2</sup>, LIN Gui-tao<sup>1\*</sup>

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan 250355, China; 2. Mogadishu Pharmaceutical Group Co. Ltd., Weihai 264205, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the absorption kinetics and absorption mechanisms of cinobufagin in the gastrointestinal tract of rats, and to provide a basis for the development of cinobufagin. **Method:** The absorption kinetics were obtained by using the in situ perfusion method in rat. The concentration was determined using HPLC method. **Result:** After 3 hours perfusion, cinobufagin in different concentrations (11, 22, 33 mg·L<sup>-1</sup>) can be better absorbed both in the stomach and small intestine, and the cumulative uptake was 75%. The absorption kinetics were independent of the concentration of the drug. Absorption in the small intestine showed obvious first-order kinetics characteristics, and absorption rate constant of three concentrations was 0.548, 0.547, 0.590 h<sup>-1</sup>, respectively. Cinobufagin was absorbed in all segments of intestine, and it showed a first-order process with passive diffusion mechanism. The absorption rate constant in the duodenum, jejunum, ileum, and colon were 0.024 6, 0.015 2, 0.016 4, 0.013 5 cm<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, respectively. **Conclusion:** Cinobufagin was absorbed in the stomach and all segments of intestine of rats, and its absorption kinetics was a first-order process with passive diffusion mechanism.

**[Key words]** cinobufagin; absorption kinetics; HPLC; gastrointestinal *in situ*

华蟾酥毒基(cinobufagin, CBG)是中药蟾酥的主要活性成分之一<sup>[1]</sup>。研究表明,华蟾酥毒基具有

强心、抗肿瘤、镇痛、抗炎等作用,对心血管系统、肿瘤细胞均有显著的药理活性<sup>[2]</sup>。但是目前关于华

**[收稿日期]** 20140331(008)

**[基金项目]** 济南市科技局高校自主创新项目(JN100586)

**[第一作者]** 徐莉,在读硕士,从事中药新制剂新技术的研究,Tel:18354120302,E-mail:365252578@qq.com

**[通讯作者]** \*林桂涛,教授,硕士生导师,从事中药新制剂新技术研究,Tel:13606376578,E-mail:linguitaoli@163.com

蟾酥毒基的胃肠吸收动力学研究方面的文献报道较少。研究药物胃肠道吸收的方法主要有离体法、体内法和在体法,在体法实验不仅操作方便,而且能较大程度的反应药物在机体的吸收情况。本实验采用大鼠在体法研究华蟾酥毒基的胃肠吸收动力学,以探明华蟾酥毒基在胃肠道各区段的吸收特征,为华蟾酥毒基的进一步开发研究提供参考,为制剂的设计提供依据。

## 1 材料

Hitachi L-2000 高效液相色谱仪(日本日立公司),DG-2(6)/BT100M 恒流泵(保定创锐泵业有限公司),LDZ4-0.8 离心机(北京医用离心机厂),KQ-500B 超声波清洗仪(昆明市超声仪器有限公司),TU-1901 紫外-可见分光光度计(北京普析通用仪器有限公司)。

华蟾酥毒基对照品(中国食品药品检定研究院,批号 110803-200605),水合氯醛(天津市科密欧化学试剂有限公司),甲醇(色谱纯,天津市四友化学有限公司),乙腈(Acetonitrile 公司),酚红(国药集团化学试剂有限公司,批号 F20080220),其余试剂均为分析纯。

Wistar 大鼠由山东鲁抗实验动物中心提供,体重(250 ± 20) g,雄性,合格证号 SCKX(鲁)2009-0018。

## 2 方法

**2.1 溶液配制** Krebs-Ringer's 营养液(K-R 试液,pH 7.4)配制:称取 NaCl 7.8 g, KCl 0.35 g, CaCl<sub>2</sub> 0.37 g, NaHCO<sub>3</sub> 1.37 g, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.32 g, MgCl<sub>2</sub> 0.02 g, 葡萄糖 1.4 g 加水溶解并定容至 1 000 mL,即得。

华蟾酥毒基对照品溶液:称取华蟾酥毒基 1.39 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇溶解并加至刻度,摇匀,即得(55.6 mg·L<sup>-1</sup>)。

不同浓度含药灌流液:称取华蟾酥毒基对照品适量,加入酚红储备液 5 mL 及 K-R 试液,使溶解,配成华蟾酥毒基低、中、高质量浓度分别为 11, 22, 33 mg·L<sup>-1</sup>, 酚红质量浓度为 20.48 mg·L<sup>-1</sup> 含药灌流液。

### 2.2 灌流液中酚红含量的测定

**2.2.1 酚红的标准曲线的绘制** 称取酚红适量,加 K-R 试液溶解,并稀释成质量浓度分别为 10.24, 20.48, 30.72, 40.96, 51.20 mg·L<sup>-1</sup> 的酚红溶液。吸取不同浓度的酚红溶液各 0.5 mL,置于具塞玻璃试管中,加入 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液 5 mL,摇匀

使显色完全。以 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液为空白对照,在 558 nm 波长处测定酚红吸光度(A)。以酚红浓度对吸光度进行线性回归。

**2.2.2 灌流液中酚红含量的测定** 吸取不同时间点的大鼠肠循环液,过微孔滤膜后吸取 0.5 mL,置于具塞玻璃试管中,加入 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 的氢氧化钠溶液 5 mL,摇匀使显色完全。其余同酚红标准曲线项下的方法测定 A,计算酚红的浓度。

### 2.3 灌流液中中华蟾酥毒基含量测定

**2.3.1 色谱条件**<sup>[3]</sup> Kromasil 100-5 C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),流动相 乙腈-水(50:50),流速 1 mL·min<sup>-1</sup>,检测波长 296 nm,柱温 30 ℃。

**2.3.2 专属性考察** 取空白灌流液、未经过肠循环的含药灌流液(10.42 mg·L<sup>-1</sup>)、经过肠循环 3 h 之后的含药灌流液过微孔滤膜后,测定,观察空灌流液、经过肠循环前后含药灌流液三者之间是否存在明显干扰。

**2.3.3 线性范围的考察** 称取华蟾酥毒基对照品,加 K-R 试液溶解,分别配成质量浓度为 0.110, 0.545, 5.488, 10.975, 21.95, 32.925, 43.90 mg·L<sup>-1</sup> 的溶液,微孔滤膜滤过后,如法测定,以华蟾酥毒基浓度对华蟾酥毒基峰面积进行线性回归。

**2.3.4 精密度试验** 分别取高、中、低 3 个浓度的华蟾酥毒基对照品溶液,于第 1 日 3 种质量浓度样品重复测定 5 次,计算日内精密度;3 个浓度样品每日测定 1 次,连续测定 5 d,计算日间精密度。

**2.3.5 方法回收率考察** 取适量 K-R 试液在大鼠小肠循环 3 h。精密吸取华蟾酥毒基储备液,以循环后的 K-R 试液稀释成质量浓度分别为 5.21, 10.42, 20.84 mg·L<sup>-1</sup> 的华蟾酥毒基溶液,微孔滤膜滤过,滤液如法测定华蟾酥毒基的量,测定每个浓度的样品平行重复操作、测定 5 次。

**2.3.6 稳定性试验** 取适量 K-R 试液在大鼠小肠循环 3 h。精密吸取华蟾酥毒基储备液,以循环后的 K-R 试液稀释成质量浓度分别为 5.21, 10.42, 20.84 mg·L<sup>-1</sup> 的华蟾酥毒基溶液,分别于 0, 0.5, 1, 2, 3, 4 h 如法测定,观察峰面积的变化,评价稳定性。

**2.4 大鼠在体肠吸收方法**<sup>[4]</sup> 取雄性大鼠(实验前禁食 20 h,自由饮水),腹腔注射 10% 水合氯醛溶液(4 mL·kg<sup>-1</sup>)麻醉固定,打开腹腔,自指定肠段上部及下部各插入直径为 1 mm 的塑料管用线扎紧,将管、恒流泵及盛有药液的广口瓶连成循环回路。然后用 37 ℃ 生理盐水将肠内容物冲洗干净,再用 37 ℃ 的 K-R 试液循环 5 min,平衡肠腔内环境。取

37 ℃ 含药肠灌液 50 mL, 开始以 5 mL·min<sup>-1</sup> 快速循环 10 min 后, 取样 3 mL, 补加酚红溶液 (20.5 mg·L<sup>-1</sup>) 3 mL, 此时记为 0 点, 流速调至 2.0 mL·min<sup>-1</sup> 循环, 于不同时间取样, 并且补加同样体积的酚红溶液。所取样品过微孔滤膜滤过, 如法测定滤液酚红的浓度和华蟾酥毒基的浓度。

**2.4.1 大鼠全肠段吸收情况的考察** 按照上述实验方法, 自大鼠的十二指肠上部及结肠下部插管开始肠灌流试验, 循环 180 min, 分别于 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 min 取样测定。分别考察低、中、高 3 个质量浓度的华蟾酥毒基肠灌液在整段肠中的吸收情况, 每个浓度平行做 3 次。

**2.4.2 大鼠不同肠段吸收情况的考察** 按照上述实验方法, 从大鼠的不同肠段插管, 其中十二指肠段: 幽门 1 cm 处开始往下 10 cm 处; 空肠段: 幽门 15 cm 处起往下 10 cm 处; 回肠段: 盲肠上行 20 cm 处开始往下 10 cm 处; 结肠段: 盲肠端开始往下取

10 cm 处。循环 180 min, 分别于 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, 180 min 取样测定。考察中浓度的华蟾酥毒基灌液在不同肠段的吸收情况, 每个肠段平行做 3 次。

**2.5 大鼠在体胃吸收实验方法**<sup>[5]</sup> 取雄性大鼠 (禁食 20 h, 自由饮水), 腹腔注射 10% 水合氯醛溶液 (4 mL·kg<sup>-1</sup>) 麻醉固定, 打开腹腔, 暴露胃部, 结扎贲门, 用一具塞塑料管插入幽门后结扎。用 37 ℃ 生理盐水将胃腔洗净, 用注射器吸取 10 mL 药液, 注射 4 mL 到胃内, 然后将药液抽出, 与余下药液混匀, 重复 3 次。吸取混合后药液 4 mL 灌入胃内 (塞进塑料管塞), 开始计时。剩余药液作为药物的初始浓度, 3 h 后吸取胃内药液, 此时的药液中药物浓度为终止浓度。根据初始浓度和终止浓度差计算华蟾酥毒基在胃内的吸收率。考察低、中、高 3 个质量浓度的华蟾酥毒基在胃部吸收情况, 平行做 3 次。

**2.6 药物剩余药量的计算方法** 见表 1。

表 1 大鼠在体小肠吸收量的计算公式

Table 1 The calculating methods of the rat small intestine absorption carrier

时间	华蟾酥毒基		酚红		供试液体积/mL	剩余药量/μg
	吸光度	浓度	吸光度	浓度		
Pre	A <sub>0</sub>	C <sub>0</sub>	A <sub>0</sub> '	C <sub>0</sub> '	V <sub>0</sub> = 50	P <sub>0</sub> = 50C <sub>0</sub>
0	A <sub>1</sub>	C <sub>1</sub>	A <sub>1</sub> '	C <sub>1</sub> '	V <sub>1</sub> = C <sub>0</sub> 'V <sub>0</sub> /C <sub>1</sub> '	P <sub>1</sub> = C <sub>1</sub> V <sub>1</sub>
15	A <sub>2</sub>	C <sub>2</sub>	A <sub>2</sub> '	C <sub>2</sub> '	V <sub>2</sub> = [(V <sub>1</sub> - 3)C <sub>1</sub> ' + 50]/C <sub>2</sub> '	P <sub>2</sub> = C <sub>2</sub> V <sub>2</sub> + 3C <sub>1</sub>
30	A <sub>3</sub>	C <sub>3</sub>	A <sub>3</sub> '	C <sub>3</sub> '	V <sub>3</sub> = [(V <sub>2</sub> - 3)C <sub>2</sub> ' + 50]/C <sub>3</sub> '	P <sub>3</sub> = C <sub>3</sub> V <sub>3</sub> + 3(C <sub>1</sub> + C <sub>2</sub> )
45	A <sub>4</sub>	C <sub>4</sub>	A <sub>4</sub> '	C <sub>4</sub> '	V <sub>4</sub> = [(V <sub>3</sub> - 3)C <sub>3</sub> ' + 50]/C <sub>4</sub> '	P <sub>4</sub> = C <sub>4</sub> V <sub>4</sub> + 3(C <sub>1</sub> + C <sub>2</sub> + C <sub>3</sub> )
t <sub>n</sub>	A <sub>n</sub>	C <sub>n</sub>	A <sub>n</sub> '	C <sub>n</sub> '	V <sub>n</sub> = [(V <sub>n-1</sub> - 3)C <sub>n-1</sub> ' + 50]/C <sub>n</sub> '	P <sub>n</sub> = C <sub>n</sub> V <sub>n</sub> + 3(C <sub>1</sub> + C <sub>2</sub> + C <sub>3</sub> + C <sub>n</sub> )

### 3 结果

**3.1 酚红线性关系考察** 以酚红浓度对吸光度线性回归得一直线, 回归方程为 A = 0.018C + 0.027 8, r = 0.999 4。说明酚红在质量浓度 10.24 ~ 51.20 mg·L<sup>-1</sup> 与吸光度呈较好线性关系。

#### 3.2 灌流液中 华蟾酥毒基

**3.2.1 专属性考察结果** 空白循环液、肠循环前后含药灌流液液相色谱图见图 1。根据图谱可以看出肠循环液对华蟾酥毒基的测定没有干扰。

**3.2.2 线性范围** 以华蟾酥毒基浓度对华蟾酥毒基峰面积线性回归的一直线, 回归方程为 Y = 15 979C + 6 874.7, r = 0.996 8, 华蟾酥毒基在 0.11 ~ 43.90 mg·L<sup>-1</sup> 呈较好的线性关系。

**3.2.3 精密度试验** 日内精密度和日间精密度 RSD 分别为 2.2%, 2.0%, 2.1% 和 2.8%, 3.0%,

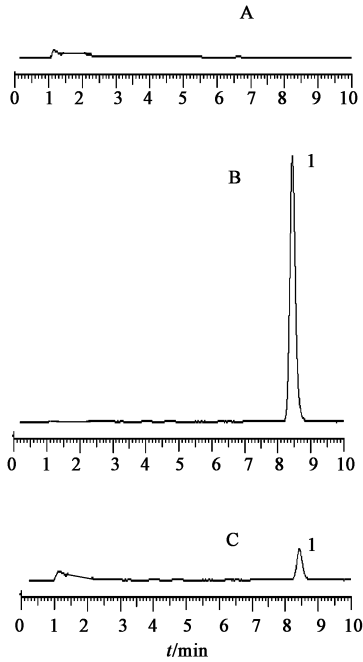
2.5%。华蟾酥毒基测定方法精密密度较好。

**3.2.4 方法回收率** 华蟾酥毒基低、中、高 3 个浓度的回收率结果分别为 (92.2 ± 3.2)%, (99.8 ± 2.7)%, (102.2 ± 3.4)%, RSD 分别为 4.2%, 3.8%, 3.0%。说明回收率较高, 能够准确的测定华蟾酥毒基的含量。

**3.2.5 稳定性试验** 华蟾酥毒基在大鼠小肠循环 K-R 试液中稳定性较好, RSD 分别为 2.3%, 2.8%, 2.2%。

#### 3.3 药物在大鼠小肠的吸收情况

**3.3.1 小肠全肠段的吸收结果** 根据计算公式计算出各取样点的剩余药量, 用初始时的总药量减去剩余药量得到各取样点的累计吸收药量, 比较低、中、高 3 个浓度的平均累计吸收药量与时间的关系。以剩余药量的对数对时间回归作图 (图 2)。结果 3



A. 空白循环液; B. 循环前华蟾酥毒基液; C. 循环后华蟾酥毒基液;  
1. 华蟾酥毒

图 1 华蟾酥毒基的液相色谱  
Fig. 1 Cinobufagin by HPLC

个浓度的剩余药量的对数对时间作图均为直线, 回归方程见表 2, 以直线的斜率作为吸收速率常数 ( $K_a$ ), 吸收速率常数及累计吸收百分率见表 2。由结果可知, 华蟾酥毒基的吸收药量随着浓度的增加而增大, 但是吸收速率基本不变, 可以初步断定华蟾酥毒基的吸收方式为被动扩散。

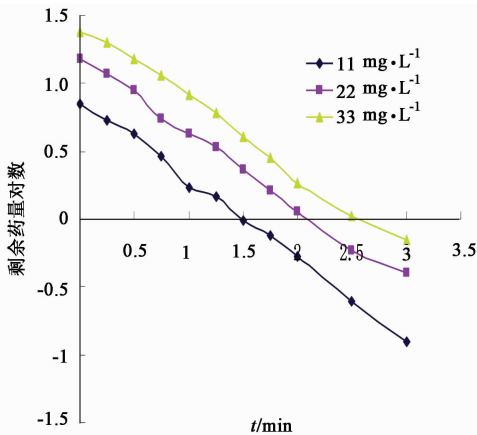


图 2 不同浓度残余药量对数与时间关系  
Fig. 2 Different concentrations of residual dose relationship with the logarithm of time

3.3.2 小肠分段的吸收结果 根据计算公式计算出不同肠段各取样点的剩余药量, 用初始时的总药

表 2 不同浓度华蟾酥毒基吸收回归方程及  $K_a$  和累计吸收率

Table 2 Different concentrations of cinobufagin absorption regression equation and  $K_a$  and total absorption rate

质量浓度 /mg·L <sup>-1</sup>	回归方程	<i>r</i>	$K_a$ /cm <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	累计 吸收率/%
11	$Y = -0.548X + 1.186$	0.997 8	0.548	77.37
22	$Y = -0.547X + 1.429$	0.996 9	0.547	75.87
33	$Y = -0.590X + 0.883$	0.998 4	0.590	73.36

量减去剩余药量得到各取样点的累计吸收药量, 结果见表 3。以剩余药量的对数对时间回归作图 (图 3)。不同肠段剩余药量的对数对时间作图均为直线, 回归方程见表 3。以直线斜率的绝对值除以对应肠段的长度, 作为吸收速率常数  $K_a$  (cm<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>), 结果见表 3。由结果可知, 华蟾酥毒基大鼠小肠吸收速率大小顺序为: 十二指肠 > 回肠 > 空肠 > 结肠。分别对数据进行方差齐性检验及两两组间的 *t* 检验, 结果十二指肠与其他肠段有显著的差异 ( $P < 0.05$ ), 空肠、回肠、结肠之间比较均无显著性差异。

表 3 不同肠段华蟾酥毒基吸收回归方程及  $K_a$  和累计吸收率

Table 3 Different intestinal segments of cinobufagin absorption regression equation and  $K_a$  and total absorption rate

肠段	回归方程	<i>r</i>	$K_a$ /cm <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup>	累计 吸收率/%
十二指肠	$Y = -0.246X + 1.295$	0.996 8	0.024 6	51.116
空肠	$Y = -0.152X + 1.257$	0.997 4	0.015 2	32.616
回肠	$Y = -0.164X + 1.240$	0.990 2	0.016 4	38.753
结肠	$Y = -0.135X + 1.271$	0.995 9	0.013 5	31.766

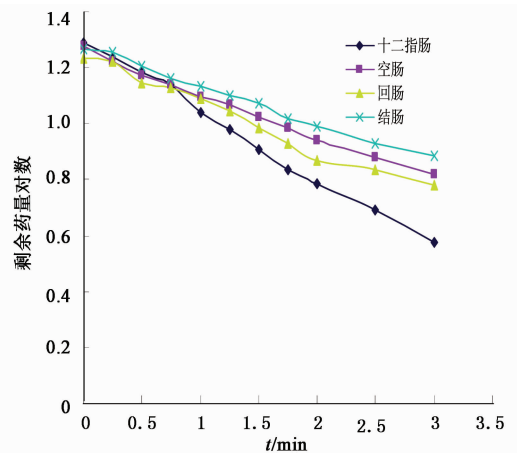


图 3 不同肠段残余药量对数与时间关系  
Fig. 3 Different bowel residual dose relationship between the logarithm of time

**3.4 药物在大鼠胃部的吸收** 低、中、高3个浓度的华蟾酥毒基在胃部的吸收率分别为76.17%, 76.45%, 75.29%。实验表明,不同浓度的华蟾酥毒基在胃部的吸收速率没有显著性差异。

#### 4 讨论

**4.1 研究药物肠吸收的实验方法**大致分为体外法、在体法、体内法等。其中存在很多问题,比如体外法破坏了胃肠道的真实生存环境,导致实验结果与实际吸收产生较大差异。而在体法更接近正常生理条件<sup>[6-7]</sup>,因此本实验选择在体实验。但是本实验方法也存在弊端。由于实验时间较长,大鼠处于麻醉状态,灌流液会对肠道中的菌群产生一定的影响,并且在给药方式上只能为溶液状态。

**4.2 消化道在吸收药物的同时也吸收水分**,导致供试液体积减少,因此不能用直接测定的药物浓度来计算剩余药量。加入定量的酚红(消化道内部吸收)可用于矫正供试液的体积,从而准确的计算出肠循环中药物浓度的变化<sup>[8]</sup>。本实验建立了的华蟾酥毒基含量测定方法,酚红和肠循环液中内源性物质对测定没有干扰,方法学考察结果也表明此法能够准确的测定肠循环中华蟾酥毒基的含量。

**4.3 进行结肠吸收试验时**,大鼠的结肠较难取够10 cm的长度,为了保证与其他肠段实验的一致性,多是尽量从盲肠的上端开始插管。

**4.4 华蟾酥毒基在胃肠道各个部位均能够被吸收**,吸收量的对数与时间呈直线关系,说明华蟾酥毒基的吸收模式为被动扩散。因为胃的长度较小肠短许多,结肠的吸收面积较小肠小许多,因此,华蟾酥毒基吸收的主要部位在小肠,而且小肠的上中部为其吸收的主要部位。

**4.5 华蟾酥毒基脂溶性强,溶解度小**。油水分配系数较大,而且pH对其油水分配系数影响较小<sup>[9]</sup>,因此华蟾酥毒基在胃及小肠的各个部位均能被吸收。

**4.6 本实验中华蟾酥毒基在消化道中的吸收量**是基于灌流液中药物的损失量计算,造成灌流液中药物损失的原因除药物被吸收外,药物分解代谢,肠壁吸附亦能对实验结果造成影响。其影响有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] 张建国,苏永华. 华蟾酥毒基药理作用及剂型研究进展[J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33(4): 608-610.
- [2] 刘冬,杜守颖,何秀峰,等. 蟾毒灵、华蟾酥毒基及酯蟾毒配基大鼠体内药动学研究[J]. 中草药, 2012, 43(3): 735-737.
- [3] 彭程,胡晋红,朱金刚,等. 苦参方凝胶离体透皮吸收研究[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(18): 1870-1874.
- [4] 任静,邓盛齐,陶静,等. 绿原酸大鼠胃肠吸收动力学研究[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(15): 1230-1234.
- [5] 许颖,倪京满,马子娇,等. 氢溴酸高乌甲素大鼠在体胃肠的吸收动力学研究[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(21): 1997-2000.
- [6] 高旭,王亚静,皮佳鑫,等. 补骨脂酚大鼠在体肠吸收动力学研究[J]. 中成药, 2013, 35(10): 2124-2126.
- [7] 何承华,张振海,王舒,等. 芹菜素大鼠在体肠吸收动力学的研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(9): 1416-1420.
- [8] 王春英,李敏,袁志芳,等. 二苯乙烯苷大鼠在体胃肠吸收动力学研究[J]. 中草药, 2008, 39(8): 1218-1221.
- [9] 刘丹,奉建芳. 蟾酥中3种蟾毒配基组合物的表观溶解度和表观油水分配系数的测定[J]. 中国中药杂志, 2008, 33(11): 1256-1259.

[责任编辑 邹晓翠]