·药剂与炮制·

川芎眼用微乳原位凝胶与普通原位凝胶的制剂学表征及组织分布比较

杜茂波[1]，刘淑芝[1*]，梁丽娜[2]，沈硕[1]，许凯[2]
(1 中国中医科学院 中药研究所，北京 100700；2. 中国中医科学院 眼科医院，北京 100040)

[摘要] 目的：考察微乳在川芎微乳原位凝胶中的作用，为相关眼用制剂的研发提供参考。方法：通过川芎微乳原位凝胶与川芎普通原位凝胶的平行比较确定微乳的作用，包括制剂学表征及组织分布研究。结果：川芎微乳原位凝胶、普通原位凝胶的平均粒径分别为(38.20±0.13)，(985±37) nm。微乳在微乳原位凝胶复合体系中仍能保持其纳米载体的特性。在大鼠眼组织中，3 个指标成分川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷只有藁本内酯可被检测到；川芎微乳原位凝胶中藁本内酯在角膜、玻璃体及视网膜上均能检测到，而川芎普通原位凝胶的藁本内酯只能在角膜中被检测到，且含量极低。3 个指标成分中藁本内酯的油水分配系数常用对数(lg*P*) 2.87，在理想的眼用药物油水分配系数范围内(lg*P* = 2.0 ~ 3.0)，同时微乳提高了该成分在角膜各组织的分配浓度。结论：微乳纳米载体的特性可增加藁本内酯类成分的溶解性，使其在角膜外的泪液中有更好的分配，到达角膜时具有较高的浓度，形成角膜浓度梯度，从而通过跨眼屏障将药物由前眼部位输送到到后眼部位。

[关键词] 微乳；组织分布；角膜；藁本内酯；粒径；川芎微乳原位凝胶；普通原位凝胶
[中图分类号] R22；O657.6；R285.5；R283.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2019)05-0151-05
[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20182313
[网络出版地址] http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20180911.1104.024.html
[网络出版时间] 2018-9-12 10:31

Comparison of Pharmaceutical Characterization and Tissue Distribution Between Chuanqi Ophthalmic Microemulsion *in situ* Gel and Normal *in situ* Gel

DU Mao-bo[1], LIU Shu-zhi[1*], LIANG Li-na[2], SHEN Shuo[1], XU Kai[2]
(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 2. *Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100040, *China*)

[Abstract] **Objective:** In this paper, the effect of microemulsion in Chuanqi ophthalmic microemulsion *in situ* gel was investigated. **Method:** The effect of microemulsion was confirmed by the parallel comparison between the Chuanqi microemulsion *in situ* gel and normal *in situ* gel, including study of pharmaceutical characterization and tissue distribution. **Result:** The average particle sizes of Chuanqi microemulsion *in situ* gel and normal *in situ* gel were (38.20±0.13) nm and (985±37) nm, respectively. Microemulsion could maintain the properties of nanocarrier in a microemulsion *in situ* gel composite system. The result of tissue distribution study showed that only ligustilide could be detected. This was related to the nature of these three indicator components (ligustrazine, ligustilide and astragaloside A). The common logarithm of oil and water partition coefficient of ligustilide (lg*P*) was 2.87, which was consistent with the range of lg*P* of ideal ophthalmic drugs (lg*P* = 2.0–

[收稿日期] 20180504(005)
[基金项目] 国家自然科学基金项目(81373977)
[第一作者] 杜茂波，博士，助理研究员，从事中药制剂及外用新剂型研究，Tel：010-84043227，E-mail：mbdu@icmm.ac.cn
[通信作者] * 刘淑芝，研究员，博士生导师，从事中药制剂及外用新剂型研究，Tel：010-84043227，E-mail：liushuzhi2004@sina.com

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.0). The ligustilide from Chuanqi microemulsion *in situ* gel could be detected in the cornea, vitreous body and retina, and this compound from normal *in situ* gel could only be detected in the cornea with low content. At the same time, microemulsion could increase the content of ligustilide in corneal tissues. **Conclusion:** The characteristics of microemulsion nanocarriers can increase the solubility of ligustilide, compared with normal *in situ* gel, it can be better distributed in the tears outside the corneal, it reaches the cornea with a higher concentration, and forms a corneal concentration gradient, and ligustilide is transported from the anterior ocular region to the posterior ocular region through the transocular barrier.

[Key words] microemulsion; tissue distribution; cornea; ligustilide; particle size; Chuanqi microemulsion *in situ* gel; normal *in situ* gel

川芪微乳原位凝胶、川芪普通原位凝胶的模型药均为川芪方，该方为临床经验方，由川芎、黄芪 2 味药组成。前期研究表明川芎、黄芪均具有治疗干性老年性黄斑变性病的作用。由模型药制备的川芪提取物包括 85% 乙醇提取物和水提物两部分。在川芪微乳原位凝胶中将醇提部分制成水包油型(O/W)微乳，水提部分制成原位凝胶共同组成川芪微乳原位凝胶体系。理论上醇提部分制成 O/W 微乳将会增大 85% 乙醇提取物在微乳凝胶体系中的相容性。5% 川芪微乳原位凝胶作用于眼睛之后是否能将微乳的载体优势体现出来，需要通过研究来证明。

目前，尚未见到复合体系中有关载体作用的报道。载体在体系中以何种状态存在，是否仍然保持其纳米载体的特性以及该载体对药物在眼球各组织分布的作用都是研究的重点与难点。因此，本实验选择川芪微乳原位凝胶与普通凝胶为研究对象，以说明川芪微乳原位凝胶中微乳的作用，主要从 2 个方面进行研究：①制剂学表征，用以说明微乳在微乳-原位凝胶体系中是否仍具有其纳米特性；②组织分布研究，用于说明药物在眼球各组织分布的过程中该纳米载体发挥的作用。

1 材料

LC-20-AD 型超快速高效液相色谱仪(日本岛津公司)，5500 Q-TRAP 型三重四级杆串联质谱仪(美国应用生物系统公司)，MIX-3000 型震荡混匀器(杭州米欧仪器有限公司)，Mikro 220R 型台式高速冷冻离心机(德国海蒂诗科学仪器公司)，Savant SPD131DD 型真空离心浓缩仪(赛默飞世尔科技公司)，MS2000 型激光粒度仪(英国马尔文公司)。川芪眼用微乳原位凝胶和川芪普通原位凝胶(自制，批号分别为 20170912，20170913)，川芎嗪、藁本内酯、黄芪甲苷对照品(武汉天植生物技术有限公司，批号分别为 CFS201601，CFS201602，CF201608，纯度均≥98%)，川芎、黄芪饮片(北京仟草中药饮片有限公司，经中国中医科学院中药研究所杜茂波助理研究员鉴定，分别为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* 的干燥根茎和豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* var. *mongholicus* 的干燥根)，水为纯净水，甲醇、乙腈为色谱纯，其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 样品的制备

2.1.1 川芪微乳原位凝胶样品的制备 称取川芪 85% 醇提物(川芎加 6 倍量 85% 乙醇提取 2 次，每次 1.5 h，合并醇提液，减压回收乙醇至无醇味，水浴浓缩至干，真空干燥，即得，下同) 2.28 g，加入油酸、丙二醇、聚氧乙烯氢化蓖麻油 RH40 及聚乙二醇 400 适量，制成微乳部分，备用；称取适量川芪水提物(川芎 85% 醇提后的药渣与黄芪加 10 倍量提取 2 次，每次 1.5 h，合并水提液，水浴浓缩至干，真空干燥，即得，下同) 2.72 g，加入泊洛沙姆 407 和明胶、水适量，搅拌均匀制成载药的原位凝胶部分；将载药微乳少量多次地加至载药原位凝胶中，搅拌均匀，得川芪微乳原位凝胶样品 100 g。

2.1.2 川芪普通原位凝胶样品的制备 称取川芪 85% 醇提物 2.28 g，川芪水提物 2.72 g，加入泊洛沙姆 407 和明胶、水适量，搅拌均匀制成原位凝胶 100 g，即为川芪普通原位凝胶样品。

2.2 制剂学表征[1] 精密称取川芪微乳原位凝胶、川芪普通原位凝胶样品各 0.2 g，分别加水至 100 g，磁力搅拌均匀，用滤纸过滤，取续滤液经 0.22 μm微孔滤膜滤过；将上述续滤液用水稀释 2 倍，备用。测定粒径时取上述续滤液 1 mL 置于石英比色皿中，用激光粒度仪测定样品的粒径。结果川芪微乳原位凝胶、川芪普通原位凝胶的粒径分别为(38.20 ± 0.13)，(985 ± 37) nm。川芪微乳原位凝胶的平均粒径 38.20 nm，说明其在微乳凝胶复合体系中仍能保持其纳米载体的特性。

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.3 检测方法考察

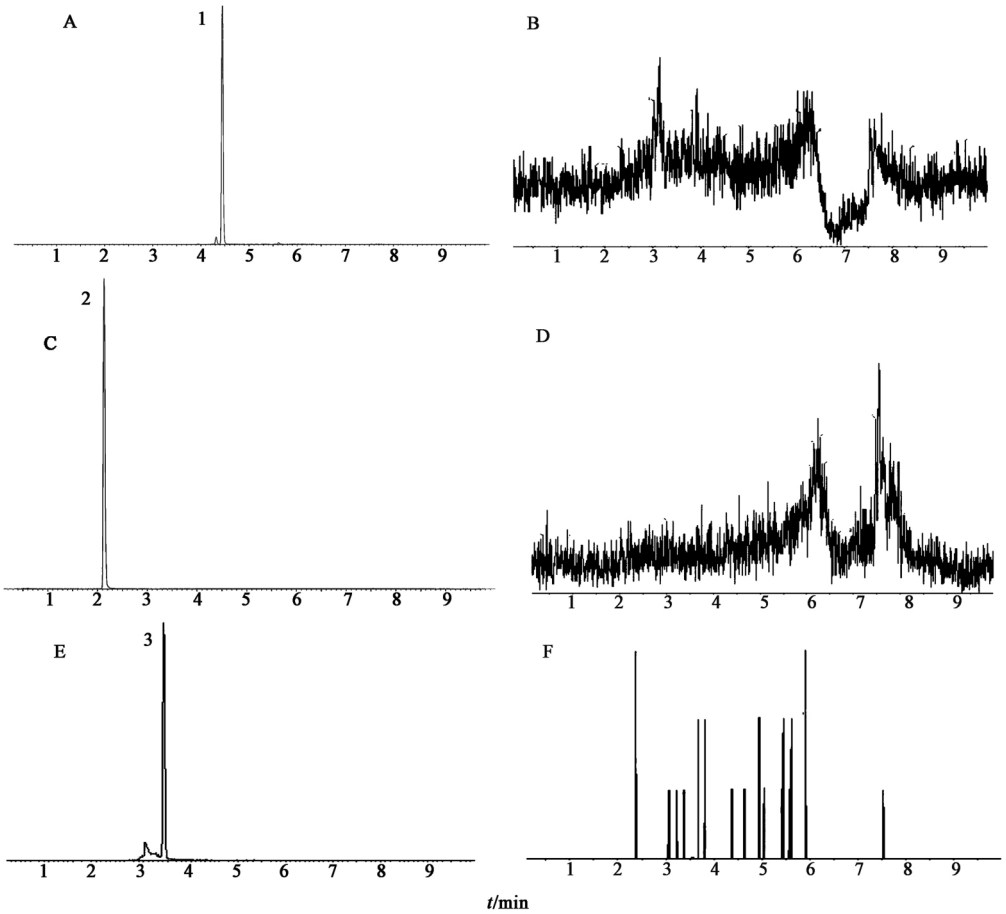
2.3.1 检测条件 色谱条件为 ACQUITY UPLC BEH C_{18} 色谱柱(2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm),流动相 0.1% 甲酸水溶液(A)-乙腈(B)梯度洗脱(0 ~ 2 min, 5% ~ 50% B; 2 ~ 4 min, 50% ~ 80% B; 4 ~ 5 min, 80% ~ 100% B; 5 ~ 6 min, 100% B; 6 ~ 10 min, 100 ~ 5% B),流速 0.3 mL·min^{-1},进样量 1.0 μL,柱温 40 ℃。质谱条件为电喷雾离子源(ESI),正离子模式,川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷的碰撞能量分别为 20, 15, 25 V, 3 种指标成分的离子对条件为藁本内酯 *m/z* 191.1 ~ 91.1,黄芪甲苷 *m/z* 785.5 ~ 143.1,川芎嗪 *m/z* 137.1 ~ 96.1。

2.3.2 对照品溶液的配制 精密称取川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷适量,置于 100 mL 量瓶中,加 50% 甲醇配成三者质量浓度均为 10 mg·L^{-1}的混合对照品母液;依次用 50% 甲醇稀释,得各对照品质量浓度分别为 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500 μg·L^{-1}的混合对照品溶液,得不加基质的对照品溶液。

2.3.3 样品溶液的制备 取空白角膜、玻璃体、视网膜各 20 mg,匀浆,加入 50% 甲醇 1 mL,超声提取 1 h,离心(13 200 r·min^{-1}, 10 min,下同)。各取上清液 100 μL,置于 200 μL 内插管中,得空白样品溶液。

精密吸取川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷质量浓度均为10 mg·L^{-1}的混合对照品母液,加 50% 甲醇稀释至质量浓度分别为 20, 100, 500 μg·L^{-1},取空白样品 20 mg,匀浆,各加配置好的混合对照品溶液 1 mL,超声提取 1 h,离心,各取上清液 100 μL 置于 200 μL 内插管中,得含低、中、高质量浓度对照品的空白样品溶液。

2.3.4 专属性考察 取混合对照品溶液及空白样品溶液进行专属性考察。结果藁本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷空白样品溶液均无干扰峰出现,见图 1。说明该方法的专属性良好。



A, C, E. 对照品; B, D, F. 视网膜空白样品; 1. 藁本内酯; 2 川芎嗪.; 3 黄芪甲苷

图 1 混合对照品溶液及空白样品溶液的专属性考察

Fig. 1 Specificity of mixed references and blank sample solutions

2.3.5 标准曲线绘制和检测限、定量限考察 取川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷质量浓度均为10 mg·L^{-1}

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

的混合对照品母液，加 50% 甲醇稀释至对照品质量浓度分别为 5，10，20，50，100，200，500 μg·L^{-1}；取视网膜空白样品 20 mg，共 7 份，匀浆，各加入配制好的混合对照品溶液 1 mL，超声提取 1 h，离心，各取上清液 100 μL 置于 200 μL 内插管中，按 2.3.1 项下条件进样检测，以质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，得回归方程分别为 $Y = 8\ 321.86X + 5\ 589.19$（$r = 0.999\ 9$），$Y = 8\ 928.37X + 15\ 411.47$（$r = 0.999\ 8$），$Y = 304.43X + 3\ 110.98$（$r = 0.997\ 9$），线性范围均为 5 ~ 500 μg·L^{-1}。通过标准曲线，使用 S/N = 3 计算蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的最低检测限分别为 1，0.5，3 μg·L^{-1}，根据 S/N = 10 计算蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的最低定量限为 3，2，10 μg·L^{-1}。

2.3.6 精密度试验 取 2.3.3 项下含低、中、高质量浓度对照品的空白样品溶液，每个样品重复进样 6 次，按 2.3.1 项下条件进样检测，共测定 5 d，结果发现在含低质量浓度对照品时，蒿本内酯日内、日间精密度的 RSD 分别为 2.6% 和 2.7%；川芎嗪日内、日间精密度的 RSD 分别为 1.2% 和 1.7%；黄芪甲苷日内、日间精密度的 RSD 均为 2.4%。在含中质量浓度对照品时，蒿本内酯日内、日间精密度的 RSD 分别为 1.2% 和 0.9%；川芎嗪日内、日间精密度的 RSD 分别为 1.0% 和 0.9%；黄芪甲苷日内、日间精密度的 RSD 分别为 2.8% 和 3.0%。在含高质量浓度对照品时，蒿本内酯日内、日间精密度的 RSD 分别为 1.5% 和 2.2%；川芎嗪日内、日间精密度的 RSD 分别为 1.2% 和 1.4%；黄芪甲苷日内、日间精密度的 RSD 均为 3.7%。

2.3.7 稳定性考察 取 2.3.3 项下含低、中、高质量浓度对照品的空白样品溶液，分别考察于 25 ℃下放置 4 h，4 ℃下放置 24 h 的稳定性，按 2.3.1 项下条件进样检测，结果在含低质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷放置 4 h 稳定性（指标成分保留率，下同）分别为 88.2%，105.7%，94.3%；放置 24 h 稳定性分别为 86.9%，105.9%，93.2%。在含中质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷放置 4 h 稳定性分别为 79.3%，106.5%，99.7%；放置 24 h 稳定性分别为 78.0%，106.4%，89.0%。在含高质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷放置 4 h 稳定性分别为 85.6%，105.0%，93.1%；放置 24 h 稳定性分别为 84.3%，104.4%，85.8%。

2.3.8 重复性考察 按 2.3.3 项下方法配制蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷质量浓度均为 100 μg·L^{-1} 的空白样品溶液 6 份，按 2.3.1 项下条件进样检测，计算川芎嗪、藁本内酯及黄芪甲苷质量浓度的 RSD 分别为 1.3%，3.4% 及 3.8%。

2.3.9 回收率和基质效应考察 取质量浓度分别为 20，100，500 μg·L^{-1} 的混合对照品溶液适量，按 2.3.1 项下条件进样检测，记录峰面积；取 2.3.3 项下含低、中、高质量浓度对照品的空白样品溶液，按 2.3.1 项下条件进样检测，记录峰面积。结果在含低质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的提取回收率分别为（92.00 ± 3.52）%，（107.27 ± 5.52）%，（92.83 ± 4.83）%；在含中质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的提取回收率分别为（85.97 ± 2.87）%，（109.03 ± 7.23）%，（92.14 ± 4.53）%；在含高质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的提取回收率分别为（87.60 ± 1.64）%，（105.55 ± 4.72）%，（90.62 ± 3.35）%。基质指的是样品中被分析物以外的组分，由于基质常常对分析物的分析过程有一定的干扰，并影响分析结果的准确性。取 2.3.3 项下含低、中、高质量浓度对照品的空白样品溶液，按 2.3.1 项下条件进样检测，按绘制的标准曲线计算指标成分含量，考察基质效应。结果在含低质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的基质效应分别为 89.00%，104.10%，93.20%；在含中质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的基质效应分别为 81.22%，104.10%，87.88%。在含高质量浓度对照品时，蒿本内酯、川芎嗪、黄芪甲苷的基质效应分别为 80.66%，99.84%，82.70%。

2.4 组织分布研究[2-3] 取经眼科检查证明双眼符合要求的 SD 雄性大鼠［体质量（160 ± 10）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，合格证号 SCXY（京）2017-0140，本文涉及的动物实验均符合实验动物福利伦理审查指南］48 只，等分成 3 组，分别为川芪微乳原位凝胶组、川芪普通原位凝胶组及空白组（给予生理盐水），共设定 4 个取样点，每个取样点 4 只。雄性 SD 大鼠双眼均滴入受试物 20 μL，分别于给药后 0.5，1，2，4 h 后将 SD 大鼠处死，剥离大鼠双眼的眼球。眼球经眼科显微手术器械剥离，取下眼球，用镊子夹住眼球，用剪刀剪开角膜，取下角膜；取出晶状体；用镊子捞出玻璃体；将组织剪开为两半，用镊子顺向推开，取出视网膜。收集的组织置于 1 mL 离心管中，置于液氮中待样品全部取完，置于 -80 ℃的环境下保存。参照 2.3.3 项下

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

方法制备各组织样品溶液，按 2.3.1 项下设定的条件检测。结果发现川芪微乳原位凝胶组中 3 种指标成分只有藁本内酯可检测到，其分布在角膜、玻璃体及视网膜中，晶状体中则未检测到，见表 1；川芪普通原位凝胶组中只有藁本内酯能在角膜中检测到，且质量分数较低，其 0.5 h 内的质量分数仅（24.31 ± 5.21）ng·g^{-1}。空白组中 3 种指标成分均未检测到。

表 1 川芪微乳原位凝胶组大鼠各组织中藁本内酯的分布情况

Table 1 Distribution of ligustilide in various tissues of rats from Chuanqi microemulsion *in situ* gel ng·g^{-1}

t/h	角膜	玻璃体	视网膜
0.5	237.54 ± 18.24	82.24 ± 7.12	59.03 ± 4.73
1.0	131.01 ± 10.21	63.12 ± 4.28	46.41 ± 2.26
2.0	83.06 ± 5.40	52.16 ± 1.63	27.35 ± 0.87
4.0	58.42 ± 2.73	0	0

3 讨论

本研究通过比较川芪微乳原位凝胶与川芪普通原位凝胶的制剂学表征、组织分布，用于说明微乳在川芪眼用微乳原位凝胶复合体系中的作用，结果发现微乳在该复合体系中仍然保持了其纳米特性，提高了藁本内酯在角膜上的分配浓度，进而形成了角膜浓度梯度。角膜结构会对药物的渗透产生重要影响，其无色透明、质地致密且具有一定弹性，中央薄而周边厚，成外凸内凹的玻璃样，是药物渗透进入眼内组织的主要途径。角膜中央厚度均值 0.58 ~ 0.64 mm，周边厚度约 1.1 mm，由外至内分为 5 层结构[8-9]，分别为角膜上皮层，角膜前界层（Bowman 膜），角膜固有层（角膜基质），角膜后界层及角膜内皮层。在角膜的 5 层结构中，角膜上皮层对药物的渗透起决定性作用，其由 5 ~ 6 层排列极为整齐的细胞组成，厚约 50 ~ 100 μm，其紧密连接的结构对小分子具有选择性屏障作用，并且完全阻止了大分子通过细胞间途径扩散。

药物的角膜渗透性是药物的性质与环境共同作用的结果。药物的油水分配系数（P）是影响药物角膜透过程度和透过速率的主要因素之一[10]。理想的眼用药物的 P 取值 100 ~ 1 000，即 lg$P$ 处于 2.0 ~ 3.0 的药物角膜渗透性最好[8]。本研究选择的 3 种指标成分藁本内酯、川芎嗪及黄芪甲苷的 lg$P$ 分别为 2.87，1.71 及 0.72，藁本内酯的 P 最为理想，其应具有最好的角膜渗透性；川芪微乳原位凝胶组织分布的数据与该理论正好相符合。在角膜和川芪微乳原位凝胶之间存在一层极薄的泪液，形成给药屏障，阻止了川芪普通原位凝胶中藁本内酯在角膜中的分配。泪液是一种弱碱性透明液体，pH 7.2，由粘液、浆液和脂质组成，98% 以上是水分。水溶性极差的藁本内酯在其中分配非常困难。川芪微乳原位凝胶[11-12]中的微乳是一种水包油（O/W）型微乳，其可以与泪液互溶，大大提高了藁本内酯在泪液中的溶解度，进而使得其在角膜中的分配量大大提高，这可能是其能够进入视网膜的原因之一。本研究表明 O/W 型微乳可提高藁本内酯在泪液中溶解度，从而使其在角膜各层中具有更好的分配，形成角膜浓度梯度，进而通过跨眼屏障将药物由前眼部位输送到到后眼部位。但本文仅从角膜渗透对川芪微乳原位凝胶进行考察，下一步将考察其非角膜途径的渗透情况，以期为研究中药载体-原位凝胶复合系统中载体的作用提供了一种新思路。

[参考文献]

[1] 易红，杨华，高进，等. O/W 型微乳凝胶粒度分布特性的研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2011，17(17)：1-4.
[2] Chastain J E，Sanders M E，Curtis M A，et al. Distribution of topical ocular nepafenac and its active metabolite amfenac to the posterior segment of the eye[J]. Exp Eye Res，2016，145：58-67.
[3] Di Tommaso C，Bourges J L，Valamanesh F，et al. Novel micelle carriers for cyclosporin A topical ocular delivery：*in vivo* cornea penetration，ocular distribution and efficacy studies[J]. Eur J Pharm Biopharm，2012，81(2)：257-264.
[4] Tajika T，Isowaki A，Sakaki H. Ocular distribution of difluprednate ophthalmic emulsion 0.05% in rabbits[J]. J Ocul Pharmacol Ther，2011，27(1)：43-49.
[5] SHEN J，DENG Y，JIN X，et al. Thiolated nanostructured lipid carriers as a potential ocular drug delivery system for cyclosporine A：improving *in vivo* ocular distribution[J]. Int J Pharm，2010，402(1/2)：248-253.
[6] 孙考祥，彭绍民，孙大卫，等. 双氯酚酸钠滴眼液的眼内组织分布及药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志，2001，17(2)：118-120.
[7] 汤成泳，李卿，周远大，等. 麝香滴眼液在家兔眼内组织中的分布及药代动力学研究[J]. 中成药，2010，32(4)：581-585.
[8] 李彬. 与年龄有关的黄斑变性[J]. 国外医学·眼科学分册，1994，18(1)：8-21.
[9] 王玉国，高宇. 年龄相关性黄斑变性的研究进展[J]. 航空航天医学杂志，2007，18(1)：57-59.
[10] 刘家琦，李凤鸣. 实用眼科学[M]. 3 版. 北京：人民卫生出版社，2010：164-165.
[11] 杜茂波，沈硕，陈强，等. 粒径法筛选微乳固体型表面活性剂[J]. 中国实验方剂学杂志，2015，21(22)：137-139.
[12] 杜茂波，刘亚梅，何爱萍，等. 川芪眼用微乳原位凝胶的流变学及释放动力学分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(24)：23-27.

[责任编辑 刘德文]

(C)1994-2019 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net