

# 复方炔诺酮片的溶出度测定方法研究及质量评价

王茉莉<sup>1,2\*</sup>, 敦洁宁<sup>2</sup>, 郭毅<sup>1</sup>, 常俊山<sup>1</sup>(1.河北省药品检验研究院, 石家庄 050011; 2.河北医科大学药学院, 石家庄 050017)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)12-1695-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.12.37

**摘要** 目的:通过研究国内不同企业不同批次的复方炔诺酮片的体外溶出度以评价其内在质量差别,从而为完善药典相关标准和为药品生产企业优化生产工艺提供参考。方法:采用正交试验对该制剂的溶出条件进行筛选,通过考察转速、取样时间和溶出介质3个因素,最终确定采用小杯法,以0.5%十二烷基硫酸钠为溶出介质,转速50 r/min、45 min取样测定。并采用高效液相色谱法同时测定其中炔诺酮和炔雌醇的体外溶出度,进而采用两条溶出曲线相似性的参数评价法(AV值法)考察两家国内生产企业8批产品溶出曲线的相似性。结果:由其溶出曲线和AV值法评价结果可见,两家国内生产企业8批复方炔诺酮片中炔诺酮在不同时间点的累积溶出度无显著差异,整体相似度较高;但炔雌醇在不同时间点的累积溶出度存在一定的差异,整体相似度较低。结论:复方炔诺酮片溶出曲线的差异可能会对药物的疗效造成一定影响,应对国内该制剂生产工艺和质量加强管理。同时,该制剂现行溶出度测定标准方法对产品质量区分力弱,亟待完善与提高。

**关键词** 复方炔诺酮片;溶出度;高效液相色谱法;溶出曲线;AV值法

## Quality Evaluation and Study of Dissolution Determination for Compound Norethisterone Tablet

WANG Moli<sup>1, 2</sup>, DUN Jiening<sup>2</sup>, GUO Yi<sup>1</sup>, CHANG Junshan<sup>1</sup> (1.Hebei Institute for Drug Control, Shijiazhuang 050011, China; 2.School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To evaluate the inherent quality differences of different batches of Compound norethisterone tablet from different domestic enterprises by researching its in vitro dissolution, to provide reference for improving relevant standards in pharmacopoeia and optimizing production processes in drug manufacturers. METHODS: Orthogonal test was adopted to screen its dissolving conditions, small glass method was finally confirmed by detecting rotating speed, sampling time and dissolution medium, sampling determination was conducted with the dissolution medium of 0.5% sodium dodecyl sulfonate and rotating speed of 50 r/min and 45 min. And HPLC was adopted to simultaneously determine the in vitro dissolution of norethindrone and ethinyl estradiol, then AV value method was adopted to detect the similarity of dissolution profiles of 8 batches of products from 2 domestic enterprises. RESULTS: The dissolution profiles and similarity of AV value method showed the cumulative dissolution of 8 batches of Compound norethisterone tablet from 2 domestic enterprises had no significant difference at different time points, overall similarity was relatively high; but the ethinyl estradiol had certain difference, overall similarity was relatively low. CONCLUSIONS: The difference of dissolution profiles of Compound norethisterone tablet may has effect on the drug efficacy, the production process and quality in domestic enterprises should be managed strictly. Meanwhile, the current method of dissolution is weak to distinguish from the quality, which needs to be improved urgently.

**KEYWORDS** Compound norethisterone tablet; Dissolution; HPLC; Dissolution profile; AV value method

复方炔诺酮片为女性口服避孕药,商品名为避孕片I号,可治疗月经不调、子宫内膜异位症等,当前临床应用较广。其主要成分为炔诺酮和炔雌醇,为双组分难溶的口服固体制剂。难溶性口服固体制剂在体内的生物利用度是当前对药品质量关注的一个重点。溶出度试验技术是评价口服固体制剂内在质量的一种重要手段,而且有望成为评价口服制剂质量的简易、有效、可行的方法<sup>[1]</sup>。《中国药典》2015年版<sup>[2]</sup>中该药品的标准下无炔雌醇溶出度的测定方法。为了更加全面地评价其生产工艺及内在质量,笔者通过正交试验优选溶出条件,建立了高效液相色谱(HPLC)法同时测定复方炔诺酮片中炔诺酮和炔雌醇的体外溶出度<sup>[3]</sup>,进而采用两条溶出曲线相似性的参数评价法(AV值法)考察了国内不同企业不同批次的复方炔诺酮片的溶出曲线的相似性,从而为评价该产品的内在质量提供有效手段,为国家监管部门对该制剂生产工艺和质量的管理提供可靠依据<sup>[4-8]</sup>。

\*副主任药师,博士研究生。研究方向:药品质量标准研究及体内药物分析。电话:0311-85212008-8029。E-mail:moliwang\_003@163.com

管理提供可靠依据<sup>[4-8]</sup>。

## 1 材料

### 1.1 仪器

ZKT-18真空脱气仪、RCZ-8M智能药物溶出仪(带自动取样装置)、RCZ-8B智能药物溶出仪(手动取样)(天津市天大天发科技有限公司);UltiMate3000 HPLC仪,配有二极管阵列检测器(美国戴安公司);AB135-S电子天平(瑞士梅特勒-托利多公司);3-30K离心机(德国Sigma公司)。

### 1.2 药品与试剂

炔雌醇、炔诺酮对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100052-200308、100053-200705,含量:100%、99.5%);复方炔诺酮片(A企业,批号:110303、110401、110103、100103、100201、080101;B企业,批号:101101、100704);乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯,水为纯化水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶出方法的选择

2.1.1 因素与水平设定 本试验设定了转速、取样时间、溶出介质3种因素,考察其对复方炔诺酮片中炔诺酮和炔雌醇体外溶出度的影响,参考《中国药典》2015年版中炔诺酮溶出度测定方法,对每种因素取3个水平,溶出条件因素与水平设定见表1。

表1 溶出条件因素与水平设定

Tab 1 Setting of dissolving factors and levels

水平	因素		
	A(转速),r/min	B(取样时间),min	C(溶出介质)
1	50	30	含0.09%十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)
2	75	45	0.5%十二烷基硫酸钠溶液
3	100	60	盐酸溶液(9→1 000)

2.1.2 正交试验设计方案与结果 根据溶出条件因素与水平设定,采用L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)正交试验设计表设计试验方案,以复方炔诺酮片(批号:110303)中炔诺酮和炔雌醇的溶出度作为评价指标,结果见表2、表3。

表2 正交试验设计方案与结果(炔诺酮)

Tab 2 Design and results of orthogonal test (norethindrone)

试验号	1(A)	2(B)	3(C)	溶出度,%
1	1	1	1	80
2	1	2	2	98
3	1	3	3	85
4	2	1	2	84
5	2	2	3	63
6	2	3	1	96
7	3	1	3	79
8	3	2	1	93
9	3	3	2	95
k <sub>1</sub>	263	243	269	T=773
k <sub>2</sub>	243	254	277	Y=86
k <sub>3</sub>	267	276	227	
K <sub>1</sub>	87.7	81.0	89.7	
K <sub>2</sub>	81.0	84.7	92.3	
K <sub>3</sub>	89.0	92.0	75.7	
R	8	11	16.6	

表3 正交试验设计方案与结果(炔雌醇)

Tab 3 Design and results of orthogonal test (ethinyl estradiol)

试验号	1(A)	2(B)	3(C)	溶出度,%
1	1	1	1	71
2	1	2	2	90
3	1	3	3	37
4	2	1	2	82
5	2	2	3	45
6	2	3	1	92
7	3	1	3	53
8	3	2	1	78
9	3	3	2	88
k <sub>1</sub>	198	206	241	T=636
k <sub>2</sub>	219	213	260	Y=71
k <sub>3</sub>	219	217	135	
K <sub>1</sub>	66	68.7	80.3	
K <sub>2</sub>	73	71.0	86.7	
K <sub>3</sub>	73	72.3	45.0	
R	7	3.6	41.7	

从表2、表3可见,2号试验A1B2C2(转速50 r/min,取样时间45 min,溶出介质为0.5%十二烷基硫酸钠溶液)与6号试验A2B3C1[转速75 r/min,取样时间60 min,溶出介质为含0.09%

十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)]最好,炔诺酮和炔雌醇的溶出度值最高,均达到90%以上。对于溶出介质方面,3种溶出介质中盐酸溶液(9→1 000)效果最差,炔诺酮和炔雌醇的溶出效果均不理想,炔雌醇的溶出度未达到50%;而0.5%十二烷基硫酸钠溶液与含0.09%十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)溶出效果相差甚微。

2.1.3 溶出方法考察 根据“2.1.2”项下正交试验结果,分别采用以下两种方法对两家国内企业8批样品进行溶出度测定。方法一:以含0.09%十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)为溶出介质,小杯法,转速75 r/min,取样时间60 min;方法二:以0.5%十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,小杯法,转速50 r/min,取样时间45 min,考察结果见表4。

表4 溶出方法考察结果

Tab 4 Determination results of dissolution method

生产企业	批号	方法一溶出度,%		方法二溶出度,%	
		炔诺酮	炔雌醇	炔诺酮	炔雌醇
A	110303	98.2	90.3	96.4	91.7
	110401	90.6	84.5	98.5	100.8
	110103	88.4	90.9	91.3	93.9
	100103	92.7	80.2	94.5	92.2
	100201	85.3	104.4	99.0	100.1
B	080101	92.8	76.2	96.1	80.5
	101101	84.6	82.2	90.8	86.7
	100704	95.1	83.1	92.7	90.2

结果显示,采用方法一与方法二测定,炔诺酮和炔雌醇的溶出效果基本一致。最终选择方法二:以0.5%十二烷基硫酸钠溶液为介质,小杯法,转速50 r/min,45 min取样测定[《中国药典》2015年版(四部)“0931”第三法]<sup>[9]</sup>。

## 2.2 色谱条件与系统适用性试验

色谱柱:Waters Symmetry C<sub>18</sub>柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);流动相:水-乙腈(60:40,V/V);流速:1.0 ml/min;柱温:室温;检测波长:200 nm;进样量:100 μl。在上述色谱条件下,理论板数按炔诺酮计不低于3 000,炔诺酮与炔雌醇两峰之间的分离度不<1.5。

## 2.3 溶液的制备

2.3.1 对照品溶液 精密称取炔诺酮对照品约12 mg,置于200 ml量瓶中,加适量乙醇溶解;另精密称取炔雌醇对照品约14 mg,置于100 ml量瓶中,加适量乙醇溶解,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,精密量取该溶液5 ml,置于上述200 ml量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为炔诺酮和炔雌醇的对照品贮备液。再精密量取该贮备液5 ml,置于100 ml量瓶中,用溶出介质稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

2.3.2 供试品溶液 取样品6片,按“2.1.3”项下溶出度试验方法操作(溶出介质体积为200 ml),分别于5、10、15、30、45、60 min时取溶出液5 ml,并即时补充溶出介质5 ml。将所取的5ml溶出液用离心机高速离心(离心半径13.5 cm、转速3 000 r/min)5 min,取上清液作为供试品溶液。

2.3.3 空白辅料溶液 按处方比例,取空白辅料0.14 g,分别投入溶出介质中,按照“2.1.3”项下溶出度试验方法操作,于45 min时取样5 ml,经离心机高速离心(离心半径13.5 cm、转速3 000 r/min)5 min,取上清液作为空白辅料溶液。

## 2.4 专属性试验

取“2.3”项下45 min时取样的供试品溶液、对照品溶液、空白辅料溶液和溶出介质各100 μl,按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。结果表明,溶出介质及辅料对主成分

的测定均无干扰。

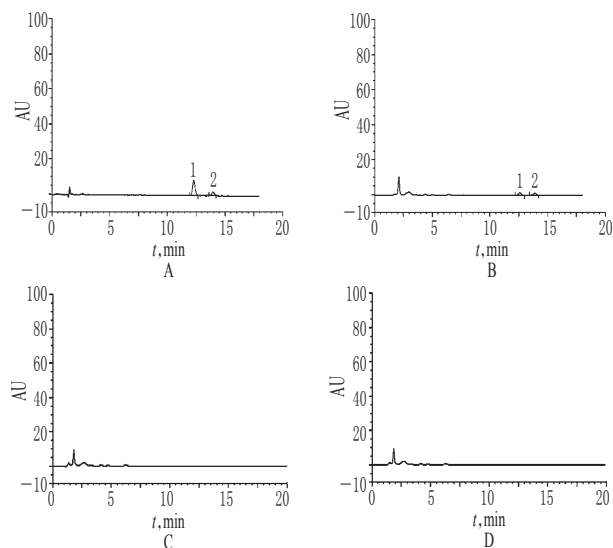


图1 高效液相色谱图

A. 对照品; B. 供试品; C. 空白辅料; D. 溶出介质; 1. 炔诺酮; 2. 炔雌醇

Fig 1 HPLC chromatograms

A. reference substance; B. test sample; C. blank accessory; D. dissolution medium; 1. norethisterone; 2. ethinyl estradiol

## 2.5 线性关系考察

精密量取“2.3.1”项下炔诺酮和炔雌醇的对照品贮备液适量,加入溶出介质稀释并定量制成每1 ml中含炔诺酮分别为0.6、1.2、3.0、6.0、12、30、60 μg,含炔雌醇分别为0.043 75、0.087 5、0.175、0.35、0.70、1.75、3.5 μg的溶液,分别按“2.2”项下色谱条件进样,记录峰面积。以峰面积(y)对质量浓度(x, μg/ml)进行线性回归,得炔诺酮的回归方程为 $y=70.09x-4.984 3$  ( $r=0.999 9$ )、炔雌醇的回归方程为 $y=1 146.4x-4.139 4$  ( $r=0.999 9$ )。结果表明,炔诺酮、炔雌醇在溶出介质中的检测质量浓度线性范围分别为0.6~60、0.087 5~3.5 μg/ml。

## 2.6 精密度试验

取“2.3.1”项下对照品溶液适量,按“2.2”项下色谱条件连续进样5次,记录峰面积。结果,炔诺酮和炔雌醇峰面积的RSD分别为0.8%、1.3% ( $n=5$ ),说明仪器精密度良好。

## 2.7 稳定性试验

取“2.3.2”项下45 min时取样的供试品溶液(批号:110303)适量,分别于室温放置0、2、4、6、8 h时注入HPLC仪,按“2.2”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,炔诺酮和炔雌醇峰面积的RSD分别为1.5%、1.9% ( $n=5$ ),说明溶出介质制备的供试品溶液在8 h内稳定性良好。

## 2.8 重复性试验

取同一批样品(批号:110303)6片,投入溶出介质中,按“2.3.2”项下方法操作,于45 min时单点取样制备供试品溶液,再按“2.2”项下色谱条件进样测定,并计算溶出度和RSD值,重复测定6次。结果,炔诺酮和炔雌醇的平均溶出度分别为96.4%、91.7%,RSD分别为2.1%、2.5% ( $n=6$ ),说明本方法的重复性良好。

## 2.9 回收率试验

分别将两主成分低、中、高浓度设为相当于处方量的50%、75%、100%。精密称取20片量的炔诺酮和炔雌醇对照

品(炔诺酮分别按6、9、12 mg 3个水平取,炔雌醇分别按0.35、0.52、0.70 mg 3个水平取)及20片量的空白辅料(约1.26 g),每个水平3份,共9份,分别置于研钵中,混匀。精密称取约1片量(约0.064 g)的混合粉末样品,在溶出介质中进行回收率试验,按“2.3.2”项下方法操作,于45 min时单点取样制备供试品溶液,再按“2.2”项下色谱条件进样测定并计算回收率和RSD值,结果见表5。

表5 回收率试验结果( $n=9$ )

Tab 5 Results of recovery tests ( $n=9$ )

待测成分	相当于处方量	加入量, mg	测得量, mg	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %	
炔诺酮	50%	0.310 0	0.304 0	98.06	97.71	1.0	
		0.308 0	0.303 0	98.38			
		0.304 0	0.296 0	97.37			
	75%	0.456 0	0.451 0	98.90			
		0.453 0	0.444 0	98.01			
		0.460 0	0.455 0	98.91			
	100%	0.609 0	0.589 0	96.72			
		0.602 0	0.579 0	96.18			
		0.605 0	0.586 0	96.86			
炔雌醇		50%	0.017 2	0.016 1	93.60	94.82	1.5
			0.017 8	0.016 4	92.13		
			0.016 9	0.015 8	93.49		
75%	0.026 0	0.025 0	96.15				
	0.026 4	0.025 4	96.21				
	0.026 6	0.025 3	95.11				
100%	0.037 0	0.035 3	95.41				
	0.035 0	0.033 5	95.71				
	0.038 0	0.036 3	95.53				

## 2.10 溶出曲线考察

按“2.1.3”项下溶出度试验方法操作,再按“2.2”项下色谱条件对两家国内企业8批样品进行测定。结果,炔诺酮和炔雌醇的溶出度均达到90%以上,即各批样品的溶出度均符合规定限度的要求。为了更进一步分析两家企业生产工艺的差别,对每个企业每批样品绘制溶出曲线。通过7个取样点的溶出曲线的绘制可以看出,两家企业产品的工艺存在一定的差异,导致其不同时间点的累积溶出度出现较大差异,30 min时A企业的产品中炔诺酮累积溶出度达到90%,炔雌醇累积溶出度达到85%;45 min时B企业的产品中炔诺酮累积溶出度达到90%,炔雌醇累积溶出度达到85%。两家企业8批样品中炔诺酮和炔雌醇的溶出曲线见图2。

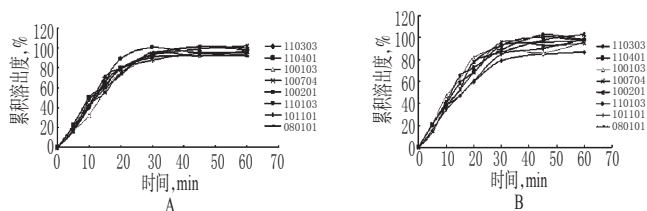


图2 不同生产企业样品中炔诺酮和炔雌醇的溶出曲线

A. 样品中炔诺酮的溶出曲线; B. 样品中炔雌醇的溶出曲线

Fig 2 Dissolution profiles of norethisterone and ethinyl estradiol in samples from different manufacturers

A. dissolution profiles of norethisterone; B. dissolution profiles of ethinyl estradiol

## 2.11 溶出曲线相似性评价

对两家国内生产企业的8批样品进行各时间点的累积溶

出度测定,以批号 110303 样品为参比制剂,采用 AV 值法<sup>[10]</sup>评价 8 批样品的溶出曲线的相似性。按下式计算 AV 值(结果见表 6、表 7):

$$AV = |\bar{D}_R - \bar{D}_T| + \frac{a}{e^{|\bar{D}_R - \bar{D}_T| + b + 1}} + k\sqrt{S_R^2 + S_T^2}$$

式中: $\bar{D}_R$ 为参比制剂的平均累积溶出度; $\bar{D}_T$ 为受试制剂的平均累积溶出度; $S_R^2$ 为参比制剂标准偏差的平方; $S_T^2$ 为受试制剂标准偏差的平方; $k$ 值为 1.86, $a=4.85$ , $b=0.75$ , $e=2.718 28$ 。

判断依据:排除溶出值 $<10\%$ 的点和达到 90%后的点,如全部有效点的 AV 值都 $\leq 15$ ,则两个产品溶出曲线整体相似;如部分有效点 AV 值 $\leq 15$ ,且所有有效点平均 AV 值 $\leq 15$ ,则认为两个产品溶出曲线基本相似;如平均 AV 值 $> 15$ ,则认为两个产品溶出曲线不相似。

表 6 不同生产企业样品与参比制剂溶出曲线的 AV 值法分析结果(炔诺酮)

Tab 6 AV value method results of dissolution profiles of samples and reference preparation from different manufacturers (norethisterone)

生产企业	批号	有效时间点, min						平均 AV 值	相似性
		5	10	15	20	30	45		
A	110401	5.93	6.23	7.01	6.41	6.62		6.4	相似
	110103	4.89	6.03	5.37	7.26	3.89		5.5	相似
	100103	10.45	14.00	10.83	12.84	15.51		12.7	基本相似
	100201	8.77	11.04	12.22	8.65	9.45		10.0	相似
	080101	5.98	8.41	4.89	6.77	5.24		6.3	相似
B	101101	13.56	14.92	15.67	13.91	16.75	14.11	14.8	基本相似
	100704	11.45	7.89	10.33	15.88	13.45	6.44	10.9	基本相似

表 7 不同生产企业样品与参比制剂溶出曲线的 AV 值法分析结果(炔雌醇)

Tab 7 AV value method results of dissolution profiles of samples and reference preparation from different manufacturers (ethinyl estradiol)

生产企业	批号	有效时间点, min						平均 AV 值	相似性	
		5	10	15	20	30	45			60
A	110401	15.93	10.50	12.91	16.54	13.62	13.90	13.9	基本相似	
	110103	8.89	16.03	15.34	10.26	13.00	12.68	12.7	基本相似	
	100103	7.72	14.50	16.83	12.84	15.11	13.40	13.4	基本相似	
	100201	8.77	11.84	13.22	18.24	7.45	10.67	11.7	基本相似	
	080101	7.98	9.41	5.86	11.61	15.64	8.90	9.9	基本相似	
B	101101		14.50	19.67	10.86	16.75	13.90	9.56	14.2	基本相似
	100704		8.89	17.93	16.58	18.45	9.98	14.45	14.4	基本相似

### 3 讨论

#### 3.1 溶出条件的选择

转速方面,以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,转速为 50 r/min 与 75 r/min 溶出度没有太大差别,而以含 0.09% 十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)为溶出介质,转速为 75 r/min 明显优于 50 r/min。取样时间方面,以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为溶出介质,取样时间 45 min 与 60 min 差别不大,均比 30 min 有所提高,考虑到试验操作的方便性,采用 45 min 取样是比较合理的;以含 0.09% 十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)为溶出介质,将取样时间延长到 60 min,结果炔诺

酮和炔雌醇的溶出度比 45 min 时均增加 5% 左右。溶出介质方面,含 0.09% 十二烷基硫酸钠的盐酸溶液(9→1 000)比 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液增加了盐酸,无疑增加了试验成本和操作步骤,所以选用 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液作为溶出介质是更合理的。同时,考虑到试验操作的方便性,采用 50 r/min、45 min 取样。因此,本试验最终选择《中国药典》2015 年版中复方炔诺酮片中炔诺酮溶出度的测定方法对两种主成分进行测定:以 0.5% 十二烷基硫酸钠溶液为介质,小杯法,转速为 50 r/min、45 min 取样测定。

#### 3.2 溶出曲线的评价

通过绘制两种主成分的溶出曲线,考察目前国内两家企业 8 批产品质量的内在差别,并使用 AV 值法评价其溶出曲线的相似度。从溶出曲线和 AV 值法评价结果可以发现,复方炔诺酮片中炔诺酮在不同时间点的累积溶出度无显著差异,整体相似度较高;但在不同企业不同批次之间炔雌醇的累积溶出度存在一定的差异,整体相似度较低(均为基本相似),可能会对药物的疗效造成一定影响。此结果表明企业生产尚不够规范,某些工艺控制不够严格,各企业产品的均一性较差。处方筛选与制剂工艺是否科学合理是影响药品体外溶出过程的重要因素。《中国药典》2015 年版复方炔诺酮片质量标准中并未收载炔雌醇的溶出度测定项,而本研究结果表明应该增加该项检查,以加强对复方炔诺酮片的生产工艺和质量管理,提高药品的安全性。

#### 参考文献

- [1] 张启明,谢沐风,宁保明,等.采用多条溶出曲线评价口服固体制剂的内在质量[J].中国医药工业杂志,2009,40(12):946.
- [2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:807-808.
- [3] 李芳,李瑛,刘建平,等.不同生产厂家常用口服避孕药体外溶出度考察[J].中国药房,2007,18(7):535.
- [4] 周怡,任重远,王绯.不同厂家苯磺酸氨氯地平片溶出度研究[J].药物分析杂志,2008,28(4):634.
- [5] 谢沐风.改进溶出度评价方法,提高固体药物制剂水平:论如何提高我国口服固体制剂的内在品质:溶出度研究系列二[J].中国药品标准,2006,7(1):43.
- [6] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308.
- [7] 谢沐风.简介日本“药品品质再评价”工程:溶出度研究系列一[J].中国药品标准,2005,6(6):42.
- [8] 谢沐风,张启明,陈洁,等.国外药政部门采用溶出曲线评价口服固体制剂内在品质情况简介[J].中国药事,2008,22(3):257.
- [9] 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,2015:121-124.
- [10] 姜雄平,魏立平.一种新的溶出曲线比较方案[J].药物分析杂志,2010,30(6):1 026.

(收稿日期:2015-05-01 修回日期:2016-03-12)

(编辑:周 箐)