

文章编号 1006-8147(2018)01-0073-05

论著

磷酸西他列汀片的质量控制

张金芬,周禹宏,李继彬,邢正英,房志仲

(天津医科大学药学院,天津市临床药物关键技术重点实验室,天津 300070)

摘要 目的:建立磷酸西他列汀片的质量控制方法。**方法:**利用 HPLC 法测定磷酸西他列汀片的含量,色谱条件为:TIANHE® Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.1% HClO₄=45-55;检测波长 λ=205 nm;流速为 0.8 mL/min;柱温为 25 °C;进样量 20 μL。采用浆法进行溶出,分别以水、0.01 mol/L HCl、PBS4.5 及 PBS6.8 为溶出介质,体积为 1 000 mL,转速 50 r/min,溶出时间 60 min,按照紫外分光光度法(UV)于 205 nm 波长下进行测定。采用相似因子法对溶出度进行评价。**结果:**HPLC 测定结果显示,磷酸西他列汀在 6.4~96 μg/mL 的浓度范围内线性关系良好($r=0.999\ 8$),平均加样回收率为 100.74%,RSD 为 0.46%;UV 测定结果显示,磷酸西他列汀在 5~15 μg/mL 的浓度范围内线性关系良好(水、0.01 mol/L HCl、PBS4.5 及 PBS6.8 中 r 分别为 0.999 1、0.999 3、0.999 7、0.999 9);自制制剂与参比制剂的累积溶出度在 4 种溶出介质中的相似因子 f_2 分别为 64、87、63、59,均大于 50。**结论:**该 HPLC 测定条件和含量测定方法能够有效地测定样品含量,且简便易行;该溶出度测定方法简便、准确度高,适用于磷酸西他列汀片的溶出度测定。

关键词 磷酸西他列汀;高效液相色谱法;溶出度;质量控制

中图分类号 R927.11

文献标志码 A

Quality control of sitagliptin phosphate tablets

ZHANG Jin-fen, ZHOU Yu-hong, LI Ji-bin, XING Zheng-ying, FANG Zhi-zhong

(College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics(Theranostics), Tianjin 300070, China)

Abstract Objective: To establish an appropriate method to determine contents of sitagliptin phosphate tablet. **Methods:** Content of sitagliptin phosphate tablet was determined by an HPLC method, in which a TIANHER Kromasil C₁₈ column (200 mm×4.6 mm, 5 μm) was used as stationary phase and a mix of methanol-0.1% HClO₄ was used as mobile phase. The detection wavelength was 205 nm and flow rate was 0.8 mL/min. Column temperature was set at 25 °C. The paddle method was used to determine the dissolution, using water, 0.01 mol/L HCl, PBS4.5 and PBS6.8 as mediums respectively with medium volume of 1 000 mL and rotation speed was 50 r/min, dissolution time 60 min. UV method was used to determine the accumulative dissolution of sitagliptin phosphate with the wavelength of 205 nm. The dissolution rate was evaluated by similar factor method. **Results:** According to the test results of HPLC, the concentration detection of sitagliptin phosphate showed a fine linearity between 6.4-96 μg/mL ($r=0.999\ 8$). The average recovery of sitagliptin phosphate was 101.74%, and the corresponding RSD value was 0.46%. According to the test results of UV, the linear range of sitagliptin phosphate were 5-15 μg/mL($r=0.999\ 1$ in water, $r=0.999\ 3$ in 0.01 mol/L HCl, $r=0.999\ 7$ in PBS4.5, $r=0.999\ 9$ in PBS6.8). The similarity factor f_2 for the cumulative dissolution of the self-made preparations and the reference preparations in the 4 dissolution mediums were 64, 87, 63 and 59 (>50). **Conclusion:** The detection method in this study is simple and accuracy, so it is appropriate to be used in the quality control of sitagliptin phosphate.

Key words sitagliptin phosphate; HPLC; dissolution; quality control

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病,可累及全身各个系统,诱发严重的并发症,危害人体健康。其中,90%以上为 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[1-2]。研究表明,2 型糖尿病的发病呈逐渐加重的流行趋势^[3]。传统的治疗 2 型糖尿病的药物主要为双胍类药物二甲双胍、磺脲类药物格列本脲、TZD 类药物罗格列酮、格列奈类药物瑞格列奈等,其副作用如体质量减轻、低血糖、恶心呕吐、水肿等限制了其在

临床上的使用^[4]。故开发和研究新型抗糖尿病药物对治疗糖尿病具有重要意义。近年来,随着人类对糖尿病发病机制的深入研究,发现了一些具有降血糖作用的新靶点^[5-6],二肽基肽酶-4(DPP-4)即为其中 1 种,DPP-4 可使具有血糖下调作用的胰升糖素样肽-1(GLP-1)及糖依赖性胰岛素释放肽(GIP)裂解失活,随之研发出的 DPP-4 抑制剂可通过选择性地抑制 DPP-4,减少二者在体内的失活,延长内源性的 GLP-1 及 GIP 的活性作用时间,促进胰岛 B 细胞分泌胰岛素的同时降低胰高血糖素的浓度,通过双途径发挥降血糖的作用。磷酸西他列汀为首个治

作者简介 张金芬(1991-),女,硕士在读,研究方向:药物制剂与质量控制研究;通信作者:房志仲,E-mail:fangzhizhong@tmu.edu.cn。

疗2型糖尿病的DPP-4抑制剂^[7],近年来广泛用于治疗2型糖尿病^[8]。已有研究表明,磷酸西他列汀治疗2型糖尿病效果十分理想^[9-10]。作为一种新型抗糖尿病药物,磷酸西他列汀具有血糖依赖性,降糖作用适中,在增加胰岛素分泌的同时不会发生低血糖,有效减轻饥饿感等优势,且无恶心呕吐、水肿及增加体重等副作用^[11-14]。本课题对自制的磷酸西他列汀片进行了质量控制方面的研究,摸索高效液相色谱法条件,建立自制制剂中主药的质量控制方法。同时参照欧洲药典^[15],建立磷酸西他列汀片溶出度的有效测定方法。

1 材料与方法

1.1 试药 供试品:磷酸西他列汀片(自制);参比制剂:磷酸西他列汀片(捷诺维® 杭州默沙东制药有限公司,批号:L030511);对照品:磷酸西他列汀(武汉远程共创科技有限公司,批号:20160808);甲醇(天津康克德科技有限公司,色谱纯);其他试剂均为市售分析纯;蒸馏水(自制)。

1.2 仪器 高效液相色谱仪(美国Spectra-Physics);柱温箱(Model 100,天津市威仪科技发展有限公司);Anastar 色谱工作站(天津奥特赛恩斯仪器有限公司);RCZ-8A 智能溶出仪(北京宏昌信科技有限公司);电子分析天平(天津博达宏力科技发展有限公司);80-2B 型台式离心机(苏州裕宸仪器有限公司);TS-6A 型超声波清洗器(常州华冠仪器有限公司);酸度计 PHS-25(上海精密科学仪器有限公司);U-3310 分光光度计(天美科技有限公司TECHCOMP LIMITED)。

1.3 方法

1.3.1 色谱条件 TIANHE® Kromasil C₁₈ 色谱柱(200 mm×4.6 mm, 5 μm);流动相为甲醇-0.1% HClO₄=45:55;检测波长 λ=205 nm;流速为 0.8 mL/min;柱温为 25 ℃;进样量 20 μL。

1.3.2 溶液制备 (1)对照品溶液的制备:精密称取磷酸西他列汀对照品 12.87 mg 至 50 mL 量瓶中,加入流动相溶解并定容,摇匀即得储备液;精密量取 2 mL 上述储备液置于 10 mL 量瓶中,流动相稀释并定容,摇匀即得磷酸西他列汀对照品溶液。(2)供试品溶液的制备:取 3 片自制样品研磨均匀,精密称取 99.61 mg 至 50 mL 量瓶中,流动相超声溶解后定容,摇匀;2 000 r/min 离心 5 min,上清液采用微孔滤膜过滤,精密移取续滤液 2 mL 至 10 mL 量瓶中,流动相稀释并定容,摇匀,即得供试品溶液。(3)阴性对照品溶液的制备:按照自制制剂处方制备不含磷酸西他列汀的空白制剂,按照上述供试品溶液的

制备方法制成阴性对照品溶液。

1.3.3 专属性试验 分别吸取“1.3.2”项下配制的对照品溶液及阴性对照品溶液各 20 μL 进样,按照“1.3.1 项下”的色谱条件进行测定并记录色谱图。

1.3.4 线性关系考察 精密称取磷酸西他列汀对照品 64 mg 至 100 mL 量瓶中,适量流动相超声溶解后稀释至刻度,摇匀,即得 0.64 mg/mL 的磷酸西他列汀对照品储备液;使用移液管精密量取上述对照品储备液 0.1、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3 和 1.5 mL 至 10 mL 量瓶中,流动相稀释至刻度,摇匀,即得 6.4、44.8、57.6、64、70.4、83.2 和 96 μg/mL 的对照品溶液。取上述溶液 20 μL,按照“1.3.1 项下”的色谱条件进行测定并记录其色谱图,对其峰面积进行线性回归。

1.3.5 精密度试验 (1)重复性试验:按照“1.3.1 项下”供试品溶液的制备方法对同一批样品进行处理得到样品溶液,重复进样 6 次,按照“1.3.1 项下”色谱条件进行测定,计算峰面积的 RSD。(2)中间精密度:在不同的检查日期,采用不同的分析仪器,不同的试验人员,按照“重复性试验”方法测定,计算峰面积的 RSD。

1.3.6 稳定性试验 取“1.3.2 项下”配制的对照品溶液,分别于第 0、4、8、12、24 h 进样,按照“1.3.1 项下”色谱条件进行测定,计算峰面积的 RSD。

1.3.7 准确度试验 (1)对照品储备液的配制:精密称取磷酸西他列汀对照品 64 mg 至 100 mL 量瓶中,适量流动相超声溶解后定容,摇匀,静置待用;(2)全辅料储备液的配制:将辅料(5 片量)按照处方比例混合均匀,取 285 mg 至 100 mL 量瓶中,流动相超声溶解后定容,摇匀,离心,取上清液,静置待用;(3)分别精密量取上述全辅料储备液 1.0 mL,再分别量取上述对照品储备液 0.8、1.0 和 1.2 mL 置 10 mL 量瓶中,流动相稀释至刻度,摇匀,即得 80%、100%、120% 的回收率待测溶液;按照“1.3.1 项下”色谱条件进样,每个浓度平行测定 3 次,记录色谱图,计算主药的加入浓度与检验浓度,并求出回收率。

1.3.8 含量测定 根据“1.3.2 项下”供试品溶液的制备方法对自制的 3 批样品进行处理得到样品溶液,进样,按照“1.3.1 项下”色谱条件进行测定,采用外标一点法计算磷酸西他列汀浓度。

1.3.9 溶出度测定

1.3.9.1 溶出介质的配制:蒸馏水煮沸脱气;0.01 mol/L HCl:取 0.9 mL 浓盐酸至 1 000 mL 纯水中,搅拌使混合均匀,即得;PBS 4.5:精密称取磷酸二氢钾 7.8 g 于适量纯水中,超声使其完全溶解后,加纯水至 1 000 mL,搅拌使均匀,即得;PBS 6.8:分别精密称取磷酸二氢

钾 6.804 5 g、氢氧化钠 0.944 g 于适量纯水中,超声使其完全溶解后,加纯水至 1 000 mL,搅拌使均匀,即得。

1.3.9.2 溶出度测定方法及线性关系考察:分别精密称取磷酸西他列汀 12.87 mg 至 4 个 100 mL 量瓶中,纯水、0.01 mol/L HCl、PBS 4.5、PBS 6.8 分别作溶剂,超声使溶解完全,定容,摇匀,即得对照品储备液;分别精密量取上述对照品储备液 0.5、0.7、0.9、1.0、1.1、1.3 和 1.5 mL 至 10 mL 量瓶中,各溶剂稀释并定容,摇匀,按照紫外分光光度法,于 205 nm 波长下测定其吸光度,平行测定 3 次,记录其吸光度,对其吸光度进行线性回归。

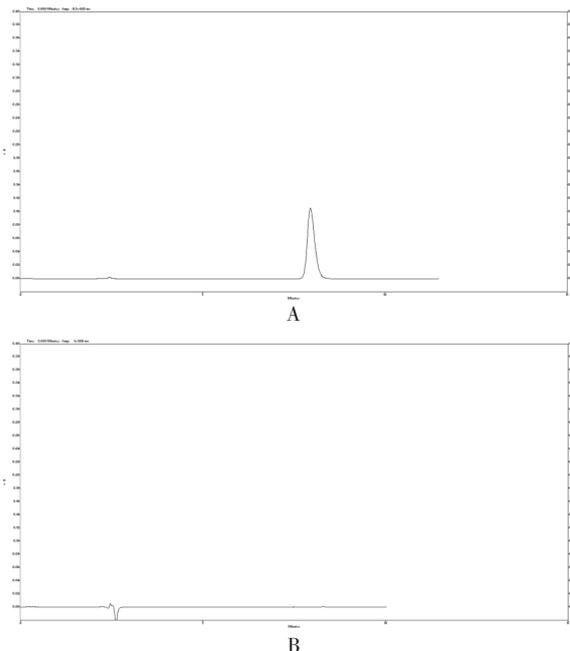
1.3.9.3 对照品溶液的配制:分别精密量取“1.3.9.2”项下 4 种对照品储备液各 1 mL 至 10 mL 量瓶中,各溶剂稀释并定容,摇匀,按照紫外分光光度法,于 205 nm 波长下测定其吸光度,平行测定 3 次,记录其吸光度。

1.3.9.4 参比制剂溶出度测定:取磷酸西他列汀片 4 片,分别记录其片重,按照《中国药典》四部附录溶出度测定 I 法,采用浆法,50 r/min,温度:(37±0.5)℃,分别以纯水、0.01 mol/L HCl、PBS 4.5、PBS 6.8 各 1 000 mL 为溶出介质,于第 5、10、15、20、30、45 和 60 min 取溶出液 10 mL,过滤,取续滤液 1 mL 至 10 mL 量瓶中,溶出介质稀释并定容,按照紫外分光光度法,于 205 nm 波长下测定其吸光度,平行测定 3 次,记录其吸光度值,同时补加等量恒温介质;按对照品溶液的浓度及吸光度值计算参比制剂各时间点的取样浓度及累积溶出度,绘制累积溶出度曲线。

1.3.9.5 自制制剂溶出度测定:取自制制剂 4 片,分别记录其片重,按照《中国药典》四部附录溶出度测定 I 法,采用浆法,50 r/min,温度:(37±0.5)℃,分别以纯水、0.01 mol/L HCl、PBS 4.5、PBS 6.8 各 1 000 mL 为溶出介质,于第 1、3、5、10、15 和 60 min 取溶出液 10 mL,过滤,取续滤液 2 mL 至 10 mL 量瓶中,溶出介质稀释并定容,按照紫外分光光度法,于 205 nm 波长下测定其吸光度,平行测定 3 次,记录其吸光度值,同时补加等量恒温介质;按对照品溶液的浓度及吸光度值计算自制制剂各时间点的取样浓度及累积溶出度,绘制累积溶出度曲线,计算自制制剂与参比制剂的累积溶出度相似因子 f_2 。

2 结果

2.1 专属性试验色谱图 见图 1。在“1.3.1 项下”的色谱条件下,主药色谱图不受辅料影响,表明采用该色谱条件进行含量测定时专属性良好。



A.对照品溶液;B.阴性对照品溶液

图 1 专属性试验

Fig 1 Specific test

2.2 线性关系考察结果 以磷酸西他列汀的峰面积(A)对浓度(C)作线性回归的标准曲线,得到线性方程为 $A=22968.4427C-3504.03$, $r=0.9998$,表明磷酸西他列汀浓度在 6.4 ~ 96 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内,其浓度与峰面积呈良好的线性关系。

2.3 精密度试验结果 磷酸西他列汀重复性试验的 RSD 为 0.94% ($n=6$);中间精密度试验的 RSD 为 0.77% ($n=6$),表明精密度良好。

2.4 稳定性试验结果 磷酸西他列汀稳定性试验的 RSD 为 0.60%,表明磷酸西他列汀在 24 h 内稳定性良好。

2.5 回收率试验结果 如表 1 所示,自制磷酸西他列汀片中西他列汀的平均回收率为 100.74%, RSD 为 0.46%,符合要求。

表 1 磷酸西他列汀的回收率试验

Tab 1 The recovery tests of sitagliptin phosphate

浓度/%	测得样品 浓度/(mg/mL)	加入样品 浓度/(mg/mL)	回收率/%	总平均 回收率/%	RSD /%
80	0.052 2	0.051 6	101.09	100.74	0.46
	0.051 1	0.051 6	99.09		
	0.052 6	0.051 6	101.88		
100	0.064 3	0.064 5	99.68		
	0.065 2	0.064 5	101.06		
	0.064 4	0.064 5	99.87		
120	0.078 7	0.077 4	101.63		
	0.078 2	0.077 4	100.97		
	0.078 5	0.077 4	101.43		

2.6 含量测定结果 3 批样品中磷酸西他列汀的含量测定结果见表 2。

表 2 磷酸西他列汀的含量测定结果

Tab 2 Content determination of sitagliptin phosphate

批号	标示量/%	RSD/%
161227	101.47	1.21
170104	100.37	0.12
170105	101.74	0.41

2.7 溶出度试验结果

2.7.1 线性考察结果 分别以磷酸西他列汀的吸光度(Abs)对浓度(C)作线性回归的标准曲线,得到 4 个线性方程分别为:水, $y=42.8286x+0.0340$, $r=0.9995$; HCl, $y=37.9714x+0.1086$, $r=0.9996$; PBS 4.5, $y=41.9286x+0.0417$, $r=0.9998$; PBS 6.8, $y=42.3429x+0.0450$, $r=0.9999$ 。表明磷酸西他列汀浓度在 5 ~ 15 $\mu\text{g/mL}$ 的浓度范围内,其浓度与吸光度呈良好的线性关系。

2.7.2 累积溶出度曲线 绘制自制磷酸西他列汀片与参比制剂在 4 种溶出介质中的溶出曲线,计算累积溶出度,结果见图 2~5。自制制剂与参比制剂的累积溶出度在 4 种溶出介质中的相似因子 f_2 分别为 64、87、63、59,均大于 50。表明自制制剂与参比制剂具有相似的溶出行为,自制制剂溶出良好。

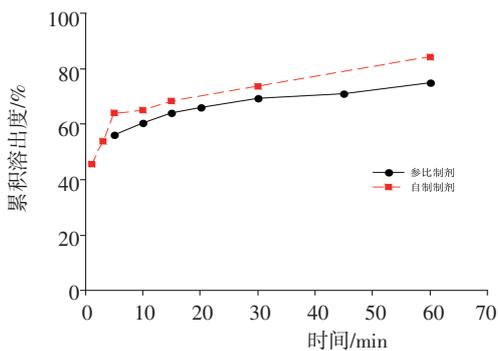


图 2 自制磷酸西他列汀片与市售磷酸西他列汀片在水中的溶出曲线
Fig 2 The dissolution profile of sitagliptin phosphate tablets and control agents in H₂O

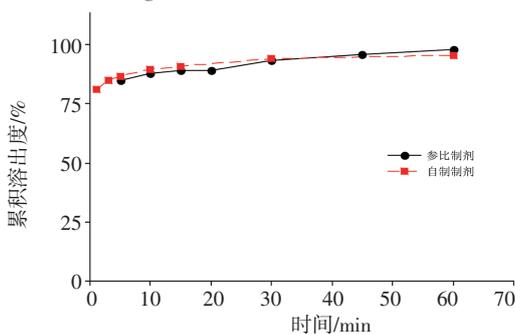


图 3 自制磷酸西他列汀片与市售磷酸西他列汀片在 0.01 mol/L HCl 中的溶出曲线

Fig 3 The dissolution profile of sitagliptin phosphate tablets and control agents in 0.01 mol/L HCl

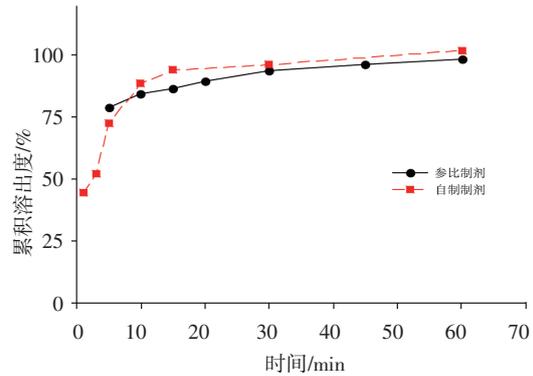


图 3 自制磷酸西他列汀片与市售磷酸西他列汀片在 PBS 4.5 中的溶出曲线

Fig 3 The dissolution profile of sitagliptin phosphate tablets and control agents in PBS 4.5

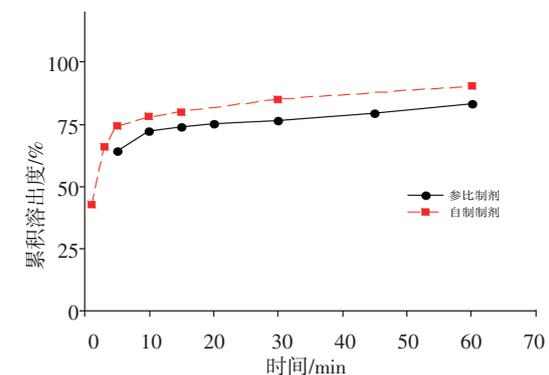


图 4 自制磷酸西他列汀片与市售磷酸西他列汀片在 PBS 6.8 中的溶出曲线

Fig 4 The dissolution profile of sitagliptin phosphate tablets and control agents in PBS 6.8

3 讨论

3.1 色谱条件的筛选 经查阅欧洲药典及美国药典^[16]得到磷酸西他列汀含量测定的色谱条件为:流动相乙腈-1.36 g/L 磷酸二氢钾-磷酸缓冲液(磷酸调 pH 为 2.0)(15:85),流速 1.0 mL/min,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长为 205 nm。考虑到此流动相其盐溶液部分 pH 为 2.0 过酸,可能会对色谱柱损害,故不予考虑。查阅相关文献^[17]得磷酸西他列汀含量测定的色谱条件为:甲醇-0.1%高氯酸(32:68),流速 1.0 mL/min,柱温 30 $^{\circ}\text{C}$,检测波长 268 nm。将磷酸西他列汀对照品在上述色谱条件下进行进样分析,其主峰保留时间约 30 min,保留时间过长,多次更改甲醇-0.1%高氯酸比例及流速调整主峰保留时间,考察柱温对色谱峰的影响,同时将磷酸西他列汀对照品按照紫外分光光度法在 200~350 nm 波长范围内进行全波长扫描,确定其最大吸收波长。最终得到磷酸西他列汀含量测定的色谱条件为:流动相甲醇-0.1%高氯酸(45:55),流速 0.8 mL/min,柱温为 25 $^{\circ}\text{C}$,检测波长为 205 nm。

3.2 供试品溶液的制备方法 试验中我们调整甲醇-0.1%高氯酸比例制备供试品溶液,按照上述色谱条件于 0、4、8、12 和 24 h 进样,观察其主峰峰面积变化,考察其稳定性,发现磷酸西他列汀在甲醇-0.1%高氯酸任何比例的溶液中都较稳定,其 *RSD* 值均小于 2.0%,且进样分析时色谱峰峰形好。为方便实验操作,故采用流动相作为磷酸西他列汀稀释液溶解药品。

3.3 溶出方法的选择 经查阅欧洲药典得磷酸西他列汀片的溶出方法为:转速 50 r/min,溶出介质 0.01 mol/L HCl(1 000 mL),溶出时间 30 min。查阅其他相关资料得磷酸西他列汀片的溶出方法为:转篮法,转速 100 r/min,溶出介质水(900 mL),溶出时间 30 min。为了更好地考察磷酸西他列汀在不同 pH 条件下的溶出行为,我们采用水、0.01 mol/L HCl、PBS4.5 及 PBS6.8 作为 4 种溶出介质;考虑到人体胃肠道的生理环境及蠕动速度,拟定转速为 50 r/min。最终得到磷酸西他列汀片的溶出方法为:浆法,转速 50 r/min,溶出介质水、0.01 mol/L HCl、PBS4.5 及 PBS6.8(1 000 mL),溶出时间 60 min。

3.4 溶出样品溶液的配制 为使试验操作简便易行,试验中我们采用紫外分光光度法进行溶出样品溶液的测定。由于采用紫外分光光度法测定样品溶液的吸光度时,以样品溶液的吸光度度数在 0.3~0.7 之间为宜,试验中我们通过尝试确定将溶出样品溶液的浓度稀释 5 倍,使其吸光度度数在 0.3~0.7 之间。

参考文献:

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(Suppl 1): S67
 [2] 胡洁,安富荣.西格列汀治疗 2 型糖尿病的临床研究进展[J].*医药导报*,2013,32(6):760
 [3] 汪会琴,胡如英,武海滨,等. 2 型糖尿病报告发病率研究进展[J]

OL]. *浙江预防医学*, 2016,28(1):37
 [4] 万科,蒋世茂. 2 型糖尿病患者药物治疗的研究进展[J]. *临床合理用药杂志*, 2017,10(19):166
 [5] 王小彦,王玉丽,徐为人. 近几年治疗糖尿病热点靶点的研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1):42
 [6] 刘永贵,解学星,吴疆,等. 治疗 2 型糖尿病的新靶点药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015,30(2):222
 [7] 许菁,王玉丽,徐为人,等.治疗 2 型糖尿病的新型药物西他列汀[J]. *中国药物与临床*, 2007, 7 (11): 861
 [8] Aune T, Norat P, Romundstad L J, et al. Breastfeeding and the maternal risk of type 2 diabetes:A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014,24(2):107
 [9] 张鹏. 磷酸西格列汀在 2 型糖尿病中的应用研究[J]. *中国现代药物应用*, 2017,11(13):105
 [10] 向群. 西格列汀治疗 2 型糖尿病的效果观察[J]. *临床合理用药杂志*, 2017,10(8):37
 [11] Barnett A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes[J]. *J Clin Pract*, 2006,60(11):1454
 [12] Van C, Dyck K, Yi B, et al. Single dose of MK-0431, an inhibitor of dipeptidyl peptidase-IV, raise active GLP-1 levels without causing hypoglycaemia in healthy subjects[J]. *Diabetes*, 2005, 54: 493
 [13] Herman G, Hanefeld M, Wu M, et al. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitor, on glycaemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2005, 54:541
 [14] Nauck M A, Meininger G, Sheng D, et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared to the sulphonylurea glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone:a randomised, double-blind, non-inferiority trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007,9(2):194
 [15] 欧洲药典论坛. *Pharmeuropa* 26.3[S]. 2014:357
 [16] 美国药典. *United States Pharmacopoeia*[S]. 2016:5852
 [17] 孙旭,汤瑶,闻隰,等. RP-HPLC 法测定人血浆中磷酸西他列汀药物含量[J]. *中国药事*, 2009, 23(8):758

(2017-06-21 收稿)