青蒿琥酯聚乳酸微球栓塞治疗兔 VX2 移植性肝癌的研究

潘旭旺[1]，庄让笑[1]，王维[2]，方红英[1]，邵益丹[1]，孙晶晶[1](1.浙江中医药大学附属杭州市西溪医院，杭州 310023；2.浙江省人民医院，杭州 310014)

摘要：目的 研究青蒿琥酯聚乳酸微球栓塞治疗兔 VX2 移植性肝癌的疗效。**方法** 将 VX2 瘤粒直接种植于新西兰大白兔左肝内 2 周，CT 证实已成功接种 VX2 的荷瘤兔随机分为 4 组，每组 10 只，经股动脉微导管超选择性肝动脉插管分别给予不同处理：青蒿琥酯聚乳酸微球(ART-PLA-MS)组，注入 ART-PLA-MS 76.0 mg·kg^{-1}；青蒿琥酯(artesunate，ART)溶液组，注入 ART 溶液 23.4 mg·kg^{-1}；空白微球组，注入空白聚乳酸微球 52.6 mg·kg^{-1}；空白对照组，注入 2 mL 复方泛影葡胺溶液。每天观察动物生长情况，术后 2 周处死动物，测量肿瘤体积、坏死区面积，计算肿瘤生长率、坏死率；实验兔于治疗前及治疗后第 1，3，7 天经耳缘静脉采血，检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)值，评价肝肾功能情况。**结果** 术前 1 d 4 组动物肿瘤体积差异无统计学意义。治疗后 2 周，与其他 3 组比较，ART-PLA-MS 组肿瘤体积、肿瘤生长率和肿瘤坏死率差异均具有统计学意义(P<0.01)；与空白对照组比较，空白微球组肿瘤体积和坏死率差异有显著统计学意义(P<0.01)，肿瘤生长率有统计学意义(P<0.05)；与 ALT 溶液组比较，空白微球组肿瘤坏死率差异有显著统计学意义(P<0.01)，肿瘤体积和生长率有统计学意义(P<0.05)；与空白对照组比较，ALT 溶液组差异无统计学意义。治疗前，4 组 ALT、AST、BUN 及 Cr 值值无统计学差异；治疗后 1，3 d，ART-PLA-MS 组、ALT 溶液组和空白微球组 ALT、AST、BUN 及 Cr 值均显著升高(P<0.05)；治疗后 7 d，各组肝肾功能均恢复至治疗前水平。**结论** ART-PLA-MS 经肝动脉栓塞对兔 VX2 肝癌具有一定的治疗作用。

关键词：青蒿琥酯；聚乳酸微球；经动脉化疗栓塞；VX2 肝癌

中图分类号：965.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2015)12-1440-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.007

Study of Artesunate Polylactic Acid Microspheres with Chemoembolization on Hepatic Tumor of Rabbit VX2

PAN Xuwang[1], ZHUANG Rangxiao[1], WANG Wei[2], FANG Hongying[1], SHAO Yidan[1], SUN Jingjing[1] (*1.Hangzhou Xixi Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310023, China; 2.Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the therapeutic effect of artesunate polylactic acid microspheres(ART-PLA-MS) with chemoembolization on hepatic tumor of rabbit VX2. **METHODS** VX2 tumor pieces were surgically implanted into the left liver lobe of New Zealand white rabbits. Two weeks later, 40 rabbits with experimental hepatic tumors diagnosed by CT were randomly divided into 4 groups with 10 rabbits in each group. All rabbits were dealed with superselective hepatic arterial catheterization with micro-catheter technique via femoral artery. The rabbits in ART-PLA-MS group were infused with 76.0 mg·kg^{-1} ART-PLA-MS. In ART solution group, the rabbits were infused with 23.4 mg·kg^{-1} ART solution. In blank MS group, the rabbits were given 52.6 mg·kg^{-1} blank MS. In control group, the rabbits were given 2 mL Compound Diatrzoatc Meglumlne. The common conditions of the rabbits were observed daily after operation. Two weeks after treatment, all the experimental rabbits were sacrificed and the volume and necrotic area of the implanted tumor were measured. Blood of all the experimental rabbits were got before and the first, third and seventh day after the treatment for detection of ALT, AST, BUN and Cr. **RESULTS** There were no significant difference in tumors' volume among 4 groups at 1 day before operation. Two weeks after treatment, compared with other 3 groups, the average volume, the growth rate and necrotic rate of the implanted tumors in ART-PLA-MS group were significantly different(P<0.01). The average volume, necrotic rate of the implanted tumor were significantly different between blank MS group and control group(P<0.01), and the growth rate was different between this two groups(P<0.05). Between blank MS group and ART solution group, the necrotic rate of the implanted tumor was significantly different(P<0.01), the average volume and the growth rate were different(P<0.05), while there was no significant difference in ART solution group and control group. There were no significant difference in ALT, AST, BUN and Cr among 4 groups before operation. ALT, AST, BUN and Cr were significantly increased in the first and third day in ART-PLA-MS group, ART solution

基金项目：杭州市科技发展计划项目(20110733Q20)

作者简介：潘旭旺，女，硕士，主管中药师　Tel: (0571)86481960　E-mail: pxuwang@163.com

group and blank MS group after operation(P<0.05), and recovered in the seventh day. **CONCLUSION** The artesunate polylactic acid microspheres with chemoembolization has significant therapeutic effect on hepatic tumor of rabbit VX2.
KEY WORDS: artesunate; polylactic acid microspheres; transarteria chemoembolization; VX2 tumor

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一，发病率高，预后差[1]。经动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization，TACE)临床上应用广泛，疗效肯定，已成为治疗中晚期肝癌的首选方法之一[2]。尽管 TACE 将经动脉灌注化疗与栓塞肝癌的供血动脉较好地结合起来，但是由于缺少合适可靠的栓塞剂使其应用受到限制。沈雪松等[3-4]对青蒿琥酯(artesunate，ART)抗肝癌作用进行了较多的研究，但主要是将 ART 制成纳米脂质体，且主要观察了其体外抗肝癌细胞作用。本研究观察青蒿琥酯聚乳酸微球(artesunate polylactic acid microspheres，ART-PLA-MS)栓塞治疗对兔 VX2 肝癌生长的影响，探讨其在肝癌介入治疗中的应用。

1 材料与方法

1.1 仪器和材料

新西兰大白兔 45 只，♀♂不限，体质量 2.0~2.5 kg)，由浙江省实验动物中心提供[合格证号：SCXK(浙)2009-0039]。VX-2 荷瘤种兔，从连云港第二人民医院购得，活体传代保种。多层螺旋 CT(西门子 SOMATOM Emotion 16-Slice configuiation X 射线电子计算机)；MDX-800A 型 DSA(日本东芝)；微导管(日本 TERUMO)；导丝(日本产 MO-PE27131)。ART-PLA-MS 自制，平均载药量为 30.8%(每 100 mg 微球含 ART 30.8 mg)，使用前经 ^{60}Co 放射辐照灭菌，剂量为 6.85×10^5 kGy。

1.2 VX2 肝癌模型的建立

开腹直视下肿瘤组织块包埋种植法植入肿瘤组织。取生长旺盛的鱼肉样组织块，用眼科剪剪成大小相近(约 1 mm×1 mm×1 mm)的肿瘤组织块置于生理盐水中备用。种植用新西兰兔术前 12 h 内禁食不禁饮。麻醉并固定于专用动物手术台上，于剑突下约 1 cm 处作一正中切口，3 cm 左右，逐层分离，直至暴露肝脏，用手轻压腹部，挤出肝脏左叶后用湿盐水纱布轻捏固定，直视下在距其下缘约 1.0~1.5 cm 处用眼科反钳镊尖部向肝实质中央斜插约 1 cm 深，做成口小底大的隧道，取备用的肿瘤组织块 1~2 块植入隧道底部，彻底压迫止血，确认无活动性出血后将肝脏回纳入腹腔。后更换另一套无菌器械(为防止腹壁种植)，按肌肉、皮肤逐层缝合。缝合后用碘伏消毒，术后肌注 800 kU 青霉素，连续 3 d。术后 2 周行 CT 检查，包埋种植 45 只兔，因麻醉意外死亡 1 只，无术后感染死亡。除因麻醉意外死亡 1 只兔外，接种的 44 个肿瘤，原位接种成功 40 个肿瘤，VX2 肝癌模型建成，并在 CT 显示的最大层面测量肿瘤的最大径及最小径。

1.3 动物分组及治疗方法

术后 2 周 CT 证实的 40 只 VX2 肝癌模型兔随机分为 4 组，每组 10 只：ART-PLA-MS 组，注入 ART-PLA-MS 76.0 mg·kg^{-1}；ART 溶液组，注入 ART 溶液 23.4 mg·kg^{-1}；空白微球组，注入空白聚乳酸微球 52.6 mg·kg^{-1}；空白对照组，注入 2 mL 复方泛影葡胺溶液。经股动脉将微导管超选至肝固有动脉后，各组依次注入药剂。术后 DSA 观察栓塞情况，预防感染方法同模型建立部分。术后 2 周处死动物，取肿瘤标本。

1.4 观察指标及方法

术后每天观察动物的活动、进食、有无腹泻等一般生活状况。2 周后处死，评估肿瘤的生长情况：将取出的肿瘤标本用 10%甲醛固定后，沿肿瘤最大层面切开，测量肿瘤的最大径及最小径，肉眼及镜下观察肿瘤的坏死情况及周围残余的肿瘤组织，病理切片观察坏死情况。肿瘤的体积(V)=$ab^2/2$(其中 a 为最大径，b 为最小径)；肿瘤坏死率=坏死区面积(cm^2)/肿瘤面积(cm^2)×100%；肿瘤生长率(growth rate，GR)=$a_2b_2^2/a_1b_1^2$，a_1、a_2 和 b_1、b_2 分别为治疗前后的肿瘤最大径和最小径。实验兔于治疗前、治疗后第 1、3、7 天经兔耳缘静脉采血，离心分离血清(5 000 r·min^{-1}，5 min)，用全自动生化仪检测谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)及肌酐(Cr)值，评价肝肾功能情况。

1.5 统计学方法

数据采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理，所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组样本均数比较采用单因素方差分析，组间比较使用 t 检验，以 P<0.05 为差异有显著性，P<0.01 为差异有非常显著性。

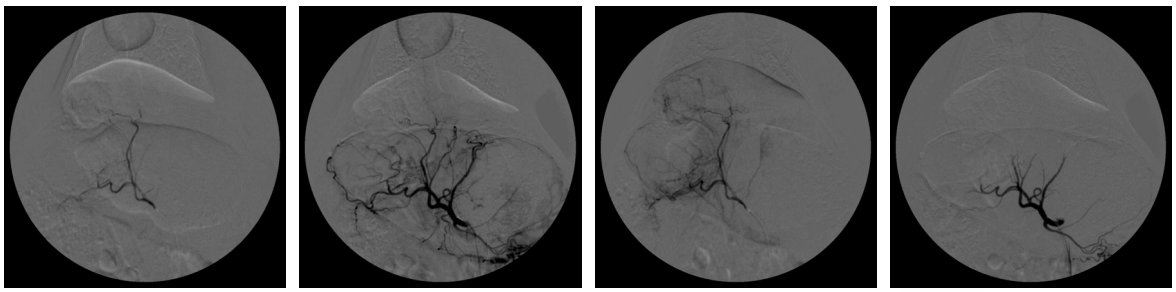
2 结果

2.1 动物的一般情况

移植瘤植入肝脏动物苏醒后，当天活动和进食量有所减少，第 2 天即恢复到术前状态，到 2 周 CT 检查时，除体质量有所减轻外，其他一般情况无明显变化。ART-PLA-MS 组动物介入给药后，第 1，2 天各死亡 1 只；其余组均无死亡。

2.2 影像学表现

肝动脉栓塞过程在 DSA 监视下进行，见图 1。从图中 b 和 d 的比较可以看到，栓塞后，许多细小的末梢血管已不再显影，同时肝动脉变细，这是微球进行血管栓塞的结果。



A　　B　　C　　D

图 1　肝动脉栓塞过程

A–超选择至肝右动脉；B–造影显示肿瘤血管和肿瘤染色；C–微球栓塞的过程；D–栓塞后立即肿瘤血管显影。

Fig. 1　The course of hepatic artery embolization

A–superselective catheterization of the right hepatic artery; B–tumor vessels and tumor stain; C–super-selective embolization with microspheres; D–immediately developing after embolization of tumor vessels.

2.3 肿瘤抑制作用

介入治疗前 4 组动物肿瘤体积差异无统计学意义(P>0.05)。术后 2 周，ART-PLA-MS 组与 ART 溶液组、空白微球组和空白对照组相比显示出明显疗效(P<0.01)，肿瘤体积、肿瘤生长率最小，肿瘤坏死率最大；空白微球组与空白对照组比较，肿瘤体积和坏死率差异有非常显著性(P<0.01)，肿瘤生长率有显著性(P<0.05)；空白微球组与 ART 溶液组比较，肿瘤坏死率差异有非常显著性(P<0.01)，肿瘤体积和生长率有显著性(P<0.05)；ART 溶液组与空白对照组相比，差异无显著性(P>0.05)，结果见表 1。

表 1　兔肝移植瘤介入治疗前后肿瘤大小、肿瘤生长率及肿瘤坏死率($\bar{x}\pm s$)

Tab. 1　The tumor volume, growth rate and necrotic rate changes of 4 groups between pre and post treatmen($\bar{x}\pm s$)

分 组	肿瘤体积/cm^3		肿瘤生长率/%	肿瘤坏死率/%
	术前 1 天	术后 2 周		
ART-PLA-MS 组	2.59±0.06	23.45±1.5$^{1)3)5)}$	902.53±52.32$^{1)3)5)}$	82.35±8.62$^{1)3)5)}$
ART 溶液组	2.55±0.09	35.94±2.6	1 412.47±71.25	29.86±6.24
空白微球组	2.57±0.12	33.93±2.4$^{1)4)}$	1 315.27±74.14$^{2)4)}$	68.21±8.25$^{1)3)}$
空白对照组	2.62±0.04	38.28±3.4	1 476.07±79.54	26.54±5.20

注：与空白对照组比较，$^{1)}P$<0.01，$^{2)}P$<0.05；与 ART 溶液组比较，$^{3)}P$<0.01，$^{4)}P$<0.05；与空白微球组比较，$^{5)}P$<0.01。

Note: Compared with control group, $^{1)}P$<0.01, $^{2)}P$<0.05; compared with ART solutiaon group, $^{3)}P$<0.01, $^{4)}P$<0.05; compared with blank MS group, $^{5)}P$<0.01.

2.4 病理切片观察

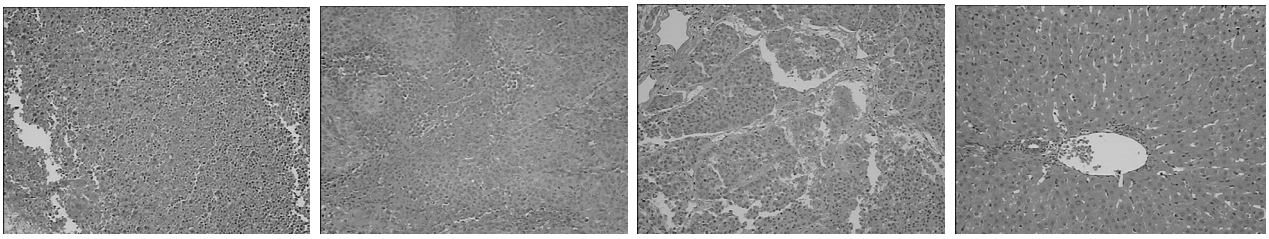
光镜观察结果：低倍镜下见肿瘤细胞在肝内呈浸润性癌巢，与肝实质无明显边界，间质分界不清，结缔组织多少不等，癌巢边缘分布着被浸润的肝索结构，肿瘤细胞分散排列，可见纤维间隔；高倍镜下可见瘤细胞体积大，形态不规则，细胞呈不规则排列，胞浆丰富，淡红染色，核肥大，其大小及形态各异，染色浓淡不均，核分裂像多见，间质内可见淋巴细胞、浆细胞浸润。

ART-PLA-MS 组肿瘤细胞呈大片状凝固性坏死；ART 溶液组和空白微球组部分凝固坏死；空白对照组肿瘤细胞排列密集，胞质少。结果见图 2。

2.5 肝功能评价

各组治疗前后肝肾功能出现一过性损害。治疗前，各组 ALT、AST、BUN 及 Cr 值无统计学差

异；治疗后 1，3 d，ART-PLA-MS 组、ART 溶液组和空白微球组 ALT、AST、BUN 及 Cr 值均显著升高(P<0.05)；治疗后 7 d，各组肝肾功能均恢复至治疗前水平。结果见表 2~5。



ART-PLA-MS 组　　ART 溶液组　　空白微球组　　空白对照组

图 2　治疗结束后肿瘤细胞的病理表现(100×)

Fig. 2　Pathohistological observation of neoplasm(100×)

表 2　各组治疗对血清 ALT 的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2　Influences on ALT of each group befor and after treatment($\bar{x}\pm s$)　U·L^{-1}

组 别	数量	治疗前 1 d	治疗后		
			1 d	3 d	7 d
ART-PLA-MS 组	8	42±2.1	297±23.2[1)]	156±14.3[1)]	43±2.2
ART 溶液组	10	38±2.3	279±21.4[1)]	162±8.7[1)]	39±1.9
空白微球组	10	37±3.4	265±24.5[1)]	165±7.9[1)]	38±2.4
空白对照组	10	40±2.8	42±2.5	43±2.2	40±2.6

注：与治疗前 1 d 比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment 1 d, [1)]P<0.05.

表 3　各组治疗对血清 AST 的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3　Influences on AST of each group befor and after treatment($\bar{x}\pm s$)　U·L^{-1}

组 别	数量	治疗前 1 d	治疗后		
			1 d	3 d	7 d
ART-PLA-MS 组	8	20±4.7	314±27.3[1)]	163±13.4[1)]	21±2.3
ART 溶液组	10	24±2.7	390±22.5[1)]	187±7.6[1)]	25±1.8
空白微球组	10	31±4.1	367±14.3[1)]	165±11.2[1)]	32±2.6
空白对照组	10	26±2.3	32±2.4	33±2.8	35±3.1

注：与治疗前 1 d 比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment 1 d, [1)]P<0.05.

表 4　各组治疗对血清 BUN 的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab. 4　Influences on BUN of each group befor and after treatment($\bar{x}\pm s$)　mmol·L^{-1}

组 别	数量	治疗前 1 d	治疗后		
			1 d	3 d	7 d
ART-PLA-MS 组	8	6.5±0.3	24.7±1.3[1)]	12.3±1.4[1)]	6.6±0.5
ART 溶液组	10	6.4±0.7	23.6±1.1[1)]	11.7±1.2[1)]	6.5±0.7
空白微球组	10	6.3±0.8	22.7±1.4[1)]	11.5±1.2[1)]	6.6±0.5
空白对照组	10	6.4±0.6	6.9±1.3	6.5±1.8	6.8±0.6

注：与治疗前 1 d 比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment 1 d, [1)]P<0.05.

表 5　各组治疗对血清 Cr 的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab. 5　Influences on Cr of each group befor and after treatment($\bar{x}\pm s$)　μmol·L^{-1}

组 别	数量	治疗前 1 d	治疗后		
			1 d	3 d	7 d
ART-PLA-MS 组	8	72±14.3	349±18.7[1)]	183±13.2[1)]	71±2.5
ART 溶液组	10	68±13.7	346±20.1[1)]	157±12.3[1)]	65±3.7
空白微球组	10	75±11.8	337±16.9[1)]	165±10.7[1)]	73±5.4
空白对照组	10	71±12.5	69±17.6	65±11.8	68±3.2

注：与治疗前 1 d 比较，[1)]P<0.05。

Note: Compared with before treatment 1 d, [1)]P<0.05.

3　讨论

原发性肝癌是我国常见的恶性肿瘤之一，我国每年约有 11 万人死于肝癌，占全球肝癌死亡人数的 45%，尤以东南沿海区域高发的趋势更为明显。近几年肝癌治疗在单一用药方面的研究，主要集中于传统化疗药物——细胞毒药物的新型传递系统研究，以及通过研究肝癌发病机制开发其他类型新药，如基因、分子靶向药物等。由于肝癌对化疗药物有较低的反应性，且易产生抗药性，单药使用较易出现疗效不显著或耐药性的问题。因此联合用药对肝癌的治疗至关重要，联合用药包括细胞毒药物联用，分子靶向药物联合细胞毒药物，分子靶向抑制剂联用以及药物与基因的联用等[5]。但联合用药仍存在药物相互作用等问题，限制了其进一步应用。

ART 是从天然植物青蒿中提取的一种含内过氧化基团的倍半萜内酯化合物，其结构具有一定的新颖性，临床上主要用于抗疟治疗。国内外学者研究发现，ART 还具有抗肿瘤效应，具有化学结构独特、抗肿瘤效果显著、不良反应小、不易

产生耐药性等优点，在肝癌治疗方面有显著作用。但 ART 静脉注射后血药浓度下降很快，半衰期仅为 30 min，使局部的药物浓度很快便不能达到理想的有效治疗水平；并且因其给药剂量较大，被机体吸收后在各组织器官分布广泛，影响了其临床应用。因此，本课题组在前期研究中已成功将 ART 制成 ART-PLA-MS[6-7]，药剂学性质和体外缓释效果良好，适合 TACE 给药治疗肝癌。

本研究将 ART-PLA-MS 通过 TACE 到达肝动脉末梢，一方面可以阻断肝动脉血供以抑制肿瘤生长，另一方面微球提供较高的肿瘤局部化疗药物浓度，同时将药物的全身毒性降至最小。随后的动脉栓塞通过减少动脉血流、增加药物接触时间来增强抗肿瘤效应，双重效应叠加从而提高疗效，减少不良反应。术后 2 周，ART-PLA-MS 组与其他 3 组相比，显示出明显疗效(P<0.01)，ART-PLA-MS 组肿瘤体积、肿瘤生长率最小，肿瘤坏死率最大。各组治疗前后肝功能出现一过性损害，治疗后 7 d，各组肝功能均恢复至治疗前水平，说明 ART 对肝功能影响较小，安全性高。研究表明 ART-PLA-MS 经肝动脉栓塞对兔 VX2 肝癌具有一定的治疗作用。

REFERENCES

[1] NISHIKAWA H, OSAKI Y. Non-B, non-C hepatocellular carcinoma (Review) [J]. Int J Oncol, 2013, 43(5): 1333-1342.

[2] FORNER A, GILABERT M, BRUIX J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2014(9): 525-535.

[3] JIN M H, SHEN X S, ZHAO C X. On the anti-HepG2 cells effect of artesunate nano-liposomes [J]. Acta Med Sin(华夏医学), 2011, 24(6): 638-642.

[4] ZHAO C X, SHEN X S, JIN M H, et al. Anti-angiogenesis effect of artesunate nano-liposomes on liver cancer cell line HepG2 [J]. Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志), 2013, 19(7): 226-229.

[5] PAN X W, ZHUANG R X, SHAO Y D, et al. Preparation and characteristics study of artesunate polylactic acid microspheres [J]. Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊), 2014, 32(7): 1760-1762.

[6] PAN X W, WANG W, FANG H Y, et al. Study on preparation process of artesunate polylactic acid microspheres [J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2013, 38(23): 4071-4075.

[7] YANG S M, ZHANG N. Research progress of hepatocellular carcinoma chemotherapy [J]. Chni J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志), 2015, 34(2): 93-98.

收稿日期：2015-08-18

苦参及苦参碱对小鼠肝脏和神经行为学的影响

梁培，袁堂娟，谷丽丽，陆红*(浙江中医药大学药学院，杭州 310053)

摘要：目的 观察苦参及苦参碱对小鼠肝脏毒性及神经行为学功能的影响。**方法** 50 只 ICR 小鼠随机分为空白组、苦参 1.5，15 g·kg^{-1} 剂量组，苦参碱 10，40 mg·kg^{-1} 剂量组，每天给药 1 次，连续灌胃 60 d；首次给药前和末次给药后测定小鼠自主活动及爬竿法平衡协调能力，末次给药后，测定小鼠体质量、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)水平及肝组织 SOD 活性和 MDA 含量。**结果** 与空白组相比，给药组小鼠体质量降低、自主活动数减少，平衡协调能力下降；各给药组 AST、ALT、AKP 活性均有差异，其中苦参 1.5 g·kg^{-1}，苦参碱 10，40 mg·kg^{-1} 组 AST、ALT、AKP 活性有显著性差异(P<0.05 或 P<0.01)；肝组织 SOD 活性无明显变化，MDA 含量显著上升。**结论** 小鼠连续灌胃苦参及苦参碱可引起肝脏毒性和神经行为学的改变。

关键词：苦参；苦参碱；肝脏毒性；神经行为学

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1007-7693(2015)12-1444-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.008

Study of Hepatotoxicity and Neural Behavioral Changes of *Sophora Flavescens* and Matrine in Mice

LIANG Pei, YUAN Tangjuan, GU Lili, LU Hong*(*School of Pharmacology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China*)

作者简介：梁培，女，硕士生　Tel: (0571)86613603　E-mail: liangpei08@126.com　***通信作者：**陆红，女，硕士，教授，硕导　Tel: (0571)86613603　E-mail: luhong03@hotmail.com