胶束电动毛细管电泳法同时测定麻杏止咳糖浆中的 6 种防腐剂

廖乃英 1 ,袁孝晔 2* (1.广西卫生职业技术学院,南宁 530023; 2.广西南宁赢创美诗药业有限公司,南宁 530100)

摘要:目的 建立胶束电动毛细管色谱二极管阵列检测法(MEKC-DAD)同时测定不同厂家的麻杏止咳糖浆中苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等 6 种防腐剂的含量。方法 采用胶束电动毛细管分离模式,用未涂渍的标准熔融石英毛细管柱(75 μ m×64 cm,有效长度 56 cm)为分离通道;背景电解质溶液:15 μ mol·L⁻¹ 硼砂-60 μ mol·L⁻¹ 硼酸-50 μ mol·L⁻¹ SDS;检测波长 195 nm;运行电压:15 μ mkv;运行温度:20 °C;压力进样:50 μ mbar,5 s。结果 各化合物的浓度与峰面积的线性关系良好(μ 0.999 3);精密度、稳定性试验的 RSD<2.0%;加样回收率范围为 98.7%~101.2%(μ 0.99。5 家企业共 10 μ 0.5 μ 0.5 μ 0.5 μ 0.5 家企业共 10 μ 0.5 μ 0.5 μ 0.5 家企业样品的苯甲酸含量与处方相符。结论 本方法可用于麻杏止咳糖浆中防腐剂的检测,为其生产工艺和质量控制提供有意义的实验数据和参考依据。

关键词: 胶束电动毛细管电泳; 麻杏止咳糖浆; 苯甲酸; 山梨酸; 苯甲酸甲酯类

中图分类号: R917 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2020)03-0321-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.03.012

引用本文:廖乃英,袁孝晔. 胶束电动毛细管电泳法同时测定麻杏止咳糖浆中的6种防腐剂[J]. 中国现代应用药学,2020,37(3):321-325.

Simultaneous Determination of Six Preservatives in Maxing Zhike Syrup by MEKC-DAD

LIAO Naiying¹, YUAN Xiaoye^{2*}(1.Guangxi Medical College, Nanning 530023, China; 2.Guangxi Nanning Rexim Pharmaceutical Company, Nanning 530100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a micellar electrokinetic chromatography with diode array detection (MEKC-DAD) method for simultaneous determination of six preservatives including benzoic acid, sorbic acid, methylparaben, ethylparaben, propylparaben and butyl-p-hydroxybenzoate in Maxing Zhike syrup. METHODS Based on the mode of MEKC, an uncoated fused silica capillary (75 μ m×64 cm, 56 cm of effective length) was adopted, and 15 mmol·L⁻¹ borax- 60 mmol·L⁻¹ boric acid-50 mmol·L⁻¹ SDS was selected for the running buffer. The detection wavelength was set at 195 nm. The separation voltage was 15 kV and the column temperature was maintained at 20 °C. The sample was injected at 50 mbar for 5 s. RESULTS The calibration curves of the six preservatives in Maxing Zhike syrup showed good linearity ($r \ge 0.999$ 3). RSDs of precision and stability test were <2.0%. The average recoveries of the method were between 98.7%–101.2%(n=9). No sorbic acid and parabens were detected in 10 batches of samples from 5 enterprises. The benzoic acid content of samples from 5 enterprises was consistent with the prescription. CONCLUSION The method is suitable for the detection of preservative in Maxing Zhike syrup. The obtained results are valuable for its manufacturing process and quality control.

KEYWORDS: MEKC-DAD; Maxing Zhike syrup; benzoic acid; sorbic acid; parabens

麻杏止咳糖浆是由麻黄、苦杏仁、甘草(炙)和石膏等 4 味药材加工制成的复方制剂,具有镇咳、祛痰、平喘的功效^[1],主要治疗呼吸道感染、急性支气管炎等病症。本品属于糖浆剂,易引起微生物的滋长和繁殖,因此为了防止样品变质,延长保质期,生产过程中常加入防腐剂。中药合剂、糖浆剂中的防腐剂包括苯甲酸、山梨酸和对羟基苯甲酸酯类(甲酯、乙酯、丙酯、丁酯)^[2]。本品收载于《卫生部药品标准》中药成方制剂第二

十册,现行标准并没有对处方中的防腐剂限度进行规定。中国药典 2015 年版四部中明确规定,糖浆剂中山梨酸和苯甲酸的用量不得>0.3%,羟基苯酯类的用量不得>0.05%。过量使用苯甲酸不仅会破坏维生素 B₁、影响人体对钙的吸收、刺激胃肠道、损坏神经系统,而且还会对人体肝脏造成危害,甚至致癌^[3]。近年来羟基苯酯类在临床上有多重不良反应发生,尤以过敏反应多见^[4]。为了解该品种市售产品中防腐剂的使用情况,本研究建立

作者简介: 廖乃英, 女, 硕士, 讲师 Tel: (0771)5616035 (0771)6202058 E-mail: 2707806451@qq.com

E-mail: 147789539@qq.com *通信作者: 袁孝晔,男,硕士 Tel:

胶束电动毛细管电泳法同时测定麻杏止咳糖浆中苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丁酯等 6 种防腐剂含量的方法,并考察了市售的 5个厂家 10 个批次麻杏止咳糖浆样品,以为麻杏止咳糖浆的生产工艺和质量控制提供参考依据。

1 仪器与试剂

7100 毛细管电泳仪、未涂渍的标准熔融石英 毛细管柱(75 μm×64 cm, 有效长度 56 cm)均来自美 国 Agilent 公司; 二极管阵列检测器(DAD); XD205DU 电子天平(梅特勒公司, 0.1 mg)。

对照品: 苯甲酸(批号: 100419-201302; 含量: 100%)、山梨酸钾(批号: 101075-200901; 含量: 100%)、对羟基苯甲酸甲酯(批号: 100278-201103; 含量: 99.6%)、对羟基苯甲酸乙酯(批号: 00847-201102; 含量: 99.9%)、对羟基苯甲酸丙酯 (批号: 100444-200401; 含量: 100%)及对羟基苯 甲酸丁酯(批号: 110792-200503; 含量: 100%)均 购自中国食品药品检定研究院;各种溶液配制用 水为超纯水(电导率<0.1 us·cm⁻¹); 硼酸、硼酸钠、 SDS 均为分析纯。麻杏止咳糖浆样品分别购自广 西大力神制药有限公司,简称 DLS(批号: 20180912, 20180913); 石药集团广西泰诺制药有 限公司, 简称 TN(批号: 180927, 180715); 广西 禅方药业股份有限公司,简称 CF(批号: 180602, 180603); 桂林葛仙翁药业有限公司, 简称 GXW(批 号: 180515, 180605); 桂林中族中药股份有限公 司, 简称 ZZ(批号: 180805, 180202), 均为南宁 市区药店内销售的药品,共10个生产批号。

2 方法与结果

2.1 电泳条件

未涂渍的标准熔融石英毛细管柱(75 μ m× 64 cm, 有效长度 56 cm)为分离通道;运行缓冲液: 15 μ mm·60 μ mm·10·L⁻¹硼酸-50 μ mm·15 μ mm·50 μ mm·15 μ mm·50 μ mm·16 μ mm·50 μ mm·16 μ mm·50 μ mm·17 μ mm·50 μ m·50 μ

2.2 溶液制备

2.2.1 混合对照品溶液 分别精密称取苯甲酸

· 322 · Chin J Mod Appl Pharm, 2020 February, Vol.37 No.3

10.36 mg、山梨酸 10.91 mg、对羟基苯甲酸甲酯 10.62 mg、对羟基苯甲酸乙酯 9.48 mg、对羟基苯甲酸丙酯 10.54 mg、对羟基苯甲酸丁酯 10.23 mg,置不同的 10 mL 量瓶中,用 50%甲醇溶液溶解并定容,摇匀,即得单一的对照品储备液。分别精密量取苯甲酸、山梨酸钾对照品储备液各 6 mL,精密量取对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯的对照品储备液各 1 mL,置同一 20 mL 量瓶中,加运行缓冲液定容,摇匀,即得混合对照品储备液。精密量取混合对照品储备液 2.5 mL 置 10 mL 量瓶中,加运行缓冲液稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品使用液,用 0.22 μm 滤膜滤过,并超声脱气后4 ℃保存备用。

- 2.2.2 供试品溶液 精密量取样品溶液 0.5 mL 置 10 mL 量瓶中,加运行缓冲液定容,摇匀,用 0.22 μm 滤膜滤过,并超声脱气后备用。
- 2.2.3 阴性对照溶液 按照处方比例,取一定量的糖加适量水溶解后,加入麻黄、苦杏仁、甘草(炙)、石膏等 4 味药材,按现行标准中规定的处方工艺,制备不含苯甲酸的阴性样品,并按"2.2.2"项下方法制备阴性对照溶液。

2.3 系统适用性试验

取"2.2.1"项下混合对照品溶液、供试品溶液和阴性对照溶液,按"2.1"项下电泳条件测试,记录色谱图。结果表明,在该色谱条件下,各成分峰均能达到基线分离,分离度>2.0;6个成分理论板数均>50000,阴性对照溶液对样品测定无干扰,结果见图1。

2.4 标准曲线、检测限与定量限

精密吸取混合对照品储备溶液 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0 mL 置 10 mL 量瓶中, 加运行缓冲液稀释至刻度, 摇匀,即得标准曲线溶液。将标准曲线溶液进样测定,以对照品的峰面积(y)对相应的质量浓度(x)进行线性回归,得回归方程、相关系数及线性范围;以各化合物的 S/N=3 时的相应浓度确定最低检测限(LOD);以各化合物的 S/N=10时的相应浓度确定最低定量限(LOQ)。结果见表 1。

2.5 仪器精密度试验

精密量取"2.2.1"项下混合对照品溶液,重复进样 6次,测得 6种防腐剂平均迁移时间、峰面积的 RSD 均<1.7%,1.8%,表明仪器的精密度良好。

Tab. 1 Standard curve, LOD and LOQ of six preservatives reference substance

No.	成分	回归方程	r	线性范围/μg·mL-1	$LOD/\mu g\!\cdot\! mL^{-1}$	$LOQ/\mu g \cdot mL^{-1}$
1	苯甲酸	y=3.725 2x+0.243 5	0.999 9	15.52~310.49	0.100	0.33
2	山梨酸	y=0.645 9x-1.761 7	0.9997	16.365~327.30	0.160	0.53
3	羟苯甲酯	<i>y</i> =25.145 5 <i>x</i> -4.817 8	0.999 4	2.66~53.10	0.066	0.22
4	羟苯乙酯	y=2.778 0x-4.736 2	0.999 6	2.37~47.31	0.070	0.23
5	羟苯丙酯	<i>y</i> =3.207 4 <i>x</i> -3.392 0	0.999 6	2.62~52.49	0.072	0.24
6	羟苯丁酯	<i>y</i> =3.476 8 <i>x</i> -4.251 9	0.999 3	2.56~51.15	0.074	0.25

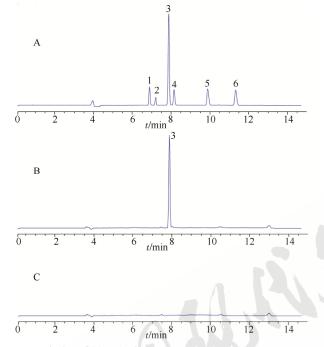


图1 对照品及样品色谱图

A-混合对照品;B-供试品溶液;C-阴性样品;1-对羟基苯甲酸甲酯; 2-山梨酸;3-苯甲酸;4-对羟基苯甲酸乙酯;5-对羟基苯甲酸丙酯; 6-对羟基苯甲酸丁酯。

Fig. 1 HPCE chromatograms of reference substances and samples

A-mixed reference substances; B-sample solution; C-negative sample; 1-methylparaben; 2-sorbic acid; 3-benzoic acid; 4-ethylparaben; 5-propylparaben; 6-butyl-p-hydroxybenzoate.

2.6 重复性试验

精密量取样品(厂家: DLS; 批号: 20180913)6份,各置 10 mL 量瓶中,分别精密加入"2.2.2"项下的供试品溶液 2.5 mL 再用运行缓冲液稀释至刻度,摇匀,滤过,即得重复性试验溶液。按"2.1"项下的条件测定,结果 6 份重复性试验溶液中苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯的迁移时间 RSD 分别为 0.6%, 0.7%, 0.9%, 0.8%, 0.6%, 0.8%, 峰面积 RSD 分别为 0.8%, 1.0%, 1.1%, 0.7%, 1.2%, 0.8%(n=6)。

2.7 稳定性试验

取"2.6"项下的重复性试验溶液 1 份,分别在 0,2,4,8,16,24 h进样,测得苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯的迁移时间 RSD 分别为 0.5%,0.6%,0.8%,0.8%,0.9%,0.8%,峰面积的 RSD 分别为 1.1%,1.2%,0.9%,1.0%,1.0%,1.2%,表明样品溶液在 24 h 内稳定性好。

2.8 加样回收率试验

精密量取 0.25 mL 的供试品(厂家: DLS; 批号: 20180913)共 9 份,各置 10 mL 量瓶中,分别精密加入"2.2.1"项下的混合对照品储备溶液 2.0,2.5,3.0 mL,每个水平浓度 3 份,再用运行缓冲液稀释至刻度,摇匀,滤过,即得低、中、高浓度(80%,100%,120%)的回收率溶液。按"2.1"项下的条件测定,计算回收率。结果见表 2。

2.9 样品分析

在选定的电泳优化条件下,将 5 个厂家的 10 个批号的样品按"2.2.2"项下方法制备供试品溶液,注入高效毛细管电泳仪进行测定。根据相应线性关系计算样品中各防腐剂成分的含量。10 批次的样品均能检出苯甲酸,折算成百分含量,含量均<0.3%,其余 5 个成分均未检出。结果见表 3。

3 讨论

3.1 电泳条件的优化

参考相关文献^[5-9],对电泳条件进行优化。缓冲液的选择:实验考察了硼砂、硼砂-硼酸、硼砂-SDS、硼砂-硼酸-SDS 的缓冲液,发现只有选用硼砂-硼酸-SDS 时,6 种防腐剂的色谱峰才能达到基线分离。

缓冲液 pH 选择: pH 值改变影响组分电离程度,影响其与毛细管壁表面作用,影响组分的迁移速度,最终影响分离度^[10],实验考查了硼砂与

表 2 6 种防腐剂的加样回收率试验(n=9)

Tab. 2 Result of recovery rate of six preservatives in sample(n=9)

成分	浓度	取样量/mL	样品含量/μg	加入量/μg	测得量/μg	加样回收率/%	平均加样回收率/%	RSD/
	低	0.25	287.67	620.98	897.96	98.82	99.0	1.0
		0.25	287.67	620.98	890.57	98.01		
		0.25	287.67	620.98	909.21	100.06		
	中	0.25	287.67	776.22	1 075.25	101.07	100.2	0.8
苯甲酸		0.25	287.67	776.22	1 064.21	100.03		
		0.25	287.67	776.22	1 059.11	99.55		
	高	0.25	287.67	931.47	1 240.24	101.73	101.3	0.7
		0.25	287.67	931.47	1 225.36	100.51		
		0.25	287.67	931.47	1 238.58	101.59		
	低	0.25	0	654.60	640.54	97.85	97.2	0.6
		0.25	0	654.60	634.64	96.95		
		0.25	0	654.60	633.79	96.82		
	中	0.25	0	818.25	830.78	101.53	100.9	0.8
山梨酸		0.25	0	818.25	818.13	99.99		
		0.25	0	818.25	826.77	101.04		
	高	0.25	0	981.90	985.75	100.39	100.0	0.5
	li-d	0.25	0	981.90	984.04	100.22	100.0	0.0
		0.25	0	981.90	977.18	99.52		
	低	0.25	0	106.20	108.51	102.18	100.7	2.3
	IKV	0.25	0	106.20	104.14	98.06	100.7	2.3
		0.25	0	106.20	108.29	101.97		
	中	0.25	0	132.75	131.78	99.27	100.4	1.7
经苯甲酯	Т	0.25	0	132.75	131.76	99.53	100.4	1./
全平 中阳		0.25		132.75	135.77			
			0			102.27	00.5	0.7
	高	0.25	0	159.30	155.75	97.77	98.5	0.7
		0.25	0	159.30	158.04	99.21		
	1-4	0.25	0	159.30	157.18	98.67	404.5	
	低	0.25	0	94.61	95.32	100.75	101.5	1.0
		0.25	0	94.61	97.11	102.64		
		0.25	0	94.61	95.66	101.11		
	中	0.25	0	118.26	115.25	97.45	98.1	0.6
经苯乙酯		0.25	0	118.26	115.98	98.07		
		0.25	0	118.26	116.74	98.71		
	高	0.25	0	141.92	144.56	101.86	101.3	0.9
		0.25	0	141.92	144.55	101.86		
		0.25	0	141.92	142.21	100.21		
	低	0.25	0	104.98	105.55	100.54	102.3	1.5
		0.25	0	104.98	108.56	103.41		
		0.25	0	104.98	107.99	102.87		
	中	0.25	0	131.22	130.35	99.33	100.6	1.7
经苯丙酯		0.25	0	131.22	131.22	100.00		
		0.25	0	131.22	134.58	102.56		
	高	0.25	0	157.47	160.25	101.77	101.2	0.6
		0.25	0	157.47	159.34	101.19		
		0.25	0	157.47	158.25	100.50		
	低	0.25	0	102.30	101.24	98.96	98.8	0.5
		0.25	0	102.30	101.51	99.23		
		0.25	0	102.30	100.59	98.33		
	中	0.25	0	127.88	125.62	98.24	99.5	1.2
经苯丁酯	'	0.25	0	127.88	128.59	100.56	,,	1.2
エイナリ田		0.25	0	127.88	127.41	99.64		
	高	0.25	0	153.45	157.66	102.74	102.7	0.6
	旧	0.25	0	153.45	157.00	103.30	102./	0.0
		0.23	U	1.23.4.3	138.31	103.30		

硼酸以不同浓度配比得到 pH 7.4~9.0 的缓冲液,发现随着 pH 的增大,各组分的分离度增加而迁移时间延长,峰高亦增加,当 pH 为 8.7 时,6 种防腐剂分离效果最好,且理论板数最高,故选择 $15 \, \text{mmol·L}^{-1}$ 硼砂-60 $\, \text{mmol·L}^{-1}$ 硼酸为缓冲液,pH 为 8.7。

缓冲液浓度的选择:实验考察了 10~50 mmol·L⁻¹的 SDS 缓冲液浓度对测定结果的影响,结果发现,迁移时间和分离度随着 SDS 浓度的升高而减小,但分离效果越好。但是 SDS 在毛细管电泳中作为分离缓冲液,浓度极限为 70 mmol·L⁻¹。经反复实验确定 SDS 浓度为 50 mmol·L⁻¹。

表3 麻杏止咳糖浆样品测定结果

Tab. 3 Analysis result of Maxing Zhike syrup samples

1	r –
$ug \cdot m$	

							μg IIIL		
序	厂家	批号	苯甲酸	山梨酸	羟苯甲	羟苯乙	羟苯丙	羟苯丁	
号		114. 分	含量	含量	酯含量	酯含量	酯含量	酯含量	
1	DLS	20180913	24.46	0	0	0	0	0	
2	DLS	20180912	24.84	0	0	0	0	0	
3	TN	180927	28.22	0	0	0	0	0	
4	TN	180715	31.84	0	0	0	0	0	
5	CF	180602	32.14	0	0	0	0	0	
6	CF	180602	25.88	0	0	0	0	0	
7	GXW	180515	34.68	0	0	0	0	0	
8	GXW	180605	26.36	0	0	0	0	0	
9	ZZ	180805	26.90	0	0	0	0	0	
10	ZZ	180202	38.12	0	0	0	0	0	

运行电压选择:实验考察了分离电压在 10~30 kV 的条件下对各组分迁移时间的影响,结 果表明,分离电压增高,组分迁移时间缩短,分 离效果较差,当分离电压为 15 kV 时,样品各组 分分离效果较好,故选择分离电压为 15 kV。

检测波长的选择:将 6 种防腐剂的对照品溶液在 190~400 nm 进行全波长扫描发现,羟基苯酯类的 DAD 图基本相似,都在 195 nm 和 255 nm 波长处有最大吸收,且 195 nm 处的吸收值明显>255 nm;苯甲酸在 196 nm 和 258 nm 处有最大吸收,且 196 nm 处的吸收值明显>255 nm;山梨酸的最大吸收波长在 250 nm 处,在 195 nm 处吸收值也比较大。因毛细管电泳不受溶剂末端吸收的影响,可以选择低波长进行分析测定,所以综合考虑,最终选择 195 nm 作为测定波长。

3.2 实验结果分析

测定结果表明,不同来源、不同批次的麻杏 止咳糖浆中,6种防腐剂的含量各不同。5个生产 企业的样品中,结果10个批次的样品均检出苯甲 酸,且5批次的样品苯甲酸含量均符合药典规定 的限度要求(0.3%)。10个批次的样品中均未检出 山梨酸及羟基苯酯类防腐剂。10批样品中,苯甲 酸的含量各有不同,即使是同一个生产厂家的样 品,苯甲酸的含量也有所差异。由此可见,生产 企业对于防腐剂的含量没有引起足够的重视,再 加上并没有法定标准对防腐剂的含量进行测定,导致生产企业并不能真正了解自己产品的质量情况。

3.3 结论

本实验建立胶束电动毛细管电泳法同时测定麻杏止咳糖浆中苯甲酸、山梨酸、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、对羟基苯甲酸丁酯等 6 种防腐剂的含量,并考察了市售的 5 个厂家 10 个批次麻杏止咳糖浆样品。本方法相对简单、准确,重现性较好,可用于麻杏止咳糖浆内在质量的评价和控制。

REFERENCES

- [1] LUO P H, ZHU Q Q. Determination of amygdalin in Maxing cough syrup by HPLC [J]. Technol Develop Chem Indust(化工技术与开发), 2014, 43(2): 42-43.
- [2] SHEN Y Q, YANG L Y, SHU L D, et al. GC-MS determination of 7 preservatives in granulated drug for common cold [J]. Physical Test Chem Anal(Part B: Chem Anal)(理化检验: 化学分册), 2013, 49(8): 937-942.
- [3] XIE Z H, LI X G, XU T S. Research progress on determination methods of benzoic acid or sodium benzoate [J]. Cereal Oil(粮食与油脂), 2015, 28(3): 6-10.
- [4] LIZD, ZHANGYX, GUOYP, et al. Adverse drug reactions induced by parabens used as preservatives [J]. Chin J Pharmacov(中国药物警戒), 2012, 19(5): 303-305.
- [5] CHEN L Q, YANG K, SU A M, et al. Detection of preservatives in beverages through capillary electrophoresis [J]. J Jishou Univ(Nat Sci Edit)(吉首大学学报 自然科学版), 2017, 38(6): 67-77.
- [6] QIU H. CHEN A J, YE U F. Determination of sulfamethoxazole and trimethoprim in compound sulfamethoxazole tablets by HPCE [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2003, 20(1): 60-61.
- [7] GUO P, LIANG Y, WANG J, et al. Study on the fingerprint of aconitum carmichaelii based on FASS-HPCE technology [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2018, 35(4): 537-541.
- [8] ZHANG L C, ZENG K, GAO G, et al. Simultaneous determination of seven preservatives in drink by high-performance capillary electrophoresis [J]. Chin J Anal Lab(分析试验室), 2015, 34(1): 77-80.
- [9] HAN K, ZHAI X L. Determination of hydroquinone, phenol and preservatives in cosmetics by capillary electrophoresis [J]. Chin J Anal Lab(分析试验室), 2011, 30(11): 107-109.
- [10] XUE H B, ZHANG H, LIANG L L, et al. Simultaneous determination of 5 sweeteners in food by HPCE [J]. J Food Sci Biotechnol(食品与生物技术学报), 2014, 33(3): 315-320.

收稿日期: 2019-03-02 (本文责编: 李艳芳)