

文章编号:2095—0411(2015)02-0039-06

纳米二氧化硅的制备及在生物医学领域的应用^{*}

姜兴茂,李亚情,张 涛

(常州大学 纳米结构材料实验室,江苏 常州 213164)

摘要:综述了近几年来纳米二氧化硅的一些主要制备方法,例如:Stöber 法、模板法、微乳液法、气溶胶法。并且简述了纳米二氧化硅在抗菌剂、药物缓释等生物医学领域中的应用,以及纳米二氧化硅微球的浓度、粒径大小、表面性质等方面对纳米二氧化硅的生物安全性的影响。介绍了无定型纳米二氧化硅的毒性与其结构的关系,同时指出了单分散纳米石英颗粒的制备还存在许多亟待解决的难点。

关键词:纳米二氧化硅微球;制备;生物医学;生物安全性;毒性

中图分类号: O 647.33

文献标识码: A

doi:10.3969/j.issn.2095—0411.2015.02.009

Preparation of Nano-Silica and Its Applications in Biomedicine

JIANG Xing-mao, LI Ya-qing, ZHANG Tao

(Laboratory of Nanostructured Materials, Changzhou University, Changzhou 213164, China)

Abstract: The preparation methods of nano-silica have been reviewed such as Stöber method, template process, micro-emulsion method, sol-gel process. This paper has summarized the applications of nano-silica in biology and medicine, including antimicrobial, drug release, and the impact of concentration, particle size and surface properties, etc. on the biosafety of amorphous nano-silica. The relationship between toxicity of the amorphous nano-silica and their structure has also been discussed. Meanwhile, there are many difficulties in the preparation of monodisperse nano quartz to be solved.

Key words: silica nanoparticles; synthesis; biomedicine; biosafety; toxicity

随着纳米科学技术的快速发展,人们已经合成出来许多新颖的纳米材料。但是每一种纳米材料都有自己的局限性,单一的二氧化硅纳米材料也不例外。当研究人员对无定型的二氧化硅纳米材料改性后,其应用范围就得到了极大的扩展,例如催化剂载体、生物探测、药物缓释、癌症治疗等^[1-5]。

1 纳米二氧化硅微球的制备

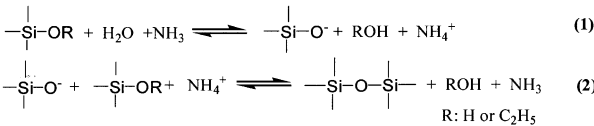
1.1 Stöber 法

Stöber 法是 Stöber 等^[6]在 1968 年提出的在醇溶液中制备单分散的 SiO₂ 微球的方法,实现对纳米颗粒包裹的溶胶-凝胶法纳米二氧化硅微球的具体生长过程,可用式(1)和式(2)简单描述。

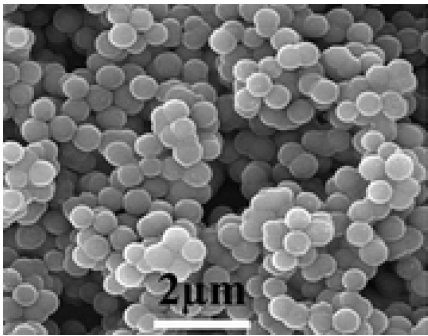
^{*} 收稿日期:2014-09-10。

基金项目:国家自然科学基金(21373034,21201140,CM20133005)。

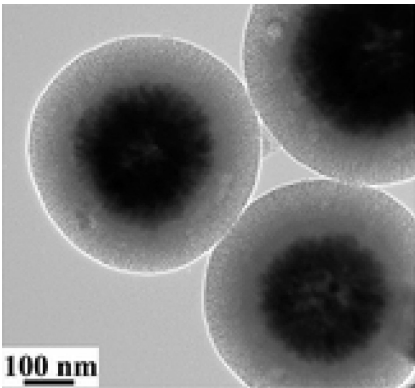
作者简介:姜兴茂(1965—),男,江苏东台人,博士,教授,主要从事纳米材料研究。



正硅酸乙酯在氨水催化下,乙氧基首先被羟基亲核取代,生成大量的硅酸分子。硅酸分子间脱水或脱醇生成 Si-O-Si 缩合物,在其浓度达到过饱和后,突然聚集形成初级二氧化硅粒子,初级二氧化硅粒子的尺寸一般认为是 5~10nm,其再进一步生长成为较为稳定的粒子后,可溶性的硅酸分子或缩合物在其表面不断地反应控制生长,最终长成二氧化硅纳米粒子^[7-8]。Deng 等^[9]采用 Stöber 法合成了一种核壳结构的介孔二氧化硅微球,如图 1 所示。该微球粒径均一,为 500nm,具有超顺磁性、高磁化强度(53.3emu·g⁻¹)、均一可控孔径(2.3 nm)、高比表面积(365m²·g⁻¹)、大的孔容(0.29 cm³·g⁻¹)等特性。



(a)SEM 图片



(b)TEM 图片

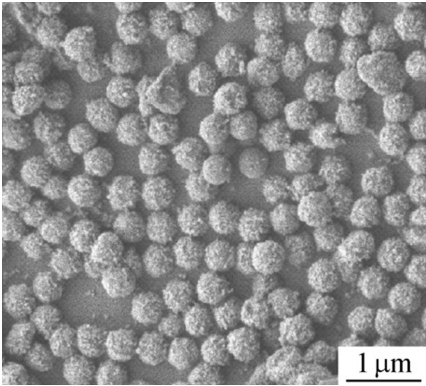
图 1 Fe₃O₄@nSiO₂微球的 SEM 和 TEM 图片

Fig.1 SEM and TEM images of Fe₃O₄@nSiO₂ microspheres

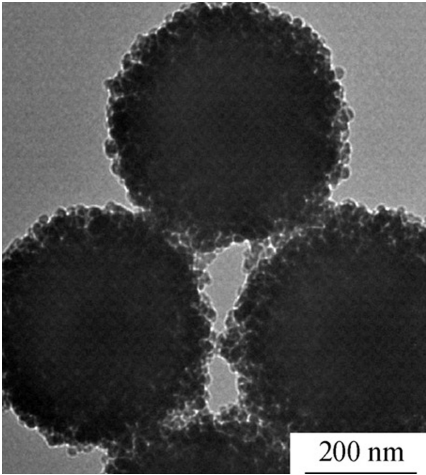
1.2 模板法

模板法主要是以表面活性剂为模板,在其上交替吸附相反电荷的聚电解质和不同粒径的 SiO₂ 粒子以生成纳米二氧化硅微球,再将所得产物在高温

下煅烧,得到具有多孔结构的纳米二氧化硅微球。邓伟等^[10]首先制得表面含羧基、粒径为 360nm 的单分散聚苯乙烯(PSt)乳胶粒,并以此为模板,采用传统的模板法,纳米颗粒层层自组装法(LBL)制备出了不同壳层厚度的 PSt/SiO₂核壳复合微球,如图 2 所示,然后经 500℃煅烧 4h,得到 SiO₂中空微球。



(a) SEM 图



(b) TEM 图

图 2 LBL 法制备的核壳结构 PSt/SiO₂ 复合微球的 SEM 图和 TEM 图^[10]

Fig.2 SEM and TEM images of PSt/SiO₂ core-shell composite microspheres prepared with LBL method^[10]

1.3 微乳液法

微乳液一般是由表面活性剂、助表面活性剂(一般为醇)、油(通常为碳氢化合物)、水(电介质溶液)等组成的热力学稳定体系^[11]。Dong 等人^[12]同样利用反向微乳液结合模板法合成了微球,其形成原理如图 3 所示。

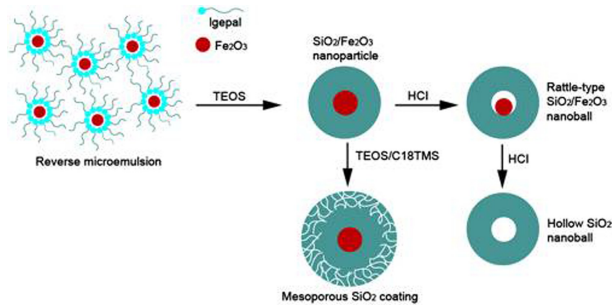


图 3 反向微乳法制备 $\text{SiO}_2/\text{Fe}_2\text{O}_3$ 纳米粒子的图解^[12]
Fig.3 Schematic of the synthesis of $\text{SiO}_2/\text{Fe}_2\text{O}_3$ nanoparticles by reverse microemulsion^[12]

1.4 气溶胶法

气溶胶法的原理是首先制备反应物的前驱体溶液,经过气溶胶雾化器,获得多分散或者单分散的液滴,再对其进行热处理后得到所需要纳米微粒^[13],制备过程如图 4 所示。

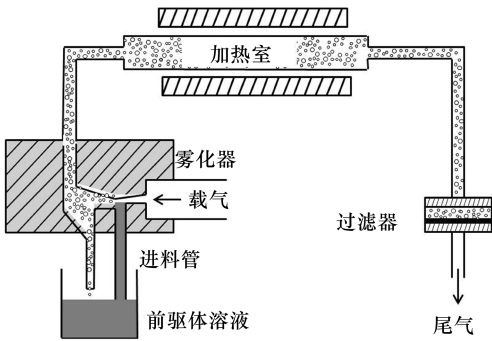


图 4 纳米颗粒气溶胶法制备过程

Jiang 等^[14]运用气溶胶法,制备出了介孔纳米二氧化硅微粒。在气溶胶辅助自组装工艺中,可溶性的二氧化硅溶于乙醇和水溶液中,加上表面活性剂(以及其他特定的组分)形成气溶胶,气溶胶的蒸发形成高度有序的六方型,立方型或者片状(水泡)中间相颗粒。整个工艺从制备均相前导溶液开始,溶液组成为正硅酸乙酯、乙醇、盐酸、十六烷基三甲基溴化铵、氯化钠。气溶胶液滴由喷雾器以氮气为载气产生。气溶胶液滴(最初平均直径小于 $10\mu\text{m}$)被干燥,凝固在炉管表面(保持温度在 400°C),然后在氩气的保护下煅烧 5h(加热速率为 $1^\circ\text{C}/\text{min}$)以脱除十六烷基三甲基溴化铵。其制备的纳米颗粒扫描电镜如图 5 所示。

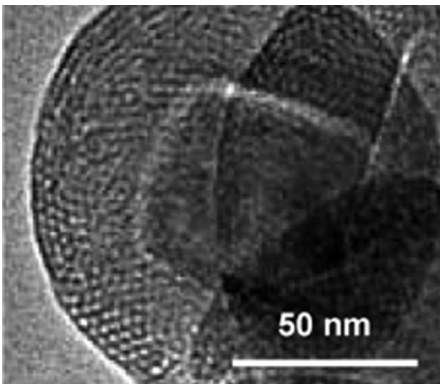


图 5 立方单晶 NaCl /六方有序介孔二氧化硅
Fig.5 TEM image of cubic single-crystal NaCl /hexagonally ordered mesoporous silica

2 纳米二氧化硅微球的生物医学应用

基于介孔二氧化硅(MSNs)独特的结构性质和较高的生物相容性,可用于药物可控释放体系、基因载体、生物传感系统、细胞内标记以及和其它生物分子如蛋白质的可控缓释载体^[15]。介孔二氧化硅纳米粒子具有在 $2\sim 50\text{nm}$ 范围内可连续调节的均一介孔孔径、规则的孔道、稳定的骨架结构、易于修饰的内外表面等特点非常适合作为药物分子的载体^[16]。

2.1 在抗菌剂方面的应用

姜兴茂课题组^[17]制备出球形纳米银-二氧化硅复合颗粒,可以用作广泛、广谱抗菌材料,主要应用于医疗,卫生,清洁剂等产品中,如图 6 所示。该材料制备原理是通过气溶胶的方法,将纳米银均匀分散到纳米 SiO_2 中,利用纳米 SiO_2 较大的比表面积、表面多介孔结构等能力进行杀菌清洁。

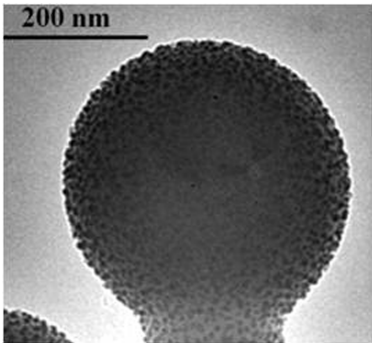


图 6 纳米银-二氧化硅复合颗粒
Fig.6 Nano silver-silica composite particles

2.2 在药物载体方面的应用

Liu 等^[18]将脂质体把负载了药物的介孔二氧

化硅包裹,使其在药物传送过程形成“原始细胞”构造。此构造,通过负载了介孔二氧化硅的带电荷脂质体与带异性电荷的自由脂质体进行静电脂质交换,减少了少分子层缺陷和控制表面电荷从而使得更多的运载的药物到达释放地点。其原理示意图如图 7 所示。

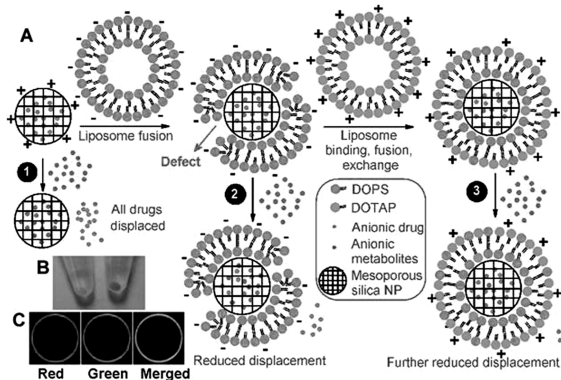


图 7 “原始细胞”构造在药物传送过程中的原理图

Fig.7 The mechanism of “Protocell” constructs in drug delivery

Victor Lin 报道了以 MSNs 为药物可控释放体系的研究^[19],他们采用巯基乙酸修饰的 CdS 纳米粒子连接于孔道口,作为孔道的“开关”。CdS 上的巯基基团与孔表面的 2-丙基二硫胺乙胺共价化合形成氨基骨架,能够将药物分子和神经传递素封存于孔道内。当加入还原试剂二硫化物,连接 CdS 和孔道之间的键断开,CdS 纳米球脱离,“开关”打开,药物释放。这是一个刺激-感应的可控释放体系^[20],可对目标区域进行针对性治疗。

2.3 在其他生物领域的应用

因纳米二氧化硅的强吸附性、亲水性、生物相容性以及表面多羟基等特点,将其作为载体,通过改性的方法,可以制备出性能优良的生物传感器以及生物标记、检测材料^[21-24]。

Landry 等人研究了双螺旋线性 DNA 在介孔材料上的吸附,实验结果对基因转染有着重要的意义^[25]。相关的研究还有 Lehr 研究组报道的二氧化硅纳米材料(无孔道)对 pDNA 的吸附^[26],以及 Corma 研究组报道的 FDU-12 型、氨基化、大孔径(20nm)的 MSNs 对 pDNA 的吸附^[27],他们的实验结果均显示二氧化硅纳米材料对 pDNA 具有高吸附和完全保护的性质。

3 纳米二氧化硅微球的生物安全性

有文献^[28-33]报道,纳米颗粒对细胞的毒性主要

与其大小有关。粒径越小,比表面积越大,毒性越大;相反,粒径越大,比表面积越小,毒性越小。纳米材料的形貌也会对其毒性产生很大影响。2010 年, Huang 等^[34]发现介孔二氧化硅对人黑素瘤细胞 A375 的毒性顺序依次为圆形<长杆<短杆,细胞凋亡的比例随着质量浓度的增加而增加,且圆形<短杆<长杆。

3.1 浓 度

介孔二氧化硅纳米粒子的浓度变化诱导细胞凋亡的途径可分为死亡受体(death receptor)途径和线粒体途径^[35]。He 等^[36]报道,当介孔二氧化硅纳米粒子浓度低于 $25\text{F}\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,对非洲绿猴肾细胞(COS-7)和乳腺癌细胞(MDA-MB-468)的生理效应无明显影响,两种细胞均生长良好;在浓度更高时,则表现出一定的细胞毒性。由此可知,细胞对低剂量的介孔二氧化硅纳米粒子耐受性较好。

3.2 粒 径

介孔二氧化硅纳米粒子的粒径比人体细胞小得多,介孔二氧化硅纳米粒子因细胞质膜的变形运动而被细胞摄入,且粒径越小,越易发生内吞行为。研究显示,当粒径低于 500nm 时,介孔二氧化硅纳米粒子就可进入细胞。Napieriska 等^[37]采用 EA-HY926 细胞株为模型,以半数毒性浓度(TC_{50})为考察指标,同等剂量下,60nm 粒径的二氧化硅纳米粒组所引起细胞损伤比 104nm 和 335nm 粒径组要显著(TC_{50} 分别为 254 、 $1\,095$ 、 $1\,087\mu\text{g}/\text{cm}^2$)。此外,介孔二氧化硅纳米粒子粒径小,也可导致表面原子表现出高活性,通过与细胞表面 CD86 分子共价结合,造成膜结构被破坏,导致细胞损伤。

3.3 表面性质

介孔二氧化硅纳米粒子具有内外两个表面,因含有大量羟基和不饱和键而具有较强的表面活性,易于化学修饰(如 PEG 化、氨基化等)。MSNs 被修饰剂包裹后,颗粒表面特性如不饱和键数目发生改变,或由于修饰剂的掩蔽效应,使纳米粒毒性降低,从而提高了其生物相容性。近年来,人们开始关注二氧化硅纳米材料的血液相容性^[38-41]。2009 年 Slowing 等^[39]发现与无定型二氧化硅相比,介孔二氧化硅纳米颗粒具有良好的血液相容性。2010 年, Lin 等^[40]研究了不同大小、介孔和非介孔纳米硅球的血液相容性,发现纳米硅球的血液相容性呈大小、

浓度依赖性;介孔硅球比非介孔硅球血液相容性好,原因可能是介孔硅球表面的硅羟基要少。

表面修饰化是降低介孔二氧化硅纳米粒子生物毒性最常用的方法。He 等^[10]在研究单核巨噬细胞(THP-1)对介孔二氧化硅纳米粒子吞噬效应时观察到,与未经修饰的介孔二氧化硅纳米粒子(MSNs)相比,PEG 10000-MSN_s能有效躲避 THP-1 细胞的吞噬行为(吞噬率分别为 0.1% 和 8.6%),且 PEG 10000-MSN_s 毒性更低(人红细胞溶血率分别为 0.9% 和 14.2%)。

总之,在一定的浓度范围内,介孔二氧化硅纳米粒子良好的安全性被广泛认可,但由于介孔二氧化硅纳米粒子的制备方法不同,其形貌、尺寸、电性、修饰基团等存在很大差异,因此对其急性毒性、长期毒性、细胞毒性、血液相容性、生物降解性以及体内分布、代谢和排泄都有明显的影响。

4 纳米二氧化硅的毒性研究

Zhang^[42]等人研究了无定型二氧化硅的毒性与其结构的关系,发现并非所有的无定型二氧化硅均为无毒性的。采用 Stöber 法制备的胶体氧化硅基本上无毒,而采用高温分解法制备的气相二氧化硅存在一定的毒性。气相二氧化硅的毒性与其聚集态、羟基浓度、Si-O-Si 形成的封闭环与直链的比例、以及潜在的羟基自由基相关。并且,对于气相二氧化硅,其羟基浓度和潜在的活性氧的变化,可以导致红细胞产生溶血现象。无定型二氧化硅表面硅醇基团存在的形式结构简图如图 8 所示。

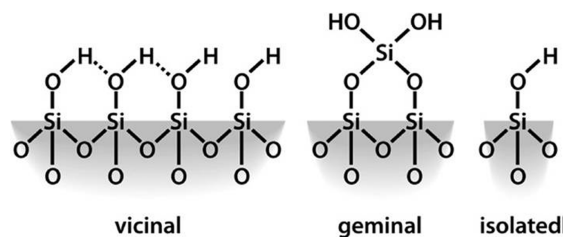


图 8 无定型二氧化硅表面硅醇基团存在的形式

Fig.8 Types of silanol groups that can exist on the amorphous silica surface

众所周知,石英粉尘在矽肺病的发生发展中起着十分重要的作用。而石英粉尘对巨噬细胞膜的损伤,认为是巨噬细胞受影响的主要原因之一,也是石英粉尘与生物体相互作用的起点问题^[43]。许多专家都对石英的生物毒性做了一系列的研究。但是,受限于单分散纳米石英的制备,其生物毒性的研究也处于初始阶段。2011 年, Jiang^[44] 等人通过

Stöber 法制备的无定型 SiO₂、NaOH 和 NaCl 的混合溶液,在水热条件下可以制备出单分散的纳米石英,为进一步研究纳米石英的生物毒性提供了可能性。

5 结论及展望

综上所述,目前无定型纳米二氧化硅改性颗粒的实验室制备已经日渐成熟,其优异的性能也逐步被更多的人熟知和重视,并且在多个学科领域已获得巨大的成就。但是,单分散纳米石英颗粒的制备还存在许多亟待解决的难点,仍需科研工作者继续努力。

参考文献:

- [1]方永勤,张爱华,荆鑫.单分散疏水 SiO₂ 改性苯丙乳液的制备及其性能[J].常州大学学报(自然科学版),2014,26(10):6—10.
- [2]薄莹莹,李秋潼,许兴友,等.稻壳二氧化硅负载铁催化剂对苯酚双氧水氧化反应的催化活性[J].常州大学学报(自然科学版),2012,24(3):21—25.
- [3]Li Z, Barnes J C, Bosoy A, et al. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(7): 2590-2605.
- [4]Vivero-Escoto J L, Huxford-Phillips R C, Lin W. Silica-based nanoprobes for biomedical imaging and theranostic applications[J]. Chem Soc Rev, 2012, 41(7): 2673-2685.
- [5]Mondloch J E, Bayram E, Finke R G. A review of the kinetics and mechanisms of formation of supported-nanoparticle heterogeneous catalysts[J]. J Mol Catal A: Chem, 2012, 355: 1-38.
- [6]Stöber W, Fink A, Bohn E. Controlled growth of monodisperse silica spheres in the micron size range[J]. J Colloid Interface Sci, 1968, 26(1): 62-69.
- [7]Van Blaaderen A, Van Geest J, Vrij A. Monodisperse colloidal silica spheres from tetraalkoxysilanes: particle formation and growth mechanism[J]. J Colloid Interface Sci, 1992, 154(2): 481-501.
- [8]Green D L, Lin J S, Lam Y F, et al. Size, volume fraction, and nucleation of Stober silica nanoparticles[J]. J Colloid Interface Sci, 2003, 266(2): 346-358.
- [9]Deng Y, Qi D, Deng C, et al. Superparamagnetic high-magnetization microspheres with an Fe₃O₄@ SiO₂ core and perpendicularly aligned mesoporous SiO₂ shell for removal of microcystins[J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(1): 28-29.
- [10]邓伟,陈国,贾连昆,等.制备方法对模板法制备 SiO₂ 中空微球形貌的影响[J].化学学报,2010,68(19):2000-2006.
- [11]付庆涛,何婷婷,于濂清,等.磁性核壳介孔氧化硅微球的制备与应用[J].化学进展,2010,22(6):1116-1124.
- [12]Yi D K, Lee S S, Papaefthymiou G C, et al. Nanoparticle architectures templated by SiO₂/Fe₂O₃ nanocomposites[J]. Chem Mater, 2006, 18(3): 614-619.
- [13]Lu Y, Fan H, Stump A, et al. Aerosol-assisted self-assembly of mesostructured spherical nanoparticles[J]. Nature, 1999, 398(6724): 223-226.

- [14] Jiang X, Brinker C J. Aerosol-assisted self-assembly of single-crystal core/nanoporous shell particles as model controlled release capsules[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(14): 4512-4513.
- [15] 杨红. 介孔二氧化硅纳米材料的制备及在生物医学方面的功能化研究[D]. 长春: 吉林大学, 2012.
- [16] 袁丽, 王蓓娣, 唐倩倩, 等. 介孔二氧化硅纳米粒子应用于可控药物传输系统的若干新进展[J]. *有机化学*, 2010, 30(5): 640-647.
- [17] 姜兴茂. 一种喷雾干燥生产纳米银复合抗菌剂的方法: 中国, CN102783498A[P]. 2012-11-21.
- [18] Liu J, Jiang X, Ashley C, et al. Electrostatically mediated liposome fusion and lipid exchange with a nanoparticle-supported bilayer for control of surface charge, drug containment, and delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(22): 7567-7569.
- [19] Lai C Y, Trewyn B G, Jęftinija D M, et al. A mesoporous silica nanosphere-based carrier system with chemically removable CdS nanoparticle caps for stimuli-responsive controlled release of neurotransmitters and drug molecules[J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(15): 4451-4459.
- [20] Torney F, Trewyn B G, Lin V S Y, et al. Mesoporous silica nanoparticles deliver DNA and chemicals into plants[J]. *Nat Nanotech*, 2007, 2(5): 295-300.
- [21] Schena M, Sharon D, Davis R W, et al. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray[J]. *Science*, 1995, 270(5235): 467-470.
- [22] Dickinson T A, Michael K L, Kauer J S, et al. Convergent, self-encoded bead sensor arrays in the design of an artificial nose[J]. *Anal Chem*, 1999, 71(11): 2192-2198.
- [23] Clark H A, Kopelman R, Tjalkens R, et al. Optical nanosensors for chemical analysis inside single living cells; fabrication, characterization, and methods for intracellular delivery of PEBBLE sensors[J]. *Anal Chem*, 1999, 71(21): 4837-4843.
- [24] Woolley A T, Mathies R A. Ultra-high-speed DNA fragment separations using microfabricated capillary array electrophoresis chips[J]. *Proc Nat Acad Sci USA*, 1994, 91(24): 11348-11352.
- [25] Solberg S M, Landry C C. Adsorption of DNA into mesoporous silica[J]. *J Phys Chem B*, 2006, 110(31): 15261-15268.
- [26] Kneuer C, Sameti M, Haltner E G, et al. Silica nanoparticles modified with aminosilanes as carriers for plasmid DNA[J]. *Int J Pharm*, 2000, 196(2): 257-261.
- [27] Suzuki K, Ikari K, Imai H. Synthesis of silica nanoparticles having a well-ordered mesostructure using a double surfactant system[J]. *J Am Chem Soc*, 2004, 126(2): 462-463.
- [28] Yang H, Wu Q, Tang M, et al. In vitro study of silica nanoparticle-induced cytotoxicity based on real-time cell electronic sensing system[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2010, 10(1): 561-568.
- [29] Nishimori H, Kondoh M, Isoda K, et al. Silica nanoparticles as hepatotoxicants[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2009, 72(3): 496-501.
- [30] Vallhov H, Gabrielsson S, Strømme M, et al. Mesoporous silica particles induce size dependent effects on human dendritic cells[J]. *Nano Lett*, 2007, 7(12): 3576-3582.
- [31] Napierska D, Thomassen L C J, Rabolli V, et al. Size-dependent cytotoxicity of monodisperse silica nanoparticles in human endothelial cells[J]. *Small*, 2009, 5(7): 846-853.
- [32] Kyung O Y, Grabinski C M, Schrand A M, et al. Toxicity of amorphous silica nanoparticles in mouse keratinocytes[J]. *J Nanopart Res*, 2009, 11(1): 15-24.
- [33] Hudson S P, Padera R F, Langer R, et al. The biocompatibility of mesoporous silicates[J]. *Biomaterials*, 2008, 29(30): 4045-4055.
- [34] Huang X, Teng X, Chen D, et al. The effect of the shape of mesoporous silica nanoparticles on cellular uptake and cell function[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(3): 438-448.
- [35] 陆逊. 纳米二氧化硅抗肝癌细胞活性及其机理研究[D]. 上海: 华东理工大学, 2011.
- [36] He Q, Zhang Z, Gao Y, et al. Intracellular localization and cytotoxicity of spherical mesoporous silica nano and microparticles[J]. *Small*, 2009, 5(23): 2722-2729.
- [37] Huang X, Li L, Liu T, et al. The shape effect of mesoporous silica nanoparticles on biodistribution, clearance and biocompatibility in vivo[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(7): 5390-5399.
- [38] Chen Y, Chen H, Guo L, et al. Hollow/rattle-type mesoporous nanostructures by a structural difference-based selective etching strategy[J]. *ACS Nano*, 2009, 4(1): 529-539.
- [39] Slowing I I, Wu C W, Vivero - Escoto J L, et al. Mesoporous silica nanoparticles for reducing hemolytic activity towards mammalian red blood cells[J]. *Small*, 2009, 5(1): 57-62.
- [40] Lin Y S, Haynes C L. Impacts of mesoporous silica nanoparticle size, pore ordering, and pore integrity on hemolytic activity[J]. *J Am Chem Soc*, 2010, 132(13): 4834-4842.
- [41] He Q, Shi J, Chen F, et al. An anticancer drug delivery system based on surfactant-templated mesoporous silica nanoparticles[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(12): 3335-3346.
- [42] Zhang H, Dunphy D R, Jiang X, et al. Processing pathway dependence of amorphous silica nanoparticle toxicity: colloidal vs pyrolytic[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(38): 15790-15804.
- [43] 张宝旭, 苏雅娴, 刘世杰. 石英粉尘对豚鼠肺泡巨噬细胞膜蛋白的影响[J]. *中华劳动卫生职业病杂志*, 1990, 8(6): 343-345.
- [44] Jiang X, Jiang Y B, Brinker C J. Hydrothermal synthesis of monodisperse single-crystalline α -quartz nanospheres[J]. *Chem Commun*, 2011, 47(26): 7524-7526.

(责任编辑:李艳)