

参考文献:

- [1] 崔福德. 药剂学[M]. 2版. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 549.
- [2] 戴 娟, 季巧遇. 中药挥发油类透皮吸收促进剂的研究进展[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 27(6): 121-124.
- [3] 赵 茜, 李伟泽, 程玉钊, 等. 几种挥发油对黄藤素透皮给药的促渗作用研究[J]. 应用化工, 2016, 45(1): 186-189.
- [4] 付文艳, 杨维旭, 翁高雅, 等. 高山红景天挥发油对盐酸小檗碱体外透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2013, 35(5): 1101-1104.
- [5] 张 寒, 张 彦, 孙艳平, 等. 几种中药挥发油对祛痘凝胶中连翘苷的促渗作用比较研究[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1979-1982.
- [6] 王红丽, 吴 铁, 吴志华, 等. 人参皂苷、丹参酮和川芎嗪抗小鼠皮肤衰老作用研究[J]. 第二军医大学学报, 2006, 27(5): 525-527.
- [7] 吴纪凯. 人参皂苷抗小鼠皮肤衰老的实验研究与分析[J]. 泰山医学院学报, 2015, 36(4): 424-425.
- [8] 王 震, 何含杰. 中药野葛的药理作用和临床应用研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(24): 52-54.
- [9] 吴叶鸣, 陈 军, 刘 培, 等. 羟丙基- β -环糊精包合对当归挥发油透皮吸收的影响[J]. 中成药, 2015, 37(12): 2636-2641.
- [10] 罗红梅, 马云淑, 黄金娥, 等. 丁香挥发油对磷酸川芎嗪贴剂的经皮促渗作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(11): 40-43.
- [11] 陆晓红, 刘建平, 赵 华, 等. 丹参酮脂质传递体的制备及体外经皮渗透研究[J]. 中成药, 2005, 27(9): 1000-1003.
- [12] 李 翔, 刘阪阳, 马建丽, 等. HPLC法测定丹藤颗粒中丹参酮II_A的含量[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(4): 314-315.
- [13] 马树人, 钟天耕, 于筛成, 等. 复合透皮吸收促进剂对丹参酮透皮作用研究[J]. 中成药, 2000, 22(11): 749-752.
- [14] 白志华, 方晓玲. 三七总皂苷中人参皂苷R_g, 体外透皮吸收的实验研究[J]. 中成药, 2006, 28(5): 639-641.
- [15] 汪琛媛, 刘翠荣, 陈永兰, 等. HPLC法测定骨刺宁片中人参皂苷R_g、人参皂苷Re含量[J]. 安徽医药, 2012, 16(7): 913-914.
- [16] 郭建民, 李素梅. 高效液相色谱法测定复方葛根透皮贴剂中葛根素的含量[J]. 黑龙江医药, 2011, 24(1): 1-2.
- [17] 张 京. 当归、丁香挥发油透皮特性及促透皮吸收作用研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2009.

Kalman 滤波-分光光度法评价栀子缓释片的体外释放

黎丹奇¹, 杜守颖^{1*}, 陆 洋^{1*}, 郭懿望¹, 马诗瑜², 李鹏跃¹

(1. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102; 2. 上海中医药大学中药学院, 上海 201203)

摘要: 目的 采用 Kalman 滤波-分光光度法对栀子缓释片体外释放行为进行评价。方法 基于栀子提取物的紫外光谱, 计算栀子缓释片中标准化学成分组在不同时间点的累积释放度, 对 DPPH 法所得释放曲线及其拟合方程进行相似性比较。结果 化学成分组体外释放曲线接近于 Ritger-Peppas 模型, 为扩散-溶蚀混合机制。而且, r 为 0.995 3, f_2 为 54.770 8, 具有良好的相似性。结论 该方法可用于评价栀子缓释片的体外释放行为。

关键词: 栀子缓释片; 体外释放; Kalman 滤波-分光光度法; DPPH

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1929-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.011

Evaluation of *in-vitro* release of Zhizi Sustained-release Tablets by Kalman filtering UV spectrophotometry

收稿日期: 2015-06-11

基金项目: 国家重大新药创制(2012ZX09103201-017); 北京市科技新星计划资助(xx2015A048)

作者简介: 黎丹奇(1992—), 女, 硕士生, 从事中药新剂型与新技术研究。E-mail: LDQLLQJY@163.com

* 通信作者: 杜守颖(1960—), 女, 教授, 博士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究。Tel: (010) 84738615, E-mail: dushouying@263.net

陆 洋(1981—), 男, 副教授, 硕士生导师, 从事中药新剂型与制剂关键技术研究。Tel: (010) 84738615, E-mail: landocean28@163.com

LI Dan-qi¹, DU Shou-ying^{1*}, LU Yang^{1*}, GUO Yi-wang¹, MA Shi-yu², LI Peng-yue¹

(1. School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China; 2. School of Pharmacy, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

ABSTRACT: **AIM** To apply Kalman filtering UV spectrophotometry to evaluating the *in-vitro* release behavior of Zhizi (*Gardenia jasminoides*) Sustained-release Tablets. **METHODS** Based on the ultraviolet spectrum of *Gardenia jasminoides* extract, the accumulated release rates of standard chemical groups in Zhizi Sustained-release Tablets at different time points were calculated. Then the similarity comparison between release curves obtained by DPPH method and their fitting equations were made. **RESULTS** The fitting equation of standard chemical groups was close to Ritger-Peppas model, demonstrating the double mechanism for diffusion and corrosion. In addition, values of r (0.990 7) and f_2 (54.770 8) proved the good similarity. **CONCLUSION** This method can be used for evaluating the *in-vitro* release behavior of Zhizi Sustained-release Tablets.

KEY WORDS: Zhizi Sustained-release Tablets; *in-vitro* release; Kalman filtering UV spectrophotometry; DPPH

由于中药成分的复杂性,其缓释制剂的发展比较滞后,对缓释行为的评价机制也不够完善^[1],而 Kalman 滤波法^[2]的提出和广泛应用为其提供了一个新方向。上世纪 60 年代初,卡尔曼等将 Kalman 滤波法用作线性参数统计估计,与分光光度法联用后,增加了其应用范围,特别是 1979 年首次将其应用于光度分析和测定多组分以来^[2],该方法效果理想,解决了实际中一些棘手的问题,其中包括部分中药制剂所面临的挑战^[3-7]。

本研究以实验室自制的栀子缓释片为模型药物,采用 Kalman-UV 联用技术得到其化学成分组的体外释放行为,并通过与前期 DPPH 法所得的释放曲线^[8]进行相似性考察,以检验该方法用于缓释制剂的可行性。

1 仪器与试药

1.1 仪器 RCZ-8M 型溶出试验仪(天津市天大天发科技有限公司);KQ5200DA 型数据超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);Sartorius BS 110S 型电子分析天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司);TU-1810 紫外可见分光光度计(配置 UVwin5.2.0 工作站,河南郑州南北仪器设备有限公司)。

1.2 试药 栀子提取物缓释片(自制,批号 140221。制备方法为依筛选后处方比例称取 50 片的用量,即栀子提取物粉末 7.5 g [栀子苷含量 45.21%],羟丙基甲基纤维素 3 g,微晶纤维素 4.2 g,微粉硅胶 0.3 g。均匀混合后,过 100 目筛,采用 9 mm 浅凹冲模,于压片机上以全粉末直接压片法制备,即得。经考察,粉末流动性和可压性满足全粉末直接压片的要求,制得的片剂完整光

洁,色泽均匀)。纯净水(杭州娃哈哈集团)。

2 方法和结果

2.1 卡尔曼滤波-分光光度法应用于中药整体物质组解析的基本原理 卡尔曼滤波是从测量信号中滤除噪声,并提取有用信息的参数估计方法,与分光光度法联用时,通常用于多组分同时定量,即对混合物种 n 个组分的浓度 $X(x_1, x_2, \dots, x_n)$ 进行估计,数学模型如下。

$$Y_k = H_k X + V_k \quad (1)$$

式中, Y_k 为 n 个组分在 k 时刻同时测定 m 个波长点的吸收值矩阵, $k=0, 1, 2, \dots, m$; H_k 是各组分在不同波长处的摩尔吸收系数矩阵; X 为组分浓度矩阵; V_k 为测量中的随机误差矩阵。在给出 m 个测量值 y_1, y_2, \dots, y_m 后,求出组分浓度 X 的估计值 X' , 这一过程即为滤波。 K 次测量得出 X 的估计值 X'_K 后,每增加一次观测值 Y_{K+1} ,即可由下列公式重复递推计算 m 次后到新的估计值 X'_{K+1} 。

$$X'_{K+1} = X'_K + E_{K+1} \quad (2)$$

式中 E_{K+1} 为校正值矩阵,其计算公式如下。

$$E_{K+1} = K_{K+1}(Y_{K+1} - H_{K+1} X'_K) \quad (3)$$

式中, K_{K+1} 为卡尔曼增益矩阵,其值可由下式计算。

$$K_{K+1} = P_K H_{K+1}^T (R_{K+1} + H_{K+1}^T P_K H_{K+1})^{-1} \quad (4)$$

式中, R_{K+1} 为仪器测量噪声方差矩阵, P_K 为估计误差协方差矩阵。

将卡尔曼滤波-分光光度法应用于中药片剂溶出过程的标准化学成分组解析时,需要满足两个前提条件。一是将由多种物质构成的中药复杂物质体系视为一个整体(或一个组分);二是假设在溶出过程中,各组分的溶出行为基本一致,即尽可能同

步释放。在运算过程中，采用中药标准化学成分组浓度的滤波估计值和卡尔曼增益来对滤波进行监控，当浓度的估计值趋近稳定，而且卡尔曼增益趋于0时，表示滤波正常。

2.2 标准化学成分组溶液的制备^[9-10] 称取处方量栀子提取物粉末，置于250 mL量瓶中，蒸馏水充分溶解后定容至刻度，即得。

2.3 紫外吸收特征 以蒸馏水为空白，在200~500 nm波长处对标准化学成分组溶液进行扫描，每隔1 nm记录相应吸光度，则每个取样点将得到301个吸光度值，得到标准化学成分组溶液的波长扫描图（图1）。为尽量避免检测器暗噪声的影响，在实际应用时取吸光度小于2的波长点数据进行卡尔曼滤波计算。

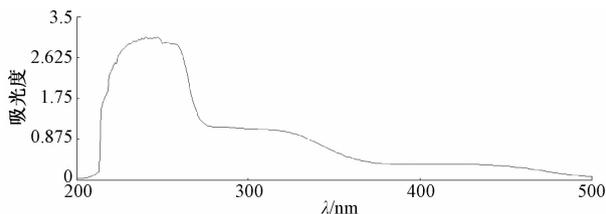


图1 紫外吸收光谱
Fig.1 UV absorption spectrum

2.4 线性关系考察 移取“2.1”项下溶液1.00、2.00、3.00、4.00、5.00、6.00、7.00、8.00、9.00、10.00 mL，置于10 mL量瓶中，蒸馏水稀释至刻度，摇匀。按“2.2”项下方法测定，以栀子提取物质量浓度为横坐标（ X ），化学成分组质量浓度（通过Matlab软件换算）为纵坐标（ G ）进行线性回归。结果，回归方程为 $G = 0.001X + 0.2952$ （ $r = 0.9995$ ），在60.28~602.8 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。

2.5 精密度试验 取标准化学成分组溶液1.00、5.00、10.00 mL，置于10 mL量瓶中，蒸馏水稀释至刻度，得到低、中、高质量浓度溶液，各平行6份，测定吸光度，计算各样本化学成分组质量浓度（ G ）。结果，低、中、高质量浓度的RSD分别为2.53%、1.64%、0.22%，表明仪器精密度良好。

2.6 稳定性试验 取标准化学成分组溶液1.00、5.00、10.00 mL，置于10 mL量瓶中，蒸馏水稀释至刻度，得到低、中、高质量浓度的溶液，于0、2、4、8、12、24 h取样，测定化学成分组质量浓度（ G ）。结果，低、中、高质量浓度的RSD分别为1.80%、1.63%、0.55%，表明溶液在24 h内

稳定性良好。

2.7 栀子缓释片体外释放试验中化学成分组释放度的测定 采用《中国药典》2010版二部附录XC^[11]溶出度测定法中的第三法（小杯法），以除空气去离子水为介质，转速100 r/min，溶出介质的温度（ 37 ± 0.5 ） $^{\circ}\text{C}$ 。溶出介质用量250 mL，于1、2、4、6、8、10、12 h取样3 mL（及时补充同温同体积水），0.45 μm 微孔滤膜过滤，备用。对各样品进行紫外扫描，Kalman滤波得出该缓释片中化学成分组的释放特征。

将栀子缓释片中提取物完全释放时（称取处方中栀子提取物适量，以250 mL高纯水溶解，所得的溶液质量浓度即相当于缓释片完全释放时的质量浓度）的溶液作为标准溶液，其化学成分组质量浓度设定为1，在200~500 nm波长处的紫外吸收度为 y_1, y_2, \dots, y_m ，（ m 为该波长范围内测定点的个数），样品溶液质量浓度为 G ，由Kalman滤波法进行估计^[12-13]。各时间点化学成分组浓度为 $G_1, G_2, \dots, G_j, \dots, G_{p-1}, G_p$ ，其中 j 表示不同的取样时间点，共计有 p 个时间点，不同取样时间点的累积释药量 Q_j 和累积释放度 R_j 的计算方法如下。

$$Q_j = G_j V + v \cdot \sum_{i=1}^{j-1} G_i, \quad R_j = \frac{Q_j}{V \cdot 1} \times 100\%$$

式中， G_j 为在 j 时间点时中药标准化学成分组的质量浓度， V 为药物所在溶出介质的体积， v 为每次取样时取出的体积（本实验为3 mL）。计算结果见表1。

表1 累积释放度（%， $n=6$ ）

Tab.1 Accumulation release rates（%， $n=6$ ）

时间/ h	组别						$\bar{x} \pm s$
	1	2	3	4	5	6	
1	19.63	18.60	19.99	18.62	20.58	18.88	19.38 \pm 0.81
2	30.51	29.95	29.83	29.76	30.04	30.45	30.09 \pm 0.32
4	49.32	48.87	48.60	47.86	48.67	49.13	48.74 \pm 0.51
6	61.18	62.93	61.91	60.66	62.23	62.04	61.83 \pm 0.80
8	73.25	75.27	75.09	71.66	72.46	75.04	73.80 \pm 1.55
10	86.07	85.00	86.07	83.03	85.08	86.24	85.25 \pm 1.21
12	90.92	89.79	90.22	87.87	88.43	90.79	89.67 \pm 1.26

2.8 缓释片体外释放模型拟合 常用缓释药物体外释放行为的拟合模型有 $M_t/M_\infty = kt$ （零级模型）、 $M_t/M_\infty = 1 - e^{-kt}$ （一级释放模型）、 $M_t/M_\infty = kt^{1/2}$ （Higuchi模型）、 $\ln(M_t/M_\infty) = n \ln t + \ln k$ （Ritger-Peppas模型）

在上述模型中， M_t （mg）为 t 时间累积释放

量, M_{∞} (mg) 为最大药物累积释放量, M_t/M_{∞} 为 t 时间累积释放率, k 为药物释放的速率常数, n 为释放参数 (当 $n < 0.45$ 时, 服从 Fick 扩散; 当 $n > 0.89$ 时, 为骨架溶蚀; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 为非 Fick 扩散机制, 药物释放为混合型机制, 即扩散和溶蚀)。拟合时, 以相关系数 r 最大为拟合效果最好, 以零级、一级、Higuchi 和 Ritger-Peppas 模型对栀子缓释片中化学成分组的体外释放曲线进行拟合, 结果见表 2。

表 2 模型拟合结果

Tab. 2 Results of model fitting

模型	方程	r	n
零级	$Y = 0.0648X + 0.1859$	0.9849	—
一级释放	$Y = 1 - e^{(-0.1884X + 0.0535)}$	0.9937	—
Higuchi	$Y = 0.2963t^{1/2} - 0.1068$	0.9986	—
Ritger-Peppas	$\ln Y = 0.6309 \ln t - 1.6269$	0.9988	0.6309

由表可知, 化学成分组体外释放曲线最接近 Ritger-Peppas 模型, 释放方程为 $\ln Y = 0.6309 \ln t - 1.6269$, 释放参数 n 为 0.6309, 符合 $0.45 < n < 0.89$, 即其释放为扩散混合溶蚀混合机制。

2.9 与以 DPPH 法所得体外释放曲线的相似性考察 通过考察栀子缓释片各时间点对 DPPH 自由基的清除率, 得到释放曲线 $Y = 0.3358t^{1/2} - 0.1316$ ^[8]。该方法以药物效应为指标, 立足整体, 考察栀子缓释片中的释放行为, 可在一定程度上探讨 Kalman-分光光度法在栀子缓释片体外释放评价中的可行性。

2.9.1 线性回归法 以栀子提取物缓释液 DPPH 清除率所得的累积释放度为因变量 (Y), 以 Kalman 滤波-分光光度法中化学成分组的累积释放度为自变量 (X), 得到回归方程 $Y = 1.1178X$ ($r = 0.9953$), 表明相关性良好, 回归曲线见图 2。

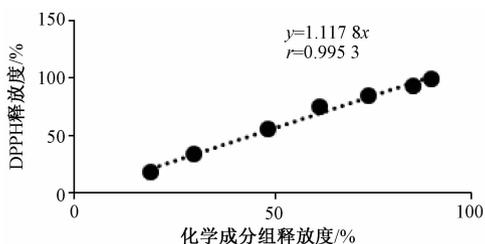


图 2 回归曲线

Fig. 2 Regression curve

2.9.2 f_2 相似因子法 采用 f_2 相似因子法, 建立栀子提取物释放液 DPPH 清除率所得释放度与化学成分组释放度的相关性。根据 f_2 相似因子法法则,

如果 $50 \leq f_2 \leq 100$, 则认为两者具有相似的体外释放行为。经计算, 两者 f_2 因子为 54.7708, 表明具有一定的相似性。

3 讨论

Kalman 滤波-分光光度法是一种能应用于多组分分析的方法, 计算理论较为成熟, 已被广泛应用于多种领域。在中药制剂的研究中, 其研究对象为制剂中的全部化学成分, 即在制剂体外释放液中能够检测到的所有组分^[14]。将该方法应用于中药制剂时, 可充分体现中药整体作用的特点。

本实验以栀子缓释片体外释放液中的化学成分组为对象, 通过 Kalman 滤波-分光光度法评价其体外释放特性。结果, 化学成分组整体的释放行为接近 Ritger-Peppas 模型, 为扩散和溶蚀双重机制, 在 12 h 内呈稳定释放, 并且与以 DPPH 法所得释放曲线具有一定相似性, 表明该方法可用于评价栀子缓释片的体外释放行为。同时, 其简便易行, 可操作性强, 可为今后相关研究提供一定借鉴。

参考文献:

- [1] 许海玉, 张铁军, 赵平, 等. 中药缓控释制剂的研究现状及研发思路[J]. 药物评价研究, 2010, 33(1): 30-35.
- [2] 李志良, 刘一鸣, 石乐明, 等. 卡尔曼滤波-分光光度法用于多组分分析[J]. 分析测试通报, 1989, 8(6): 38-43.
- [3] Poulisse H N J. Multicomponent-analysis computations based on kalman filtering [J]. *Anal Chim Acta*, 1979, 112(4): 361-374.
- [4] 郑璇, 蔡艺峰, 石桂忠, 等. KALMAN 滤波法同时测定复方替硝唑含漱液中 4 组分含量[J]. 中国药房, 1999(4): 179-180.
- [5] 刘世庆, 张玉琴, 张敬宝, 等. Kalman 滤波分光光度法同时测定多相脂质体口服液中氟尿嘧啶和尼泊金的含量[J]. 药学学报, 1988(6): 435-440.
- [6] 凌映, 张继稳, 陈立兵, 等. 应用中药物质组释放动力学理论研究银翘解毒丸的缓释动力学及其同步性[J]. 药学学报, 2008, 43(11): 1140-1146.
- [7] 李雅菁, 石森林, 吴素香, 等. 有毒中药丸剂小活络丸物质组释放动力学特征研究[C] //2014 年全国中药学术研讨会暨中国中西医结合学会第六届中药专业委员会换届改选会论文集. 北京: 中国中西医结合学会中药专业委员会, 2014: 7.
- [8] 郭懿望, 赵壮, 程艳珂, 等. 以抗氧化活性为指标对栀子缓释片体外释放的评价研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3274-3277.
- [9] 石婷婷, 葛卫红, 陈立兵, 等. HPLC 法考察五子衍宗丸物质组释放特征[J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36(1): 64-66.
- [10] 裴燕芳, 潘金火, 严国俊. 复方垂盆草缓释微丸的物质组

- “整体”释放特征研究[J]. 中成药, 2014, 36(2): 399-401.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [12] 陈立兵, 王中华, 傅丹丹, 等. 应用化合物组释放动力学方法评价银翘解毒片的释放特征(英文)[J]. 中国天然药物, 2008, 6(6): 450-455.
- [13] 余煜棉, 彭兰乔, 谢亚斐. 计算分光光度法同时测定多组分的原理和方法[J]. 广东工业大学学报, 1997(2): 60-67.
- [14] 张继稳, 陈立兵, 顾景凯, 等. 多组分中药化合物组释放/溶出动力学理论研究[J]. 中国天然药物, 2008, 6(1): 48-52.

正交试验结合 Box-Behnken 响应面法优化靓靓胶囊水提取工艺

李红娟^{1,2}, 柏伟荣^{1,2}, 高如意^{1,2}, 徐振秋^{1,2}, 毕宇安^{1,2}, 王振中^{1,2}, 萧伟^{1,2*}

(1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏连云港 222001; 2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏连云港 222001)

摘要: 目的 采用正交试验法结合 Box-Behnken 响应面法优化靓靓胶囊水提取工艺。方法 以没食子酸、葛根素、芍药苷提取率以及水提物出膏率为指标, 以液料比、提取时间、提取次数为因素, 正交试验初步筛选工艺参数, Box-Behnken 响应面法作进一步优化。结果 最佳条件为液料比 12 : 1, 提取两次, 每次 90 min, 各指标相对误差均小于 2%。结论 正交试验结合 Box-Behnken 响应面法可减少靓靓胶囊水提取次数, 降低生产成本。

关键词: 靓靓胶囊; 水提取工艺; 正交试验; Box-Behnken 响应面法

中图分类号: R284.2

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1933-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.012

Optimization of the aqueous extraction for Liangliang Capsules by orthogonal test combined with Box-Behnken response surface method

LI Hong-juan^{1,2}, BAI Wei-rong^{1,2}, GAO Ru-yi^{1,2}, XU Zhen-qiu^{1,2}, BI Yu-an^{1,2},
WANG Zhen-zhong^{1,2}, XIAO Wei^{1,2*}

(1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China; 2. State Key Laboratory of New-tech for Chinese Medicine Pharmaceutical Process, Lianyungang 222001, China)

ABSTRACT: AIM To optimize the aqueous extraction for Liangliang Capsules (for chloasma) by orthogonal test combined with Box-Behnken response surface method. **METHODS** With considerations for paste-forming rate, and the yields of gallic acid, puerarin and paeoniflorin, the processing parameters of liquid-solid ratio, extraction time and frequency were primarily screened by orthogonal test, then the further optimization was performed by Box-Behnken response surface method. **RESULTS** The optimal conditions were determined to be 12 : 1 for liquid-solid ratio, extracting twice, and 90 min for each time. All the relative errors of various indices were less than 2% . **CONCLUSION** Orthogonal test combined with Box-Behnken response surface method can reduce the frequency for aqueous extraction of Liangliang Capsules and lower the production cost.

KEY WORDS: Liangliang Capsules; aqueous extraction; orthogonal test; Box-Behnken response surface method

收稿日期: 2015-11-26

基金项目: 科技部重大新药创制项目(2013ZX09402203)

作者简介: 李红娟(1983—), 女, 硕士, 研究员, 从事功能性保健食品的研究与开发。E-mail: lihongjuan04@126.com

* 通信作者: 萧伟(1959—), 男, 博士, 高级工程师, 从事中药新药研究与开发。Tel: (0518) 81152337, E-mail: Kanionlunwen@