

曲美他嗪对慢性肾衰竭大鼠左心室重塑及血浆脑钠素的影响

唐 琦^{1,2}, 梅长林^{1*}, 张黎明², 芦怡舟², 邬碧波², 苏定冯³

1. 第二军医大学长征医院肾内科, 解放军肾病研究所, 上海 200003

2. 上海市闸北区中心医院肾内科, 上海 200070

3. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433

[摘要] **目的** 观察曲美他嗪对慢性肾衰竭大鼠左心室重塑的影响及血浆脑钠素(BNP)的变化。**方法** SD 大鼠随机分为假手术组、手术对照组及曲美他嗪小、中、大剂量(3、6、9 mg/kg)治疗组, 每组 10 只; 后 4 组大鼠建立 5/6 肾切除术慢性肾衰竭模型, 后 3 组大鼠每日灌胃给药, 手术对照组则给予等量生理盐水, 持续 17 周。实验结束时, 对大鼠心脏进行超声检查, 监测收缩压、舒张压、平均动脉压及心率, 测定血浆 BNP, 并取心脏组织进行病理形态学观察。**结果** 心超检查结果表明: 曲美他嗪中、大剂量组大鼠左室收缩末内径、左室舒张末期前壁厚度、左室收缩末期前壁厚度、左室舒张末期后壁厚度均低于手术对照组($P<0.05$)。假手术组收缩压、舒张压及平均动脉压、血浆 BNP 水平均低于其余 4 组($P<0.01$, $P<0.05$); 曲美他嗪中、大剂量治疗组 BNP 均低于手术对照组($P<0.05$)。光镜下可见手术对照组心肌细胞排列紊乱、肥大, 部分心肌纤维化; 电镜下手术对照组可见大片心肌纤维溶解, 线粒体增多、肿胀、空泡化; 曲美他嗪治疗组心肌损伤均较手术对照组改善, 且随曲美他嗪剂量增大有进一步好转趋势。**结论** 曲美他嗪降低血浆 BNP 水平, 可改善慢性肾衰竭大鼠左心室重塑。

[关键词] 慢性肾功能衰竭; 曲美他嗪; 心室重构; 脑钠素

[中图分类号] R 692.5

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2011)03-0266-05

Effects of trimetazidine on left ventricular remodeling and plasma brain natriuretic peptide level in rats with chronic renal failure

TANG Qi^{1,2}, MEI Chang-lin^{1*}, ZHANG Li-ming², LU Yi-zhou², WU Bi-bo², SU Ding-feng³

1. Department of Nephrology, Changzheng Hospital, Nephrology Institute of PLA, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Nephrology, Central Hospital Zhabei District, Shanghai 200070, China

3. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To observe the effects of trimetazidine (TMZ) on left ventricular remodeling and plasma brain natriuretic peptide (BNP) level in rats with chronic renal failure (CRF). **Methods** Male Sprague-dawley (SD) rats were randomly divided into sham group, CRF group, small- (3 mg/kg), medium- (6 mg/kg), and high-TMZ (9 mg/kg) treatment groups, with each group containing 10 rats. Animals in the latter four groups received 5/6 subtotal nephrectomies. TMZ was intragastrically administered to rats for 17 weeks in three TMZ groups, while normal saline was given to rats in CRF group. At the end of the study, transthoracic echocardiography was performed, the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial pressure (MBP), and BNP were measured, and the cardiac tissues were obtained for pathological examination. **Results** Echocardiography showed that the left ventricle end-systolic dimensions, anterior wall end-diastolic and end-systolic thicknesses, and posterior wall end-diastolic thickness in the medium- and high-TMZ groups were significantly decreased compared with those in the sham control group ($P<0.05$). Compared with the sham control group, the rest four groups had significantly higher systolic/diastolic blood pressure, mean arterial pressure and BNP level ($P<0.01$, $P<0.05$). The BNP levels in medium- and high-TMZ groups were significantly lower than that in the sham control group ($P<0.05$). Irregular arrangement and hypertrophy of the cardiomyocytes and myocardial fibrosis were observed in the control group under light microscope, and mitochondrial swelling, vacuolation and focal muscle fiber dissolution were observed under electron microscope. The pathological changes were improved by TMZ treatment in a dose-dependent manner. **Conclusion** TMZ may

[收稿日期] 2010-10-17

[接受日期] 2010-12-28

[基金项目] 上海市卫生局科研基金(2009255). Supported by Research Foundation of Health Bureau of Shanghai(2009255).

[作者简介] 唐 琦, 副主任医师. E-mail: tangqimed@yahoo.com.cn

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-63521416, E-mail: chlmei1954@126.com

improve left ventricular remodeling and decrease BNP level in CRF rats.

[Key words] chronic kidney failure; trimetazidine; ventricular remodeling; brain natriuretic peptide

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2011, 32(3): 266-270]

慢性肾衰竭(CRF)患者的首要死亡原因是心血管疾病(CVD), CRF患者心脏病变基础是心室重塑, 尤其是左心室肥厚^[1-2]。脑钠素(BNP)是一类主要由心室肌细胞分泌的多肽类神经激素, 可用于评价心功能^[1-2], 在CRF患者中明显升高, 与左心室重塑及心功能密切相关^[3-4]。曲美他嗪(TMZ)是一种新型改善心肌细胞代谢的药物, 目前主要用于治疗急性冠脉综合征、心肌梗死和心力衰竭^[5-6]。因此, 本研究采用经典的5/6肾切除肾衰竭大鼠模型, 观察曲美他嗪对其心脏结构、功能、血流动力学及BNP的影响, 探讨其可能的治疗作用及机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器 曲美他嗪粉剂由法国施维亚公司惠赠, BNP检测仪(美国Phoenix公司), EG1150H石蜡包埋机、EG1150C冻台、RM2245病理切片机、HI1120病理烘干机(德国Lecia公司), 心脏超声仪(Vevo770高分辨率小动物超声系统 Visual Sonics, 加拿大), 血流动力学仪(上海奥尔科特生物科技有限公司, MPA2000)。

1.2 动物分组及模型制备 雄性清洁级SD大鼠50只, 体质量180~200 g, SPF级, 购自上海中国科学院动物研究所。随机分成5组: A组为假手术组, B组为5/6肾切除手术对照组, C、D、E组分别为5/6肾切除曲美他嗪治疗组。曲美他嗪剂量根据前期预实验结果设定如下: C组为曲美他嗪小剂量(3 mg/kg)治疗组; D组为曲美他嗪中剂量(6 mg/kg)治疗组; E组为曲美他嗪大剂量(9 mg/kg)治疗组, 每组10只。A组大鼠以7.5%水合氯醛(5 ml/kg)腹腔注射麻醉, 备皮, 开腹仅剥离肾包膜, 关腹缝合, 手术1周后每天定时灌服生理盐水(4 ml/kg); B组进行5/6肾切除造模, 1周后每天定时灌服生理盐水(4 ml/kg)。C、D、E组分别将曲美他嗪粉剂溶于无菌生理盐水中, 配成浓度为20 mg/ml的溶液, 造模1周后按上述不同剂量组每天定时灌服。所有大鼠均给予标准饲料喂养, 自由饮水, 于实验结束时(即给药第17周), 先行心脏超声检查及血流动力学监测, 再收集大鼠静脉血, 最后处死获取心脏标本。

1.3 心脏超声检查 所有大鼠以7.5%水合氯醛腹腔注射麻醉后备皮, 应用超声心动仪进行超声检测, 测定左室长轴切面左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末内径(LVIDs)、左室舒张末期前壁厚度

(LVAWd)、左室收缩末期前壁厚度(LVAWs)、左室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、左室收缩末期后壁厚度(LVPWs)、左室射血分数(LVEF)及缩短分数(FS)。

1.4 血流动力学、BNP测定 血流动力学检测: 以7.5%水合氯醛腹腔注射麻醉后, 经左侧股动脉插入充满肝素化生理盐水的PE10导管至低位腹主动脉, 用于血压监测, 血流动力学信号经放大转换后由计算机实时记录每搏收缩压、舒张压和心率, 计算出平均动脉压。BNP测定: 采用放射免疫法测定血浆BNP。

1.5 心肌病理组织学检查 沿垂直于心脏长轴的方向剪开左心室, 上半部分左心室放入中性甲醛中, 光镜检查所需石蜡切片厚度2 μ m, 行Masson染色, 光镜下观察心肌组织的病理改变。电镜检查操作步骤如下: 心肌组织用3.75%戊二醛于4℃固定4 h以上。用0.1 mol/L PBS漂洗5~6次, 2%锇酸4℃后固定2 h, 蒸馏水漂洗3~4 h, 丙酮脱水、浸透, 然后用包埋试剂盒包埋、切片。将厚80~90 nm的切片置于铜网上, 用饱和醋酸双氧铀、枸橼酸铅染液双染色(分别染30、5 min), 染色好后在电镜下观察心肌组织的病理改变。

1.6 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距表示, 组间差异采用非参数检验。检验水平(α)为0.05。

2 结果

2.1 大鼠生存情况 A组大鼠生存率为90%, B组大鼠生存率为50%, C组大鼠生存率为70%, D组大鼠生存率为60%, E组大鼠生存率为80%。各组大鼠的死亡原因: A组1只大鼠因腹腔肠粘连致肠梗阻、肠穿孔导致死亡, D组2只大鼠分别因肠梗阻、长期灌胃致食管穿孔导致死亡, 其余各组大鼠均死于尿毒症。

2.2 心脏超声测定结果 结果(表1)表明: A组LVIDd、LVIDs、LVAWd、LVAWs、LVPWd、LVPWs均低于B、C、D、E组($P < 0.01$, $P < 0.05$)。C组LVIDd、LVIDs、LVAWd、LVAWs、LVPWd、LVPWs与B组比较均有所降低, 但差异无统计学意

义; D、E 组 LVIDd、LVIDs、LVAWd、LVAWs、LVEF、FS 比较,差异均无统计学意义。LVPWd、LVPWs 均低于 B 组 ($P<0.05$)。各组

表 1 各组大鼠心脏超声测定结果
Tab 1 Measurements of transthoracic echocardiography in different groups

(x±s)									
Group	N	LVIDd d/mm	LVIDs d/mm	LVAWd d/mm	LVAWs d/mm	LVPWd d/mm	LVPWs d/mm	LVEF(%)	FS(%)
A	9	6.06±0.31	1.56±0.58	2.63±0.66	4.02±0.66	2.76±0.66	4.37±0.46	97.11±0.63	77.25±3.37
B	5	7.18±0.47**	2.07±0.43**	4.10±0.55**	6.21±0.40**	3.54±0.51**	5.32±0.56**	97.58±1.81	80.32±5.40
C	7	6.70±0.22*	1.80±0.24*	3.99±0.54*	5.84±0.60*	3.28±0.30*	4.89±0.28*	97.61±0.97	78.17±7.09
D	6	6.52±0.47*△	1.73±0.33*△	2.90±0.85*△	4.51±0.16*△	3.07±0.43*△	4.82±0.68*△	96.49±1.86	75.57±9.15
E	8	6.53±0.38*△	1.72±0.34*△	2.92±0.50*△	4.47±0.34*△	3.05±0.29*△	4.81±0.37*△	97.58±1.05	79.57±7.41

A: Sham group; B: Control group; C: 3 mg/kg TMZ group; D: 6 mg/kg TMZ group; E: 9 mg/kg TMZ group. TMZ: Trimetazidine; LVIDd: Left ventricular end-diastolic dimension; LVIDs: Left ventricular end-systolic dimension; LVAWd: Left ventricular anterior wall end-diastolic thickness; LVAWs: Left ventricular anterior wall end-systolic thickness; LVPWd: Left ventricular posterior wall end-diastolic thickness; LVPWs: Left ventricular posterior wall end-systolic thickness; LVEF: Left ventricular ejection fraction; FS: Fractional shortening.
* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs group A; △ $P<0.05$ vs group B

2.3 血流动力学检测结果 结果(图 1)表明: 各组大鼠心率差异无统计学意义,提示各组大鼠在同样的麻醉状态下进行收缩压、舒张压和中心动脉压的测定。A 组收缩压、舒张压及平均动脉压均低于 B、C、D、E 组 ($P<0.01$, $P<0.05$), B、C、D、E 组间收缩压、舒张压及平均动脉压比较,差异无统计学意义。

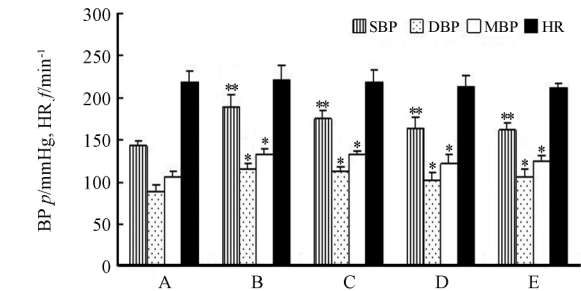


图 1 各组大鼠血流动力学检测结果的比较
Fig 1 Comparison of hemodynamics between 5 groups
A: Sham group (n=9); B: Control group (n=5); C: 3 mg/kg TMZ group(n=7); D: 6 mg/kg TMZ group(n=6); E: 9 mg/kg TMZ group(n=8). * $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs group A; $\bar{x}\pm s$, 1 mmHg=0.133 kPa. SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; MBP: Mean arterial pressure; HR: Heart rate; TMZ: Trimetazidine

2.4 血浆 BNP 测定结果 A 组 BNP 中位数(M)为 12.98 pg/ml,四分位间距(QR)为 32.17 pg/ml; B 组 M 为 123.47 pg/ml,QR 为 328.13 pg/ml;C 组 M 为 95.12 pg/ml,QR 为 192.19 pg/ml;D 组 M 为 54.37 pg/ml,QR 为 216.04 pg/ml; E 组 M 为 40.69 pg/ml,QR 为 160.97 pg/ml。A 组 BNP 低于 B、C、D、E 组 ($P<0.01$, $P<0.05$);C 组与 B 组比

较有所降低,但差异无统计学意义;D、E 组均低于 B 组 ($P<0.05$)。

2.5 左心室病理学改变 光镜结果(图 2)显示: A 组心肌细胞形态排列正常;B 组心肌细胞坏死、排列紊乱、肥大,部分心肌纤维化;C、D、E 组也可见心肌细胞坏死、排列紊乱、肥大,但程度较 B 组轻,且随曲美他嗪剂量增大有好转趋势。电镜结果(图 3)显示: B 组心肌纤维分叉、断裂,大片心肌纤维溶解,线粒体增多、肿胀、空泡化,膜断裂、基质加深,为典型的心肌肥厚表现;C 组与 B 组大鼠无明显差异;D 组较 B 组心肌纤维排列改善,仅见局灶心肌纤维溶解,但线粒体仍呈基质加深及肿胀;E 组心肌纤维排列整齐,心肌纤维溶解鲜见,线粒体基本恢复至正常。D、E 组心肌超微结构损害较 B 组轻。

3 讨论

充血性心力衰竭是 CRF 患者 CVD 的主要原因,左心室肥厚是充血性心力衰竭的早期检测指标。本研究发现,慢性肾衰竭模型建立 17 周,实验大鼠左心室结构和功能出现异常,心脏超声发现 5/6 肾切除各组大鼠的 LVIDd、LVIDs、LVAWd、LVAWs、LVPWd、LVPWs 均高于假手术组 ($P<0.01$, $P<0.05$)。结果提示慢性肾衰竭模型导致实验大鼠左心室结构和功能异常。电镜结果显示手术对照组大鼠心肌纤维分叉、断裂,大片心肌纤维溶解,线粒体增多、肿胀、空泡化,膜断裂、基质加深,是典型的心肌肥厚表现,与 Mall 等^[7]的研究结果基本一致。血流动力学检测发现,5/6 肾切除各组大鼠收缩压、舒张压、平均动脉压均高于假手术组 ($P<$

0.01, $P<0.05$),可能是由于持续性的容量负荷过重及肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活参与慢性肾衰竭大鼠血压升高,高血压又进一步导致慢性肾衰竭大鼠左心室肥厚。手术对照组心脏超声 LVEF、

FS 与假手术组比较,差异无统计学意义,提示肾衰竭模型大鼠虽已出现左心室肥厚、心肌细胞纤维化,但心功能仍处于代偿期,尚未出现心功能失代偿表现,因此 LVEF、FS 无下降。

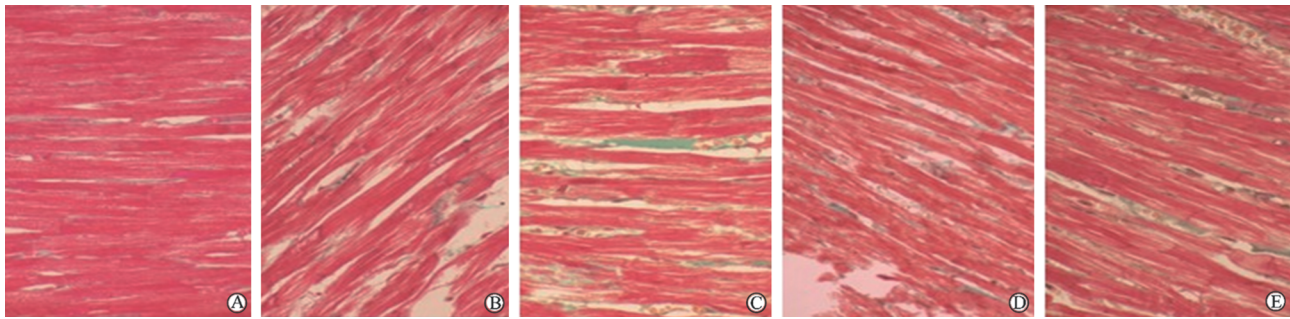


图 2 各组大鼠心肌组织光镜下观察结果

Fig 2 Structure changes of rat myocardiocytes in different groups under light microscope (Masson staining)

A: Sham group; B: Control group; C: 3 mg/kg TMZ group; D: 6 mg/kg TMZ group; E: 9 mg/kg TMZ group. TMZ: Trimetazidine. Original magnification: $\times 400$

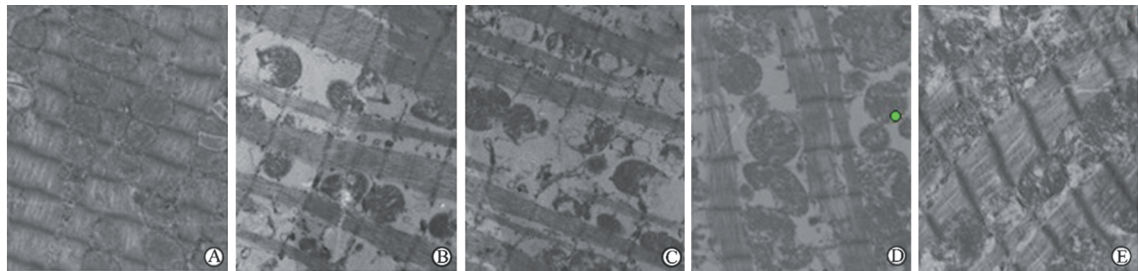


图 3 各组大鼠心肌组织电镜下观察结果

Fig 3 Ultrastructure changes of rat myocardiocytes in different groups under electron microscope

A: Sham group; B: Control group; C: 3 mg/kg TMZ group; D: 6 mg/kg TMZ group; E: 9 mg/kg TMZ group. TMZ: Trimetazidine. Original magnification: $\times 8\,000$

心肌能量代谢异常在 CVD 发生中的病理生理机制备受关注。心肌细胞的能量代谢是心脏活动的基础,正常心肌所需能量的 60%~70%来自于脂肪代谢,脂肪酸氧化障碍可使心肌细胞的能量代谢受阻,CRF 患者常并发心脏病变,存在不同程度的心肌能量代谢异常^[8]。曲美他嗪作为 3-酮酰 CoA 硫解酶抑制剂,能抑制脂肪酸 β -氧化,增加葡萄糖利用,从而改善心肌细胞的能量代谢^[9-10]。本研究结果显示,曲美他嗪可以明显改善肾衰大鼠左心室肥厚及心肌纤维化。超声心动图结果显示,经曲美他嗪治疗后,大鼠左心室肥厚较手术对照组明显好转;心肌病理组织学检查显示:曲美他嗪可改善心肌纤维化,心肌细胞肌丝排列紊乱、肌丝溶解等病理改变随着曲美他嗪剂量增大逐步好转。血流动力学结果显示,曲美他嗪不影响慢性肾衰竭大鼠血流动力学,无血管扩张和降压作用,与文献^[11]报道类似。上述结果提示曲美他嗪可改善慢性肾衰大鼠心肌能量代

谢,其作用机制可能是曲美他嗪通过降低游离脂肪酸的氧化速率,更有效地控制游离脂肪酸/葡萄糖氧化的供能平衡,减少高能磷酸盐生成过程中对氧的需求,维持 ATP 的产生和缺血心肌细胞的能量代谢,维持心肌细胞的收缩功能^[12];降低细胞内 Na^+ 、 Ca^{2+} 超载,减少心肌细胞内 H^+ 的聚集,减轻细胞内酸中毒;促进游离脂肪酸更多地合成磷脂而参与细胞膜的构建,保护细胞膜^[13]。

BNP 是由 32 个氨基酸残基构成的多肽类神经激素,在心室容量负荷和压力负荷增加及心肌缺血时,由心室肌细胞合成和分泌,是反映左心室舒张收缩功能及左心室肥厚的指标,血浆中 BNP 主要由肾脏中的 BNP 降解酶降解而失活^[2]。本研究发现,5/6 肾切除各组大鼠血浆 BNP 均高于假手术组 ($P<0.01, P<0.05$),与心脏超声发现 5/6 肾切除各组大鼠 LVIDd、LVIDs、LVAWd、LVAWs、LVPWd、LVPWs 均高于假手术组 ($P<0.01, P<0.05$)

相一致。但心脏超声检查发现 5/6 肾切除各组大鼠 LVEF、FS 与假手术组比较无下降,提示 BNP 水平有利于反映左心室肥厚和舒张收缩功能,尤其是对诊断心功能代偿期无症状患者可能具有重要意义。曲美他嗪中、大剂量组大鼠 BNP 水平均低于手术对照组($P<0.05$),小剂量组差异虽然无统计学意义,但也有降低趋势,提示曲美他嗪可降低血浆 BNP 水平。

综上所述,BNP 可能是一项反映心脏功能的敏感指标,其与左心室肥厚、心肌细胞纤维化及舒张收缩功能有关;曲美他嗪可降低血浆 BNP 水平,改善心肌细胞纤维化及左心室肥厚。

[参考文献]

- [1] Cowie M R, Mendez G F. BNP and congestive heart failure[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2002, 44: 293-321.
- [2] 刘梅颜. 2008 BNP 中西方专家共识高峰论坛会议纪要[J]. 中国医药导刊, 2008, 10: 928-930.
- [3] Cataliotti A, Malatino L S, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giacone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling[J]. Mayo Clin Proc, 2001, 76: 1111-1119.
- [4] 周文彦, 倪兆慧, 方 炜, 顾乐怡, 王 琴, 牟 珊, 等. 慢性肾脏病非透析患者脑钠素与动脉粥样硬化及心功能的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23: 162-166.
- [5] Banach M, Rysz J, Goch A, Mikhailidis D P, Rosano G M. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6: 282-291.
- [6] Marazzi G, Gebara O, Vitale C, Caminiti G, Wajngarten M, Volterrani M, et al. Effect of trimetazidine on quality of life in elderly patients with ischemic dilated cardiomyopathy[J]. Adv Ther, 2009, 26: 455-461.
- [7] Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 1990, 5: 39-44.
- [8] Pilz S, Scharnagl H, Tiran B, Seelhorst U, Wellnitz B, Boehm B O, et al. Free fatty acids are independently associated with all-cause and cardiovascular mortality in subjects with coronary artery disease[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91: 2542-2547.
- [9] 李洪涛, 黄高忠, 殷仁富. 心脏脂肪酸代谢[M]//殷仁富, 陈金明. 心脏能量学——代谢与治疗. 上海: 第二军医大学出版社, 2002: 51-72.
- [10] Tselepis A, Doulias P, Lourida E, Glantzounis G, Tsimoyiannis E, Galaris D. Trimetazidine protects low-density lipoproteins from oxidation and cultured cells exposed to H_2O_2 from DNA damage[J]. Free Radic Biol Med, 2001, 30: 1357-1364.
- [11] Kantor P F, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk G D. The antiangiogenic drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase[J]. Circ Res, 2000, 86: 580-588.
- [12] Mody F V, Singh B N, Mohiuddin I H, Coyle K B, Buxton D B, Hansen H W, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography[J]. Am J Cardiol, 1998, 82(5A): 42K-49K.
- [13] Banach M, Rysz J, Goch A, Mikhailidis D P, Rosano G M. The role of trimetazidine after acute myocardial infarction[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2008, 6: 282-291.

[本文编辑] 贾泽军

· 书 讯 ·

《流行性感冒(第2版)》已出版

本书由孙晓冬、赵洪鑫主译,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-5481-0168-0,32开,定价:52.00元。

本书原作者为流行性感冒领域的权威专家,对流感进行了详细的解读,包括病原学、流行病学、疾病负担等,还对流感的分子生物学和新型流感病毒方面的知识进行了总结。本版全面更新了关于 H5N1 的最新信息,旨在强调流感的主要负担和为了更好地控制流感而做出贡献,为医务工作者提供最新、最重要的流感知识。全书配有彩图,适合卫生保健专业人员、流行病学工作者以及流感领域的预防、治疗、免疫工作者阅读参考。

本书由第二军医大学出版社发行科发行,全国各大书店均有销售。

通讯地址:上海市翔殷路 800 号,邮编:200433

邮购电话:021-65344595,65493093

<http://www.smmup.com>