

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00173

辅酶复合物在体外循环内心直视术中的心肌保护作用

王浩¹, 薛群^{2*}, 仲崇俊¹, 周峰¹, 朱昌来³, 刘麟¹, 夏春秋¹

1. 南通大学附属第二医院心胸外科, 南通 226001

2. 南通大学附属医院心胸外科, 南通 226001

3. 南通大学医学院电镜教研室, 南通 226001

[摘要] **目的** 观察辅酶复合物在体外循环内心直视术中的心肌保护作用。**方法** 先天性心脏病患儿(NYHA分级为I~II级)40例,随机分为辅酶复合物组和阴性对照组(每组20例)。辅酶复合物组患儿术日开胸前静滴辅酶复合物、术后连续3d静滴,1次/d,剂量同前;阴性对照组不用辅酶复合物干预。分别在术前(T₁)、主动脉阻断30min(T₂)、主动脉开放60min(T₃)、术后24h(T₄)、术后48h(T₅)、术后72h(T₆)、术后1周(T₇),经外周静脉取血,测定丙二醛(MDA)、白介素8(IL-8)、肌钙蛋白I(CTnI)浓度。分别在主动脉阻断前和主动脉开放15min取1mm³右心耳组织,电镜下观察超微结构的变化。**结果** 两组患儿在体外循环后MDA、IL-8、CTnI含量均明显升高,而辅酶复合物组患儿MDA在主动脉开放后60min、术后24、48h低于对照组($P<0.05$ 或 0.01),IL-8在主动脉阻断30min,主动脉开放后60min,术后24、48h低于对照组($P<0.01$),CTnI值在主动脉开放后60min,术后24、48、72h低于对照组($P<0.05$ 或 0.01)。主动脉开放后,两组患儿心肌细胞超微结构均较主动脉阻断前有不同程度损伤,且辅酶复合物组轻于对照组。**结论** 辅酶复合物可能通过减少自由基和炎症因子的产生,减少CTnI释放,在体外循环内心直视术中起心肌保护作用。

[关键词] 辅酶复合物;体外循环;心脏外科手术;心肌保护;再灌注损伤

[中图分类号] R 654.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)02-0173-05

Protective effect of coenzyme complex on myocardium under cardiopulmonary bypass in open heart surgery

WANG Hao¹, XUE Qun^{2*}, ZHONG Chong-jun¹, ZHOU Feng¹, ZHU Chang-lai³, LIU Lin¹, XIA Chun-qiu¹

1. Department of Cardiothoracic Surgery, Second Affiliated Hospital to Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

2. Department of Cardiothoracic Surgery, First Affiliated Hospital to Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

3. Department of Electron Microscope, Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To study the protective effect of coenzyme complex on myocardium under cardiopulmonary bypass in open heart surgery. **Methods** Forty patients with congenital heart disease scheduled for open heart surgery under cardiopulmonary bypass (CPB) were evenly randomized into 2 groups. Coenzyme complex (1 bottle/10 kg) was given to the experimental group but not to the control group. The venous blood samples were collected at following time points. T₁: during anesthetic induction period (baseline), T₂: half an hour after aorta clamp, T₃: one hour after aorta clamp opened, T₄: 24 h after operation, T₅: 48 h after operation, T₆: 72 h after operation, and T₇: one week after operation. The levels of cardiac troponin I (CTnI), interleukin-8 (IL-8) and maleic dialdehyde (MDA) were measured. Right atrial appendage specimen was taken and processed for transmission electron microscope observation of myocardial ultrastructure. **Results** The levels of CTnI, IL-8, and MDA were significantly increased in the two groups during CPB, but the values in the experimental group were lower than those in the control group at following time points: (CTnI) one hour after aorta clamp opened and 24 h, 48 h, 72 h after operation ($P<0.05$ or 0.01); (IL-8) half an hour after aorta clamp, one hour after aorta clamp opened and 24 h, 48 h, 72 h after operation ($P<0.01$); and (MDA) one hour after aorta clamp opened and 24 h, 48 h after operation ($P<0.05$ or 0.01). The injury of myocardial cellular ultrastructure was seen in each group after aorta clamp was opened by different extents. However, more severe disorganization of myocardial cellular ultrastructure could be seen in the control group. **Conclusion** Coenzyme complex may reduce the production of oxygen free radical and inflammatory factor, subsequently reduce the release of CTnI, protecting myocardium under cardiopulmonary bypass in the open heart surgery.

[收稿日期] 2009-11-20 **[接受日期]** 2010-01-26

[基金项目] 南通市社会发展科技计划指令性项目(S2006025)。Supported by Subject of Science and Technology Plan on Social Development of Nantong(S2006025).

[作者简介] 王浩, 硕士. E-mail: flyingstar197997@sina.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 0513-85819176, E-mail: qunyuemi@sina.com

[Key words] coenzyme complex; extracorporeal circulation; cardiac surgical procedures; myocardial protection; myocardial reperfusion injury

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(2):173-177]

心肌保护是体外循环辅助下心内直视术研究的热点,其关键为减轻心肌缺血再灌注损伤和全身炎症反应。国产注射用辅酶复合物(贝科能)是从新鲜食用酵母菌内分离纯化获得的多种辅酶复合物,含有人体物质、能量代谢所必需的多种辅酶和生物活性物质,对心肺复苏或体外循环后心、脑、肾等重要脏器功能具有保护作用^[1-2],也有利于体外循环下冠状动脉移植患者的心肌保护^[3]。因此,本研究尝试在先天性心脏病患儿体外循环心内直视术中应用辅酶复合物,观察其心肌保护效果,并探讨可能的作用机制。

1 材料和方法

1.1 一般资料 选择2006年6月至2008年12月我院择期行体外循环心内直视术的先天性心脏病患儿40例, NYHA分级为I~II级,男23例,女17例,年龄3~12岁,体质量12~32 kg。患儿主要表现为感冒、咳嗽或体检被发现,包括房间隔缺损(或合并部分肺静脉异位引流)14例,室间隔缺损18例,房室隔缺损3例,肺动脉瓣狭窄3例,右室双腔心2例。所有患儿家属均知情同意并签署同意书;研究经院伦理委员会批准并备案。

1.2 术前麻醉及体外循环 所有患者术前30 min采用吗啡、东莨菪碱,麻醉诱导采用芬太尼、咪达唑仑和琥珀酰胆碱,气管插管后采用Ohmeda麻醉机控制呼吸,芬太尼-异氟烷维持,定期间断静注维库溴铵。Jostra体外循环机辅助循环,灌注流量60~100 ml·kg⁻¹·min⁻¹, Minimax膜肺氧合。当全身血流降温至32℃以下时阻断升主动脉,从升主动脉根部灌注高钾晶体冷停搏液使心脏停跳,心表放置冰屑维持心脏局部深低温。常规监测脉搏、血氧、心电图、心率及鼻咽温、肛温,桡动脉和颈内静脉穿刺分别监测有创血压、中心静脉压,术中间断进行血气分析及激活凝血时间(ACT)测定。

1.3 主要试药及研究分组 辅酶复合物(注射用复合辅酶)购自北京双鹭药业股份有限公司,国药准字H11020001,每支含辅酶A 100 U、辅酶I 0.1 mg、还原型谷胱甘肽不少于0.8 mg、三磷酸腺苷不少于0.2 mg、黄素腺嘌呤二核苷酸不少于3.0 μg,以及腺苷蛋氨酸、1,6-二磷酸果糖等。患儿随机分为辅酶复合物组和阴性对照组(每组20例);辅酶复合物组患儿开胸前静脉滴注复合辅酶(1支/10 kg),术后连用3 d, 1次/d, 剂量同前;阴性对照组不给予复合辅酶,术中采用常规的心肌保护措施。

1.4 标本的采集及指标的测定 所有患者分别在术前(T₁)、主动脉阻断30 min(T₂)、主动脉开放60 min(T₃)、术后24 h(T₄)、术后48 h(T₅)、术后72 h(T₆)、术后1周(T₇)各时间点经外周静脉采血。采用化学比色法测定血丙二醛(maleic dialdehyde, MDA)含量,试剂盒购自南京建成生物工程研究所;酶联免疫吸附试验-双抗体夹心法测定血白细胞介素8(interleukin-8, IL-8)水平,试剂盒购自Raybiotech公司;化学发光法检测血心肌肌钙蛋白I(cardiac-troponinI, CTnI)水平。由于体外循环血液稀释,所有实测值按如下公式进行校正:校正值=(术前Hct×实测值)/采样时Hct。此外,各组患者在主动脉阻断前和主动脉开放15 min时留取1 mm³右心耳组织,透射电镜(TEM)下观察其超微结构变化。

1.5 统计学处理 采用SPSS 11.5软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用方差分析,组间比较采用两样本均数t检验。

2 结果

2.1 患儿基线资料比较 结果(表1)表明:两组患儿的性别、年龄、体质量、左心射血分数(EF)、术前心功能分级、体外循环转流时间、主动脉阻断时间等差异均无统计学意义。

表1 患儿基线资料的比较

Tab 1 Comparison of general data between two groups

Group	Gender(M/F)	Age(year)	Weight m/kg	EF/%	Aorta clamp t/min	CPB t/min
Control	12/8	5.4±2.6	18.2±4.3	70.3±6.2	49.4±21.6	93.7±39.8
Experimental	11/9	4.9±3.0	18.2±5.6	71.2±5.8	42.4±16.7	98.4±38

2.2 患儿血清生化指标测定结果 血清MDA测定结果(表2):辅酶复合物组T₃、T₄时间点及对照组

T₃、T₄、T₅时间点,血清MDA水平均较各自T₁时间点显著升高($P < 0.01$);辅酶复合物组T₃、T₄、T₅时间点MDA值明显低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。

血清IL-8测定结果(表2):两组患儿T₃、T₄、T₅时间点,IL-8水平均较T₁时间点显著升高($P < 0.05$ 或 0.01);辅酶复合物组T₂、T₃、T₄、T₅、T₆时间

点IL-8水平明显低于对照组($P < 0.01$)。

血清CTnI测定结果(表2):辅酶复合物组T₃、T₄、T₅时间点和对照组T₃、T₄、T₅、T₆时间点,血清CTnI值均较T₁时间点显著升高($P < 0.01$);辅酶复合物组T₃、T₄、T₅、T₆时间点CTnI值明显低于对照组($P < 0.05$ 或 0.01)。

表2 各时间点患儿血清MDA、IL-8、CTnI含量的比较

Tab 2 Comparison of serum MDA, IL-8, and CTnI levels during CPB between two groups at each time point

($n=20, \bar{x} \pm s$)

Group	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆	T ₇
MDA $c_B/(nmol \cdot ml^{-1})$							
Control	4.23±0.7	5.27±0.7	10.8±2.0**	9.02±1.8**	6.49±1.4**	5.05±1.2	4.20±1.0
Experimental	4.32±0.9	5.20±0.8	9.05±1.7**△	6.10±1.3**△△	4.52±1.3△△	4.35±1.1	4.11±0.8
IL-8 $\rho_B/(pg \cdot ml^{-1})$							
Control	2.7±1.9	13.0±4.6	331.0±83.3**	94.3±27.7**	72.3±17.9**	29.7±11.9	3.4±2.1
Experimental	2.1±1.1	7.2±1.8△△	172.7±40.6**△△	29.3±5.5**△△	17.2±3.1*△△	7.3±2.0△△	1.9±1.1
CTnI $\rho_B/(ng \cdot ml^{-1})$							
Control	0.02±0.0	0.20±0.1	1.24±0.5**	2.57±0.7**	2.05±0.6**	1.19±0.3**	0.03±0.0
Experimental	0.03±0.0	0.15±0.1	0.80±0.3**△	1.96±0.5**△	1.28±0.4**△△	0.23±0.1△△	0.02±0.0

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs T₁ time point in the same group; △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ vs control group at the same time point

2.3 右心耳心肌细胞超微结构观察结果 与主动脉阻断前(图1A)相比,开放升主动脉后15 min两组均出现心肌细胞线粒体不同程度体积增大、肿胀(图1B、

1C);且辅酶复合物组(图1B)心肌细胞损伤明显轻于对照组(图1C),后者线粒体内嵴溶解明显,数量明显减少,呈空泡样变性,而且肌丝排列紊乱。

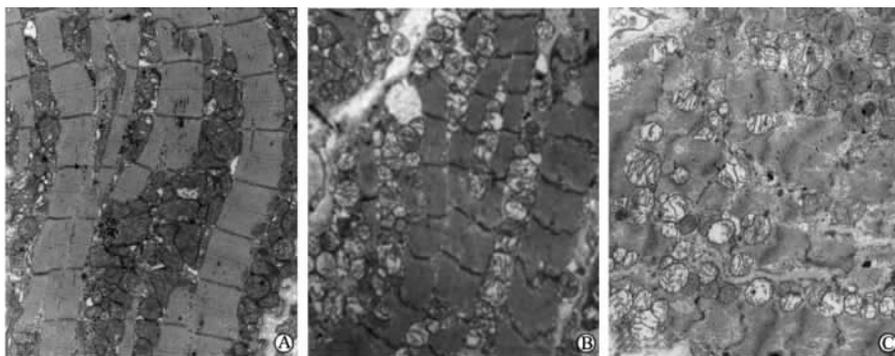


图1 透射电镜下心肌细胞超微结构的变化

Fig 1 Ultrastructural changes of myocardium under TEM

A: Before CPB, the structures of mitochondria are intact, no swelling or vacuolar degeneration, and myofilaments line up in order; B: 15 min after aorta clamp opened in experimental group, some mitochondria begin to swell, but no vacuolar degeneration; C: 15 min after aorta clamp opened in control group, mitochondria swell obviously to vacuolar degeneration, some cristae disappear, and myofilaments line up in disorder. Original magnification: $\times 12\ 000$ (A), $\times 10\ 000$ (B,C)

3 讨论

体外循环内心直视术中升主动脉的阻断会导致心脏缺血,虽然临床上已经有常规的心肌保护方法,但长时间缺血后的再灌注仍会导致不可逆的心肌损害(坏死或凋亡)^[4-5]。在心内直视术中,由于血液直接暴露于非生理性的体外循环装置和灌注、引流管

道的表面,与外科创伤、再灌注损伤、低温、麻醉^[6]等一起激活免疫系统,促发全身炎症反应^[7],严重影响患者术后康复和心功能恢复^[8]。

辅酶复合物含有人体物质、能量代谢必需的多种辅酶和生物活性物质,其中辅酶A(CoA)是多种酰基转移反应的辅酶,是参与形成乙酰CoA的重要底物,而后者是营养物质进入三羧酸循环的必经之

路。三磷酸腺苷(ATP)作为一种辅酶,参与体内糖、脂肪、蛋白质及核苷酸代谢,也是体内能量的主要来源。1,6-二磷酸果糖(FDP)是细胞内糖代谢的重要中间产物,是糖酵解限速酶 6-磷酸果糖激酶-1 的别构激活剂,能激活无氧糖酵解^[9],调节线粒体的氧化磷酸化^[10],为细胞提供 ATP,稳定细胞膜和溶酶体膜,维护线粒体结构和功能。FDP 可以通过抑制 6-磷酸葡萄糖脱氢酶,抑制中性粒细胞发生“呼吸爆发”,也可调节一氧化氮的生成,减轻内毒素的作用,从而抑制氧自由基的产生^[10]。还原性辅酶 I (NADH)是重要的递氢体,具有氧自由基清除作用,减少钙超载,稳定线粒体膜电位,上调抗凋亡基因和下调促凋亡基因,减少心肌细胞凋亡^[11-12]。S-腺苷蛋氨酸(SAM)是体内最重要的甲基转运体,是蛋氨酸的活性形式,是生物体内重要的代谢中间物质。SAM 通过转硫途径能提高细胞内 GSH 的含量,减少缺血再灌注期氧自由基的产生^[13]。

MDA 是脂质过氧化产物之一,其含量的高低间接反映了机体细胞受自由基攻击的严重程度。MDA 在体外循环中的全身性增高^[14]是心内直视术中发生氧化应激的有力证据。IL-8 是关键的炎症趋化因子之一,在体外循环术后心肌损伤的形成中起重要作用^[15-16]。缺血心肌局部产生和释放的 IL-8 能刺激不同细胞的黏附分子表达上调^[15],使中性粒细胞黏附于心肌细胞并释放活性氧和蛋白溶解酶;而体外循环中的 IL-8 则通过增强白细胞的活性和聚集,加剧心脏损伤^[4]。心脏术后 IL-8 等炎症因子水平的过度升高,还能激活巨噬细胞脱颗粒,导致组织损伤^[17]。本研究结果表明,主动脉开放后,患儿血清 MDA 和 IL-8 水平均较术前明显上升,与上述研究结果基本类似,提示体外循环心内直视术中存在氧化应激、缺血再灌注损伤和全身炎症反应。辅酶复合物组患儿血清 MDA 和 IL-8 水平维持的时间相对短于对照组,且其上升峰值明显低于对照组,证实辅酶复合物的干预减轻了体外循环期间氧化应激、自由基的产生和全身炎症反应。

心肌缺血损伤极早期即有 CTnI 的释放^[18],而且 CTnI 仅存在于心肌细胞,具有心肌特异性。线粒体是决定细胞损伤程度及显示损伤能否可逆的关键细胞器,也是清除破坏力极大的氧自由基酶系统活力最重要的部位。线粒体结构损伤直接与单个和群发性细胞凋亡启动有关,术后心肌细胞凋亡的发生将导致心脏收缩功能抑制^[19]。本研究结果发现,主动脉开放后,患儿血清 CTnI 的水平均较术前明显上升,说明体外循环心内直视术中存在心肌损伤,而辅酶复合物组血清 CTnI 的水平维持时间相对短

于对照组,且其上升的峰值要明显低于对照组,提示辅酶复合物的干预减轻了体外循环期间心肌损伤。透射电镜观察结果表明,开放升主动脉后两组均出现心肌细胞线粒体不同程度的体积增大、肿胀,而辅酶复合物组损伤明显轻于对照组,后者部分嵴消失,呈空泡样变性,肌丝排列紊乱。结果证实辅酶复合物具有保护线粒体等心肌细胞超微结构的功能。

综上所述,辅酶复合物可能通过 CoA 和 FDP 增强缺血期间的心肌细胞能量代谢,促进内源性能量合成,增加外源性能量储备(如 ATP),稳定心肌细胞线粒体等膜性结构,使得再灌注时氧自由基产生减少;又可通过 NADH、GSH、SAM 等有效清除体内产生的自由基,使机体炎症因子产生减少,抑制全身炎症反应,从而达到体外循环心内直视术中心肌保护的作用。

[参考文献]

- [1] 杨兴易,王学斌,林兆奋,赵良,周乃胜. 贝科能对心肺复苏后大鼠心、脑、肾的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15: 131-135.
- [2] 秦榜勇,余志豪,高振宇,万卫红. 注射用复合辅酶对体外循环缺血心肌的保护作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2007, 23: 46-47.
- [3] 赵晓刚,王维俊,周嘉,陈长志. 心肌肌钙蛋白 I 评价辅酶复合物在体外循环手术中的心肌保护作用[J]. 上海医学, 2005, 28: 945-948.
- [4] Suleiman M S, Zacharowski K, Angelini G D. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153: 21-33.
- [5] Yavuz T, Altuntas I, Odabasi D, Delibas N, Ocal A, Ibrism E, et al. Beneficial effect of the addition of nitroglycerin to the cardioplegic solution on lipid peroxidation during coronary artery bypass surgery[J]. Int Heart J, 2005, 46: 45-55.
- [6] Lehmann L E, Schroeder S, Hartmann W, Dewald O, Book M, Weber S U, et al. A single nucleotide polymorphism of macrophage migration inhibitory factor is related to inflammatory response in coronary bypass surgery using cardiopulmonary bypass[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2006, 30: 59-63.
- [7] Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2003, 9: 365-370.
- [8] Freyholdt T, Massoudy P, Zahler S, Henze R, Barankay A, Becker B F, et al. Beneficial effect of sodium nitroprusside after coronary artery bypass surgery: pump function correlates inversely with cardiac release of proinflammatory cytokines[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2003, 42: 372-378.
- [9] Ahn S M, Hwang J S, Lee S H. Fructose 1,6-diphosphate alleviates UV-induced oxidative skin damage in hairless mice[J]. Biol Pharm Bull, 2007, 30: 692-697.
- [10] Diaz-Ruiz R, Avéret N, Araiza D, Pinson B, Uribe-Carvajal S, Devin A, et al. Mitochondrial oxidative phosphorylation is regulated by fructose 1,6-bisphosphate. A possible role in crabtree

- effect induction[J]. *J Biol Chem*,2008,283:26948-26955.
- [11] Alano C C, Ying W, Swanson R A. Poly(ADP-ribose) polymerase-1-mediated cell death in astrocytes requires NAD⁺ depletion and mitochondrial permeability transition[J]. *J Biol Chem*,2004,279:18895-18902.
- [12] Ying W, Garnier P, Swanson R A. NAD⁺ repletion prevents PARP-1-induced glycolytic blockade and cell death in cultured mouse astrocytes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308:809-813.
- [13] Llacuna L, Mari M, Lluís J M, García-Ruiz C, Fernández-Checa J C, Morales A. Reactive oxygen species mediate liver injury through parenchymal nuclear factor-kappaB inactivation in prolonged ischemia/reperfusion[J]. *Am J Pathol*,2009,174:1776-1785.
- [14] Inselmann G, Köhler K, Lange V, Silber R, Nellessen U. Lipid peroxidation and cardiac troponin T release during routine cardiac surgery[J]. *Cardiology*,1998,89:124-129.
- [15] Ren G, Dewald O, Frangiannis N G. Inflammatory mechanisms in myocardial infarction[J]. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*,2003,2:242-256.
- [16] Sablotzki A, Dehne M G, Mann V, Görlach G, Mühlhling J, Zickmann B, et al. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*,1999,47:26-31.
- [17] Pasnik J, Moll J, Cywińska-Bernas A, Moll J, Sysa A, Zeman K. Proteolytic and cytokine balance abnormalities in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass[J]. *Kardiol Pol*, 2007,65:1208-1214.
- [18] Fishbein M C, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple F S. Myocardial tissue troponins T and I. An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia[J]. *Cardiovasc Pathol*,2003,12:65-71.
- [19] Boengler K, Dodoni G, Rodriguez-Sinovas A, Cabestrero A, Ruiz-Meana M, Gres P, et al. Connexin 43 in cardiomyocyte mitochondria and its increase by ischemic preconditioning[J]. *Cardiovasc Res*,2005,67:234-244.

[本文编辑] 贾泽军

· 书 讯 ·

《膀胱肿瘤家庭防治手册》已出版

本书由叶定伟主编,第二军医大学出版社出版,ISBN 978-7-81060-785-8,32开,定价:22.00元。

作为癌症患者及其家属,掌握一定的医学知识是十分必要的。当被诊断出癌症后,患者及其家属心中肯定有很多疑惑和担忧,通过亲戚朋友、网络媒体寻求到的信息,多少有点帮助,但不够精确。此书的目的,就是要回答患者及其家属想了解的一些常见问题。本书将探讨膀胱癌这一对我们大多数人来说完全陌生的疾病,但它确实危害着人类的健康,我们中有些人正在遭受着它的折磨。早在20世纪,膀胱癌就是我国最常见的十大恶性肿瘤之一,是我国最常见的泌尿系统恶性肿瘤。作为长期从事膀胱癌诊治的泌尿肿瘤专科医生,我们有责任让人们对该病有较全面和深入地了解。因此,我们结合多年的专科临床经验,以深入浅出的科普形式编撰此书,奉献给广大膀胱癌患者及其家属。本书采用了提问和回答的方式,向您传递有关膀胱癌的信息。例如,膀胱癌能否通过手术治愈?肿瘤扩散到膀胱外会有什么后果?没有膀胱我还能正常生活吗?别人会看到我挂的尿袋吗?等。我们精挑细选了100多个这样类似的问题,这也是膀胱癌患者及其家属向医生咨询最多的问题。回答既考虑了医学的临床实践,也从患者的角度去理解、去体会、去把握其中蕴含的奥妙,使得他们在关键的时候作出正确的、不必后悔的决定。

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>