

## HS-GC-MS/MS测定富马酸丙酚替诺福韦中微量的基因毒性杂质 *N*-亚硝基二甲胺

孙爽<sup>1,2</sup>, 王娜<sup>3</sup>, 雷勇胜<sup>1,2,4\*</sup>, 丁文字<sup>1,2</sup>, 王志鹏<sup>5</sup>, 张慕军<sup>1,2,4</sup>, 潘毅<sup>1,2</sup>, 陈蔚<sup>1,2</sup>, 陈华<sup>1</sup>

1. 天津药物研究院 原料药研发中心, 天津 300450
2. 天津泰普制药有限公司 技术研发中心, 天津 300450
3. 诺和诺德(中国)制药有限公司, 天津 300457
4. 中国医学科学院 药物代谢新技术创新单元, 天津 300450
5. 天津药物研究院药业有限责任公司, 天津 300450

**摘要:** 目的 采用顶空进样气相色谱三重四级杆质谱联用(HS-GC-MS/MS)法测定富马酸丙酚替诺福韦中微量的基因毒性杂质 *N*-亚硝基二甲胺(NDMA)。方法 采用三重四极杆GC-MS/MS, Agilent VF-WAX ms (30 m×0.25 mm, 1 μm) 色谱柱, 载气:氦气;恒流模式1.0 mL·min<sup>-1</sup>;程序升温, 进样口温度230 °C, 顶空温度130 °C; 质谱采用电子轰击电离源(EI), 电离能量为70 eV, 离子源温度230 °C, 多反应监测(MRM)模式进行检测, 溶剂为 *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)。进行专属性、系统适用性、检测限与定量限、线性与范围、准确度、精密度、溶液稳定性、耐用性考察。结果 NDMA与相邻色谱峰之间分离效果良好; NDMA在7.0~105.0 ng·mL<sup>-1</sup>线性关系良好, 检测限为3.5 ng·mL<sup>-1</sup>, 定量限为7.0 ng·mL<sup>-1</sup>; NDMA低、中、高质量浓度(56.70、84 ng·mL<sup>-1</sup>)回收率为95.6%~109.3%, RSD为4.0% (n=9); 重复性试验NDMA质量浓度RSD为6.5%, 中间精密度RSD为6.1%; 对照品溶液室温放置24 h稳定, 供试品溶液室温放置90 h内溶液稳定; 保持其他条件不变, 分别改变进样口温度(230、225、235 °C)、离子源温度(230、225、235 °C)、载气体积流量(1.0、0.9、1.1 mL·min<sup>-1</sup>)、顶空温度(130、128、132 °C), 方法耐用性良好。结论 所建立的方法准确度高、灵敏度高、简便可靠, 对仪器污染小, 可用于富马酸丙酚替诺福韦中NDMA的质量控制。

**关键词:** 富马酸丙酚替诺福韦; *N*-亚硝基二甲胺(NDMA); 顶空进样气相色谱三重四级杆质谱联用(HS-GC-MS/MS); 顶空进样; 基因毒性杂质

中图分类号: R991 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)08-1608-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.08.019

## Microdetermination of genotoxic impurity *N*-nitrosodimethylamine in tenofovir alafenamide fumarate by HS-GC-MS/MS

SUN Shuang<sup>1,2</sup>, WANG Na<sup>3</sup>, LEI Yongsheng<sup>1,2,4</sup>, DING Wenyu<sup>1,2</sup>, WANG Zhipeng<sup>5</sup>, ZHANG Mujun<sup>1,2,4</sup>, PAN Yi<sup>1,2</sup>, CHEN Wei<sup>1,2</sup>, CHEN Hua<sup>1</sup>

1. API R&D Center, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co., Ltd., Tianjin 300450, China
2. Technology R&D Center of Tianjin Taipu Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300450, China
3. Novo Nordisk (China) Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300457, China
4. Research Unit for Drug Metabolism, Chinese Academy of Medical Sciences, Tianjin 300450, China
5. TIPR Pharmaceutical Co., Ltd., Tianjin 300450, China

**Abstract: Objective** To establish a HS-GC-MS/MS method for the microdetermination of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) in tenofovir alafenamide fumarate. **Methods** GC-MS/MS was used, and the separation was performed on a Agilent VF-WAX ms column (30 m × 0.25 mm, 1 μm) with temperature programmed. Carrier gas: helium, Constant current mode of 1.0 mL·min<sup>-1</sup>. The inlet temperature was 230 °C and flow rate was 1.0 mL·min<sup>-1</sup>, headspace temperature was 130 °C. Mass spectrometry was used with EI

收稿日期: 2022-02-05

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目资助(2019-I2M-5-020);天津市科技计划项目(18YFZCSY00090)

第一作者: 孙爽,女,本科,研究方向为药物的质量研究。E-mail:sunshuang@tipr.com.cn

\*通信作者: 雷勇胜,男,硕士,副研究员,研究方向为药物的质量研究。E-mail:leiyongsheng@tipr.com.cn

source, the voltage was 70 eV, ion source temperature was 230 °C, and detected with selected ion monitoring (MRM) data acquisition mode. The samples were dissolved in NMP. Specificity, system applicability, limit of detection and limit of quantification, linearity and range, accuracy, precision, solution stability and durability were investigated. **Results** The separation between NDMA and adjacent autobiographic peaks was effective, NDMA was well correlated with the linearity range between 7.0—105.0 ng·mL<sup>-1</sup>. The limit of detection of NDMA was 3.5 ng·mL<sup>-1</sup> and the limit of quantitation was 7.0 ng·mL<sup>-1</sup>. The average recoveries of NDMA were between 95.6% and 109.3% at low, middle and high concentration, with the RSD ( $n = 9$ ) of 4.0%. RSD of reproducibility test NDMA was 6.5%, and RSD of intermediate precision was 6.1%. The control solution was stable at room temperature for 24 h, and the test solution was stable at room temperature for 90 h. The inlet temperature (230, 225, 235 °C), ion source temperature (230, 225, 235 °C), carrier gas volume flow rate (1.0, 0.9, 1.1 mL·min<sup>-1</sup>), and headspace temperature (130, 128, 132 °C) were changed with other conditions unchanged. The durability of the method was good. **Conclusion** The method is accurate, highly sensitive, simple and reliable with less pollution to the instrument, and it can be used for the quality control of the genotoxic impurity NDMA in tenofovir alafenamide fumarate.

**Key words:** tenofovir alafenamide fumarate; *N*-nitrosodimethylamine (NDMA); GC-MS/MS; headspace; genotoxic impurity

富马酸丙酚替诺福韦 (tenofovir alafenamide fumarate, TAF, 图1) 片由 Gilead Sciences 公司研发。于 2016 年 11 月在美国上市, 商品名为 Vemlidy; 于 2018 年在中国上市, 商品名为韦力得。适用于治疗成人和青少年 (年龄 12 岁及以上, 体质量至少为 35 kg) 慢性乙型肝炎, 是替诺福韦的一种磷酸酯前体药物。TAF 具有较强的靶向性, 良好的耐受性, 服药剂量仅为富马酸替诺福韦二吡啶酯的十分之一, 即可达到与其同样的治疗效果<sup>[1-2]</sup>。

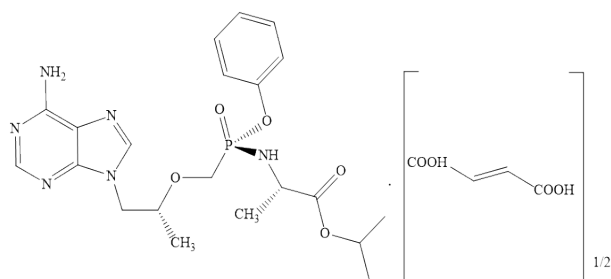


图1 TAF 结构式

Fig. 1 Structural formula of TAF

*N*-亚硝基二甲胺 (*N*-nitrosodimethylamine, NDMA, 图2) 属于亚硝胺类化合物, 在 2017 年 10 月 27 日世界卫生组织国际癌症研究机构公布的致癌物清单中属于 2A 类致癌物 (即基因毒性杂质)。亚硝胺类化合物是由脱质子的胺结合一个亚硝基形成, 通常是仲胺或者叔胺和亚硝基化试剂反应得到。其特点是在很低浓度时即可造成人体遗传物

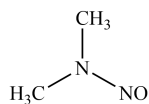


图2 NDMA 结构式

Fig. 2 Structural formula of NDMA

质的损伤, 进而导致基因突变并可能促使肿瘤发生<sup>[3]</sup>。自 2018 年发生的缬沙坦原料药 NDMA 含量超标事件<sup>[4]</sup>后, 国内外企业更加严格地控制药品中基因毒性杂质。其检测方法研究逐渐增多, 比如: 2018 年法国官方药物控制实验室 (OMCLs) 发布高效液相色谱 (HPLC) 法检测缬沙坦中 NDMA 的方法<sup>[5]</sup>; 2019 年 FDA 发布液相色谱-质谱联用 (LC-MS) 法检测血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 中 6 种亚硝胺类杂质<sup>[6]</sup>; 徐文峰等<sup>[7]</sup>采用高分辨质谱分析 (LC-Q-TQF-MS) 法检测氯沙坦钾中 *N*-亚硝基-*N*-甲基-4-氨基丁酸 (NMBA); 吴兆伟等<sup>[8]</sup>采用气相色谱-质谱联用 (GC-MS) 法测定缬沙坦中的 *N*-亚硝基二甲胺。近年来, 普遍采用高效液相或气相色谱法进行检测, 检测器多采用质谱检测器。现有的 LC-MS/MS 法的特点: ①样品前处理较复杂, 需涡旋混匀、离心或萃取等步骤; ②样品进样质量浓度基本在 10~30 mg·mL<sup>-1</sup>, 此浓度有降低色谱柱使用寿命及污染系统的风险; ③需筛选溶剂和流动相; ④方法通用性差, 根据不同的样品需调整色谱柱、流动相体系及色谱条件。GC-MS/MS 法的特点: ①样品前处理简单, 直接溶解即可进样; ②采用顶空进样的方式避免污染系统及色谱柱的同时, 可增大样品浓度, 以满足限度要求; ③无需筛选流动相; ④方法通用性良好。二者均可作为检测 NDMA 的方法, 而从长远角度来看, 后者更佳。

在 TAF 合成过程中使用二甲基甲酰胺 (DMF) 作为溶剂, 可能引入 NDMA<sup>[9]</sup>, 未见文献报道关于 TAF 中的 NDMA 的分析研究, 本研究拟建立顶空进样气相色谱三重四级杆质谱联用 (HS-GC-MS/MS) 方法对其进行控制, 并进行了完整的方法学验证, 证明该方法可用于 TAF 中的 NDMA 的定量

测定。

## 1 材料

### 1.1 仪器

Agilent 7890B-7697A-7000D 气相色谱三重四级杆质谱联用仪(美国 Agilent 公司); XS205DU 型电子分析天平(瑞士 Mettler 公司)。

### 1.2 试剂、试剂与对照品

TAF 原料药(批号 TAF-20180101、03201902001、03201902002、03201902003, 天津泰普制药有限公司); *N*-甲基吡咯烷酮(NMP)(Headspace-GC 级, 批号 L290U01, 北京百灵威科技有限公司); NDMA 对照品(质量分数 >99.0%, 批号 R5V6K-HR, 东京化成工业株式会社)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与质谱条件

毛细管色谱柱: Agilent VF-WAXms (30 m × 0.25 mm × 1 μm); 载气: 氦气; 恒流模式 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; 进样口温度 230 °C; 升温程序: 40 °C 保持 0.5 min, 以 20 °C·min<sup>-1</sup> 升至 230 °C, 保持 5 min; 分流比 5:1; 顶空温度 130 °C, 平衡时间 10 min, 顶空瓶体积 10 mL。

离子源: EI, 电离能量 70 eV; 质谱传输线温度 280 °C; 离子源温度 230 °C; MS 采集方式: 多反应监测(MRM); 定量离子对为 *m/z* 74→44.2, 碰撞能量 5 eV; 定性离子对为 *m/z* 74→42.2, 碰撞能量 18 eV。

### 2.2 溶液的配制

**2.2.1 对照品溶液的配制** 精密称取 NDMA 对照品适量, 用 NMP 溶解并定容, 配制成质量浓度为 5 μg·mL<sup>-1</sup> 的对照品储备液。取适量对照品储备液加 NMP 稀释成质量浓度为 70 ng·mL<sup>-1</sup> 的对照品溶液。

**2.2.2 阴性供试品溶液配制** 取各批次 TAF 20 mg, 置于 10 mL 顶空瓶中, 加 1 mL NMP, 迅速密封, 上机待测。

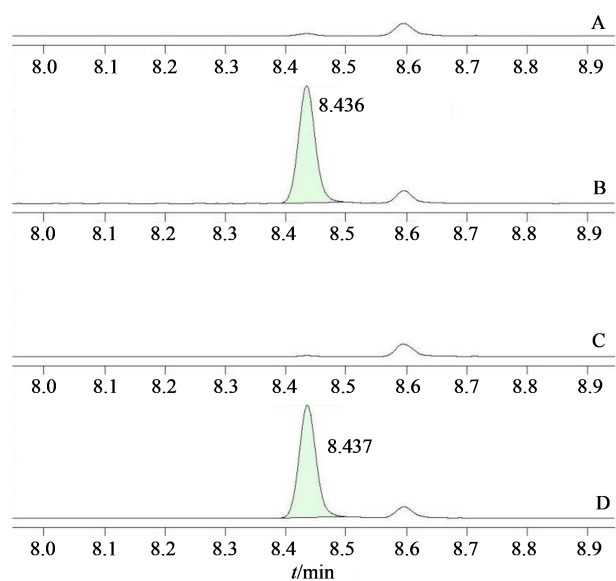
**2.2.3 阳性供试品溶液配制** 取各批次 TAF 20 mg, 置于 10 mL 顶空瓶中, 加 1 mL 对照品溶液, 迅速密封, 上机待测。

### 2.3 专属性试验

分别取空白溶剂(NMP)、对照品溶液、阴性供试品溶液、阳性供试品溶液, 按“2.1”项色谱条件检测, 记录色谱图(图3), 结果表明空白及样品基质对测定无干扰。

### 2.4 系统适用性

对照品溶液连续测定 6 次, 考察峰面积重复性,



A-空白溶剂; B-对照品溶液; C-阴性供试品溶液; D-阳性供试品溶液  
A-blank solvent; B-standard solution; C-negative sample solution; D-positive sample solution

图3 专属性试验色谱图

Fig. 3 Chromatograms of method specificity tests

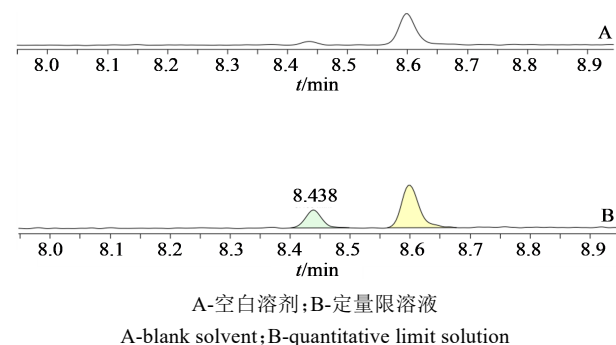
NDMA 峰面积的 RSD 为 4.4%。

### 2.5 检测限与定量限考察

精密量取对照品溶液, 用 NMP 稀释, 以信噪比大于 3 时相应的质量浓度作为检测限; 以信噪比大于 10 时相应的质量浓度作为定量限。精密量取检测限和定量限溶液各 1 mL, 分别置于 10 mL 顶空瓶中, 压盖密封。按“2.1”项色谱条件检测, 检测限溶液 2 份、定量限溶液 6 份, 并记录色谱图(图4)。检测限为 3.5 ng·mL<sup>-1</sup>, 定量限为 7.0 ng·mL<sup>-1</sup>。定量限溶液连续测定 6 次, RSD 为 7.8%。

### 2.6 线性与范围考察

分别精密量取对照储备液适量, 用 NMP 稀释制成质量浓度为 7、14、35、56、70、105 ng·mL<sup>-1</sup> 的线性溶液, 量取上述 6 份溶液各 1 mL, 分别置于 10 mL 顶



A-空白溶剂; B-定量限溶液  
A-blank solvent; B-quantitative limit solution

图4 定量限试验色谱图

Fig. 4 Chromatograms of method quantitative limit tests

空瓶中,迅速密封,按“2.1”项色谱条件检测,记录色谱峰响应值。以NDMA质量浓度为横坐标,NDMA峰面积为纵坐标,拟合线性回归方程。结果表明在7~105 ng·mL<sup>-1</sup>(定量限~150%)质量浓度与峰面积线性关系良好( $n=6$ ),线性方程为 $y=91.056\ 669x-110.271\ 872$ ;  $r$ 为0.999 8;  $Y$ 轴截距为100%浓度水平响应值的1.7%。

## 2.7 准确度

分别精密称取供试品(批号03201902003)20 mg(共9份),置于10 mL顶空瓶中,分别加入56、70、84 ng·mL<sup>-1</sup> 3个质量浓度水平的对照品溶液各1 mL,每个质量浓度平行配制3份,密封测定,计算加样回收率。NDMA限度回收率为95.6%~109.3%,RSD( $n=9$ )为4.0%。

## 2.8 精密度

**2.8.1 重复性** 取同一批供试品(批号03201902003)20 mg,置于10 mL顶空瓶中,加入对照品溶液1 mL,密封,平行配制6份,测定,考察质量浓度重复性。NDMA质量浓度的RSD为6.5%。

**2.8.2 中间精密度** 另一分析员在另一分析时间,进行中间精密度试验。6份中间精密度溶液中NDMA质量浓度RSD为6.1%;12份溶液中NDMA质量浓度RSD为6.1%。

## 2.9 溶液稳定性

分别取对照品溶液和阴性供试品溶液各1 mL置于10 mL顶空瓶中,密封,室温放置待测。对照品溶液每2小时测定1次,10 h内,对照品溶液中NDMA峰面积的RSD( $n=6$ )为6.7%,溶液稳定;供试品溶液分别于0、1、4、11、19、90 h进样,90 h内NDMA均未检出,溶液稳定。

## 2.10 耐用性

保持其他条件不变,分别改变进样口温度(230、225、235 °C)、离子源温度(230、225、235 °C)、载气体积流量(1.0、0.9、1.1 mL·min<sup>-1</sup>)、顶空温度(130、128、132 °C),在初始条件及上述各条件下,分别进样空白溶液、对照品溶液、阳性供试品溶液,密封测定。各耐用性条件下6份阳性供试品溶液中NDMA质量浓度RSD均不大于9%。

## 2.11 样品中NDMA的测定

按照“2.2.2”项方法配制4批TAF的供试品溶液,使用“2.1”项下的分析方法进行检测,4批次样品均无NDMA检出。

## 3 讨论

### 3.1 检测方法的选择

张岩琛等<sup>[10]</sup>的研究表明,采用LC-MS和GC-MS法对多批次二甲双胍进行检测,2种检测方法结果无明显差异。葛雨琦等<sup>[11]</sup>总结了各国药监局部门推荐的 $N$ -亚硝胺类物质检测方法,其中中国、美国、爱尔兰推荐(HS-)GC-MS/MS检测方法,法国推荐HPLC-UV检测方法,德国推荐LC-MS/MS检测方法。可以看出GC-MS法应用更广,与此同时FDA发布多种HS-GC-MS/MS的检测方法<sup>[12-13]</sup>,NDMA的检测限最低达 $1\times 10^{-8}$ 。本研究在FDA的HS-GC-MS/MS检测方法基础上进行优化。

### 3.2 溶剂的选择

分别采用水、二甲基亚砜、NMP配制NDMA对照品溶液进行检测,结果表明NDMA在NMP中响应较为稳定,且峰型较好,在其他溶液中响应均会随时间发生不同程度衰减,因此采用NMP作为溶剂。

### 3.3 进样系统的选择

对比直接进样和顶空进样2种方式,NDMA的检测结果无差异。而本实验采用顶空进样方法。主要考虑2个方面:一是顶空进样方法在对质量小易挥发物质的检测中具有优势,二是防止高浓度TAF原料药污染气相色谱仪的气化室。

### 3.4 GC-MS条件的选择

根据FDA指导文件<sup>[12]</sup>的方法,选择Agilent VF-WAXms(30 m×0.25 mm×1 μm)毛细管色谱柱,对升温程序进行优化,NDMA保留时间为8.4 min,检测时间为16 min,本研究发现顶空温度130 °C较120 °C响应更高。

### 3.5 NDMA限度的计算

参考《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》<sup>[14]</sup>,NDMA的每日最大摄入量约为96 ng。TAF的最大日剂量为25 mg,NDMA的限度定为 $3.5\times 10^{-6}$ 。

## 4 结论

建立了HS-GC-MS/MS法对TAF原料药中遗传毒性杂质NDMA进行准确定量,操作简单,数据可靠,为替诺福韦类药物中相关遗传杂质的检测提供了有效的参考方法。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 刘秀萍,任杰,张庆文,等.富马酸丙酚替诺福韦的合成[J].中国医药工业杂志,2019,50(8):863-867.

- Liu X P, Ren J, Zhang Q W, et al. Synthesis of tenofovir alafenamide fumarate [J]. *Chin J Pharm*, 2019, 50(8): 863-867.
- [2] 高彩杰, 刘建芬, 郭慧娟, 等. 富马酸丙酚替诺福韦片一种治疗慢性乙肝新药 [J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(5): 176-178.
- Gao C J, Liu J F, Guo H J, et al. Propofol Fumarate tenofovir tablet is a new drug for the treatment of chronic hepatitis B [J]. *Chin J Clin Ration Drug Use*, 2021, 14(5): 176-178.
- [3] 戚瑞卿, 巩丽萍, 邢 晟, 等. 气相色谱-热能分析法测定缬沙坦及其制剂中的 *N*-二甲基亚硝胺 [J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(8): 1501-1505.
- Xian R Q, Gong L P, Xing S, et al. Determination of *N*-dimethylnitrosamine in valsartan and its preparation by GC-TEA [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(8): 1501-1505.
- [4] EMA/CHMP/668548/2018 CHMP list of outstanding issues [S]. 2018.
- [5] OMCLS. Determination of NDMA in valsartan active substances and finished products by HPLC/UV [EB/OL]. (2018-09-21) [2022-02-05]. <https://www.edqm.eu/sites/default/files/omcl-method-determination-ndma-valsartan-ansm-september2018.pdf>.
- [6] FDA. Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) method for the determination of six nitrosamine impurities in ARB drugs [EB/OL]. (2019-05-21) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/media/125478/download>.
- [7] 徐文峰, 金鹏飞, 徐 硕, 等. LC-Q-TOF-MS法测定氯沙坦钾及其复方制剂中痕量杂质 *N*-亚硝基-*N*-甲基-4-氨基丁酸 [J]. *药物分析杂志*, 2019, 39(11): 2047-2050.
- Xu W F, Jin P F, Xu S, et al. Determination of trace impurity NMBA in potassium losartan and its compound preparations by LC-Q-TOF-MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2019, 39(11): 2047-2050.
- [8] 吴兆伟, 杜 凯, 王 琳, 等. GC-MS法测定缬沙坦中的 *N*-亚硝基二甲胺 [J]. *中国新药杂志*, 2019, 28(20): 2478-2481.
- Wu Z W, Du K, Wang L, et al. Determination of the contents of *N*-nitrosodimethylamine in valsartan by GC-MS [J]. *Chin J New Drugs*, 2019, 28(20): 2478-2481.
- [9] 裴洪凤, 刘成利, 张乃华, 等. 富马酸丙酚替诺福韦的工艺改进 [J]. *中国医药工业杂志*, 2021, 52(4): 499-502, 506.
- Pei H F, Liu C L, Zhang N H, et al. Improved synthetic process of tenofovir alafenamide fumarate [J]. *Chin J Pharm*, 2021, 52(4): 499-502, 506.
- [10] 张岩琛, 刘晓强, 黄海伟, 等. 采用不同方法评估二甲双胍原料药及其制剂中 *N*-亚硝胺二甲胺含量 [J]. *药物分析杂志*, 2021, 41(6): 1036-1040.
- Zhang Y C, Liu X Q, Huang H W, et al. Different methods to evaluate the content of *N*-nitrosodimethylamine in metformin and its preparations [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(6): 1036-1040.
- [11] 葛雨琦, 叶晓霞, 乐 健, 等. *N*-亚硝胺类基因毒性杂质毒性与检测方法研究进展 [J]. *药物分析杂志*, 2020, 40(1): 83-89.
- Ge Y Q, Ye X X, Le J, et al. Research progress on toxicity and detection methods of *N*-nitrosamines genotoxic impurities [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2020, 40(1): 83-89.
- [12] FDA. Combined *N*-Nitrosodimethylamine (NDMA) and *N*-Nitrosodiethylamine (NDEA) impurity assay by GC/MS-headspace [EB/OL]. (2019-01-28) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/media/123408/download>.
- [13] FDA. Combined headspace *N*-nitrosodimethylamine (NDMA), *N*-nitrosodiethylamine (NDEA), *N*-nitrosoethylisopropylamine (NEIPA), and *N*-nitrosodiisopropylamine (NDIPA) impurity assay by GC-MS/MS (EB/OL). (2019-04-29) [2022-02-05]. <https://www.fda.gov/media/124025/download>.
- [14] 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则 (试行). [EB/OL]. (2020-05-08) [2022-02-05]. [https://www.cqn.com.cn/ms/content/2020-05/09/content\\_8601615.htm](https://www.cqn.com.cn/ms/content/2020-05/09/content_8601615.htm).
- National Medical Products Administration Drug Evaluation Center. Technical Guidelines for the Research of nitrosamine impurities in Chemical Drugs (Trial scheme). [EB/OL]. (2020-05-08) [2022-02-05]. [https://www.cqn.com.cn/ms/content/2020-05/09/content\\_8601615.htm](https://www.cqn.com.cn/ms/content/2020-05/09/content_8601615.htm).

[责任编辑 兰新新]