素含量的影响 [J]. 中草药, 2003, 34(6): 506-508.
[38] 曹佩雪, 梁光义, 李 霞, 等. 葛根芩连汤不同配伍情况下葛根素、黄芩苷、小檗碱的含量比较 [J]. 中国医药学报, 2003, 18(3): 459-462.
[39] 戴开金, 罗奇志, 罗佳波, 等. 配伍对葛根芩连汤中葛根 HPCE 指纹图谱的影响 [J]. 中国中药杂志, 2004, 29(8): 81.
[40] 郭若男, 张云虎. 葛根芩连汤治疗小儿秋季腹泻伴高热、呕吐疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(4): 503.
[41] 王 颖. 葛根芩连治疗小儿湿热泄泻 [J]. 山东中医杂志, 2007, 26(2): 121.
[42] 徐劲松, 徐文冲, 霍志毅. 加味葛根芩连汤治疗湿热型急性腹泻疗效观察 [J]. 黑龙江中医药, 2009, 2: 14-15.
[43] 王战国, 胡慧玲, 兰 轲, 等. 试论基于代谢组学与方证理论的药效学-药动学方法研究中药复方配伍规律 [J]. 中草药, 2009, 40(2): 169-172.

知母中皂苷类成分研究进展

吉 星,冯毅凡
(广东药学院 中心实验室,广东 广州 510006)

摘 要:以化学结构进行归类,对知母中皂苷类化学成分的研究现状进行阐述,并对其药理作用加以简要介绍。全面详尽的介绍了知母中 40 种甾体皂苷成分的结构相关信息及部分皂苷成分的药理作用,为知母的进一步药效研究及成分分析等提供重要依据。

关键词:知母;呋甾皂苷;螺甾皂苷
中图分类号:R284 **文献标识码**:A **文章编号**:0253-2670(2010)04-附 12-04

Advances in studies on saponins in *Anemarrhena asphodeloides*

JI Xing, FENG Yi-fan
(Central Laboratory of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Key words: *Anemarrhena asphodeloides* Bunge; furostanol saponins; spirostanol saponins

知母为百合科植物知母 *Anemarrhena asphodeloides* Bunge 的干燥根茎,味苦,性寒,归肺、胃、肾经。具有清热泻火、滋阴润燥、止渴除烦等功效,主治温热病、高热烦渴、咳嗽气喘、燥咳、便秘、骨蒸潮热、虚烦不眠、消渴淋浊等症。

数 10 年来,国内外学者已对知母的化学成分进行了广泛深入的研究,发现知母中富含甾体皂苷、双苯吡酮类、黄酮类、木脂素类、多糖类、有机酸类及微量元素等成分。而其中,甾体皂苷类为主要成分,其在根茎中的量约为 6%,且种类繁多。现代药理对知母甾体皂苷类进行了大量的研究,具有改善记忆力、抑制血小板聚集、抗氧化和降血糖等药理作用。李春梅等[1]研究发现知母皂苷总提取物具有显著抑制 α-葡萄糖苷酶的活性。知母皂苷类成分可能为治疗人类一系列疾病提供有效的物质基础。但鉴于中药成分的复杂性,研究知母中的各种甾体皂苷类成分是进一步探索其具体药理活性的前提。

曾有文献报道知母中的皂苷化学成分的名称及结构信息,但其中最多只总结了 34 种皂苷类成分[2,3]。本文基于前人总结的基础上,通过查阅大量国内外资料,对知母的各皂苷类成分着重概括,据初步统计分析发现知母中现已有文献报道的甾体皂苷成分 40 种。此工作极大的丰富了知母皂苷类成分的名称、结构等方面的信息,也方便以后更好地进行知母皂苷类化学成分研究以及药理活性探索。

1 知母的皂苷类成分

根据知母皂苷类苷元结构的不同,可将其归纳为螺甾皂苷、呋甾皂苷两大类,各类结构及相关化合物的信息见图 1 和表 1、2。

2 皂苷类成分药理作用

2.1 抗氧化:杨茗[25]等发现,菝葜皂苷元(SAR)可明显升高去卵巢大鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活力、提高 GSH 水平,降低血清丙二醛(MDA)水平,说明 SAR 可有效提高去卵巢大鼠抗氧化能力,延缓衰老。Zhang 等[26]也研究了知母皂苷中 6 种甾体皂苷对人体嗜中性粒细胞中超氧化物产生的影响,结果发现这 6 种甾体皂苷都有不同程度的抑制超氧化物作用。

2.2 抗血小板聚集作用:邓云等[27]研究了一种知母水溶性化合物(皂苷)及其代谢产物体外对家兔血小板聚集的影响,结果发现,该知母皂苷经体内代谢产生的次级苷可明显抑制 ADP、胶原诱导的家兔血小板聚集,同时,该产物的药理作用也充分提示其通过抑制血小板聚集,可达到防治血管性痴呆、保护脑缺血的作用。李素燕等[28]也探究了知母皂苷 AⅢ体内外对大鼠血小板聚集和血栓形成的抑制作用,其研究证明,知

①收稿日期:2009-09-28
作者简介:吉 星(1984—),女,湖南株洲人,药物分析专业研究生,主要从事现代仪器分析应用研究。
Tel: (020) 39352527 Fax: (020) 39352523 E-mail: stars0330@126.com

母皂苷 AⅢ在体外可抑制由 ADP、胶原和凝血酶诱导的大鼠血小板的聚集,并呈量效关系,同时还证明了知母皂苷 AⅢ体内也可通过其抗凝血作用达到抗血栓的药效作用。

2.3 抗衰老、提高学习记忆能力:人和动物衰老时常出现脑功能障碍,如学习、记忆、联想和认知等方面的障碍,这种障碍和大脑 M 胆碱系统的功能低下有密切关系,包括 M 胆碱受体密度降低。而不少学者的研究发现知母对 M 受体有明显的上调作用。包·照日格图等[29]观察了知母皂苷元(ZMS)、ZMS 的 C25 甲基立体异构体(XMS)和蓣皂苷元(DIO)3 种皂苷元对大鼠心肌细胞自然减少的衰老细胞模型中 M 胆碱受体的调节作用,ZMS 和 XMS 均显示明显的对 M 受体的上调作用,并且呈现浓度依赖性;而 DIO 对 M 受体无上调作用,提示这可能与其具有 C5 和 C6 之间的双键有关。邓云等[30]进一步研究观察该药对双侧颈总动脉结扎致大鼠的学习记忆能力及脑源性神经生长因子(BDNF)、细胞间黏附分子(ICAM1)、血管细胞黏附分子(CAM-1)表达的影响,从而为其防治血管性痴呆、改善脑功能衰退提供实验依据。

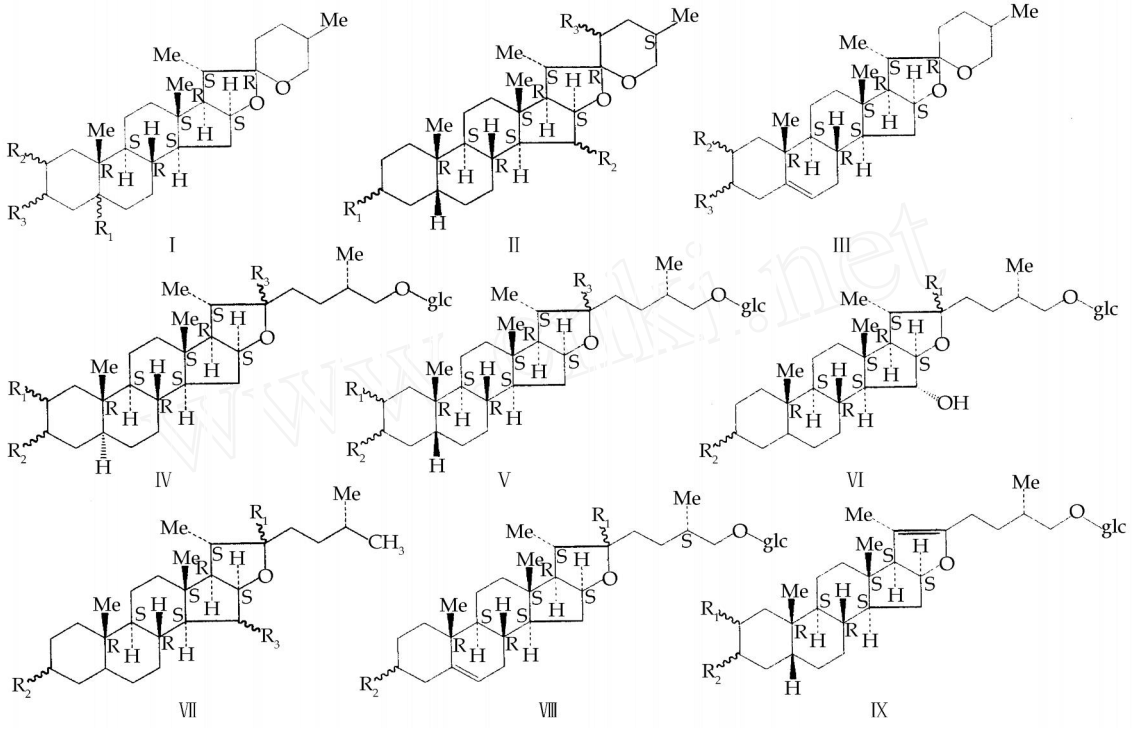

图 1 知母中甾体皂苷元骨架类型

Fig. 1 Skeletal types of steroidal aglycones in A. asphodeloides

表 1 知母中的螺甾皂苷(元)成分

Table 1 Spirostanol saponins (aglycones) in A. asphodeloides

NO.	化合物	骨架类型	R_1	R_2	R_3	C25	文献
1	菝葜皂苷元(sarsasapogenin)	Ⅰ	β-H	H	β-OH	S	4
2	异菝葜皂苷元(isoarsasapogenin)	Ⅰ	β-H	H	β-OH	R	4
3	新吉托皂苷元(neogitogenin)	Ⅰ	α-H	α-OH	β-OH	S	4
4	马尔可皂苷元(markosapogenin)	Ⅰ	β-H	β-OH	β-OH	S	4
5	知母皂苷 AⅠ(timosaponin AⅠ)	Ⅰ	β-H	H	β-O-gal	未知	5
6	知母皂苷 AⅡ(timosaponin AⅡ)	Ⅰ	β-H	β-OH	β-O-gal^2-glc	S	6
7	知母皂苷 AⅢ(timosaponin AⅢ)(西陵皂苷 A, xilingsaponin A)	Ⅰ	β-H	H	β-O-gal^2-glc	S	7、8
8	西陵皂苷 B(xilingsaponin B)	Ⅰ	β-H	H	β-O-glc^2-glc^3-glc	S	8
9	知母皂苷 AⅣ(timosaponin AⅣ)	Ⅰ	β-H	H	β-O-glc^2-mano	S	9
10	知母皂苷 F(C50)[timosaponin F(C50)]	Ⅰ	α-H	α-OH	β-O-β-gal^4-glc$^3_2$<xyl/glc	S	10
11	degalactotigonin	Ⅰ	α-H	H	β-O-β-gal^4-glc$^3_2$<xyl/glc	S	11
12	知母皂苷 F(C39)[timosaponin F(C39)]	Ⅱ	β-O-gal^2-glc	α-OH	β-OH	S	12
13	知母皂苷 G(C39)[timosaponin G(C39)]	Ⅱ	β-O-gal^2-glc	H	β-OH	S	12
14	知母皂苷 Ⅲ(anemarrhenasapinin Ⅲ)	Ⅱ	β-O-gal^2-glc	α-OH	H	S	13
15	薯蓣皂苷元(diosgenin)	Ⅲ		H	β-OH	R	14
16	知母皂苷 G(C50)[timosaponin G(C50)]	Ⅲ		α-OH	β-O-β-gal^4-glc$^3_2$<xyl/glc	S	10

表 2 知母中的呋甾皂苷(元)成分

Table 2 Furostanol saponins (aglycones) in A. asphodeloides

NO.	化合物	骨架类型	R_1	R_2	R_3	C25	文献
1	紫花吉托苷(purpureagitoside)	Ⅳ	α-OH	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)	α-OH	R	6
2	知母皂苷 D2(timosaponin D2)(知母皂苷 I2,timosaponin I2	Ⅳ	H	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)	OMe	S	15,16
3	知母皂苷 D1(timosaponin D1)(知母皂苷 I1,timosaponin I1)	Ⅳ	H	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)	OH	S	15,16
4	知母皂苷 B Ⅰ(timosaponin B Ⅰ)(知母皂苷 E,anemarsaponin E)	Ⅴ	H	β-O-β-gal^{2}-glc	OMe	S	17、18
5	知母皂苷 B Ⅱ(timosaponin B Ⅱ)(原知母皂苷 A Ⅲ,prototimosaponin A Ⅲ)	Ⅴ	H	β-O-β-gal^{2}-glc	OH	S	19、11
6	知母皂苷 B Ⅴ(C57)[timosaponin B Ⅴ(C57)]	Ⅴ	H	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(glc, glc)	OH	S	20
7	知母皂苷 B Ⅴ(C46)[timosaponin B Ⅴ(C46)]	Ⅴ	H	β-O-β-gal^{2}-glc	α-OMe	R	21
8	知母皂苷 B Ⅵ(timosaponin B Ⅵ)	Ⅴ	H	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(glc, glc)	OMe	S	20
9	知母皂苷 N(timosaponin N)	Ⅴ	β-OH	β-O-β-gal^{2}-glc	α-OH	S	6
10	知母皂苷 O(timosaponin O)	Ⅴ	β-OH	β-O-β-gal^{2}-glc	α-OMe	S	6
11	知母皂苷 I(anemarrhenasaponin I)	Ⅶ	OH	β-O-β-gal^{2}-glc	α-OH		22
12	知母皂苷 Ia(anemarrhenasaponin Ia)	Ⅶ	OMe	β-O-β-gal^{2}-glc	α-OH		22
13	知母皂苷 Ⅱ(anemarrhenasaponin Ⅱ)	Ⅶ	OH	β-O-β-gal^{2}-glc	β-H		13
14	知母皂苷 E1(timosaponin E1)	Ⅵ	OH	β-O-β-gal^{2}-glc		S	6
15	知母皂苷 E2(timosaponin E2)	Ⅵ	OMe	β-O-β-gal^{2}-glc		S	6
16	知母皂苷 C1(timosaponin C1)	Ⅷ	OH	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)		R	15
17	知母皂苷 C2(timosaponin C2)(知母皂苷 H2,timosaponin H2)	Ⅷ	OMe	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)		S	15、16
18	知母皂苷 H1(timosaponin H1)	Ⅷ	OH	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)		S	16
19	知母皂苷 B Ⅲ(timosaponin B Ⅲ)(知母皂苷 Ⅳ,anemarrhenasaponin Ⅳ;知母皂苷 B,timosaponin B;伪原知母皂苷 A Ⅲ,pseudoprototimosaponin A Ⅲ)	Ⅸ	H	β-O-β-gal^{2}-glc		S	17、13、18、23
20	知母皂苷 C(timosaponin C)	Ⅸ	H	β-O-β-glc^{2}-glc		S	18
21	知母皂苷 D(timosaponin D)	Ⅸ	β-OH	β-O-β-gal^{2}-glc		S	24
22	知母皂苷 B Ⅳ(C57)[timosaponin B Ⅳ(C57)]	Ⅸ	H	β-O-β-gal^{4}-glc$^{3}_{2}$(xyl, glc)		S	20
23	知母皂苷 B Ⅳ(C51)[timosaponin B Ⅳ(C51)]	Ⅸ	H	β-O-β-gal^{2}-glc^{4}-glc		S	9
24	薤白皂苷 F(macrostemonoside F)	Ⅸ	H	β-O-β-glc^{2}-glc		R	17

2.4 降血糖、血脂作用:李春梅等研究表明,知母皂苷 15 g/L 能显著抑制 α-葡萄糖苷酶的活性,抑制率达 73.09%,且能显著提高四氧嘧啶模型小鼠的糖耐量及降低餐后血糖。说明知母皂苷的降血糖作用可能是通过抑制 α-葡萄糖苷酶的活性,从而抑制肝脏的氨基酸转化成葡萄糖(即糖异生作用)或抑制糖原分解而实现的。糖尿病常伴有血脂升高,韩兵等[31]以高脂饲料喂养鹌鹑建立高血脂症和动脉粥样硬化模型,连续 ig 知母皂苷两周后发现,其血清中 TG、TC、LDL、HDL 明显降低,HDL/TC 比值提高,斑块面积缩小,表明知母皂苷对鹌鹑实验性高脂血症及动脉粥样硬化具有明显的抑制作用。

2.5 抗肿瘤作用:Takeda 报道[32]知母可抑制胃癌细胞 MKN45 和 KATO-Ⅲ生长并诱导其凋亡,其凋亡与线粒体细胞素 C 释放有关。王丽娟等[33]体内试验研究表明,薯蓣皂苷元对 3 种小鼠移植肿瘤肉瘤 180(S180)、腹水型肝癌(HepA)、小鼠宫颈癌 14(U14)均有明显的抑制作用,其抑瘤率约在 30%～50%,而对艾氏腹水癌(EAC)都没有抑制作用;在离体条件下,薯蓣皂苷元质量浓度在 0.1～100 μg/mL 时,对小鼠肺上皮癌细胞(L929)、人宫颈癌细胞(HeLa)、人乳腺癌细胞(MCF)3 种肿瘤细胞具有明显的抑制作用,在质量浓度为 100 μg/mL 时,肿瘤生长抑制率分别达到 85.4%、98.7% 和 83.2%。

2.6 减轻糖皮质激素不良反应:赵树进等[34]在临床研究和动物模型实验研究中发现服用知母皂苷口服液后,糖皮质激素所产生的不良反应明显减轻。动物实验表明:因服用糖皮质激素所致外周血淋巴细胞上升的 β 受体明显下降,而血浆皮质醇浓度、细胞糖皮质激素受体及其亲合力并未受到影响。

2.7 其他作用:据文献报道[35],多种知母皂苷及苷元对兔肾 Na^+、K^+-ATP 酶具有极为显著的抑制作用;知母皂苷也有降低转氨酶作用;以及抑制新生大鼠甲胎蛋白(AFP)的作用,用于治疗人肝癌转移裸大鼠,可使其生存期延长;知母皂苷还有杀软体动物作用,其中知母皂苷 A Ⅲ活性最强。

3 结语

综上所述,知母皂苷作为常用中药知母中的主要成分,其种类繁多,且研究发现知母总皂苷以及大部分皂苷单体成分都有着重要的药用价值。知母中各成分存在大量的同分异构

体,依靠传统的分离手段对大量的同分异构体不能得到较好的分离,因此建立有效全面分析知母中各种甾体皂苷类成分的方法极为重要。鉴于中药成分较为复杂,可以通过分类研究皂苷的结构及其相同药理活性来筛选得到活性部位,这样对于知母的单体分离要求将大为降低。对知母皂苷类成分进行总体的研究将是进一步探索其药理活性的前提,同时,随着对其化学成分的进一步研究,也将发现更多、更明确的药理作用,为人类的疾病提供更好的治疗物质及理论基础。

参考文献:

[1] 李春梅, 高永林, 李 敏, 等. 知母皂苷对小鼠血糖的影响 [J]. 中药药理与临床, 2005, 21(4): 22-23.

[2] 倪梁红, 秦民坚. 知母资源化学及药理研究进展 [J]. 中国野生植物资源, 2005, 24(4): 16-20.

[3] 季 德, 陆兔林, 宋 珅. 知母研究进展 [J]. 中华实用中西医杂志, 2005, 18(13): 260-262.

[4] Toshio K, Tatsuo Y, Nobuko I. Saponins of *Anemarrhena* rhizomes [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1963, 83: 892-896.

[5] Chae J P, Sch G. Saponin contents of cultivated *Anemarrhena asphodeloides* in Korea [J]. *Yakhak Hoechi*, 1971, 15(2): 64-75.

[6] 康利平, 马百平, 史天军, 等. 知母中的两种新呋甾皂苷 [J]. 药学学报, 2006, 41(6): 527-532.

[7] Toshio K, Tatsuo Y. Saponins of Timo (*Anemarrhenae* Rhizoma). Ⅱ Structure of timosaponin A-Ⅲ[J]. *Chem Pharm Bull*, 1963, 11(10): 1221-1224.

[8] 洪永福, 张广明, 孙连娜, 等. 西陵知母中甾体皂苷的分离与鉴定 [J]. 药学学报, 1999, 34(7): 518-521.

[9] Peng Y, Zhang Y J, Ma Z Q, *et al*. Two new saponins from *Anemarrhena asphodeloides* Bge. [J]. *Chin Chem Lett*, 2007, 18(2): 171-174.

[10] Ma B P, Wang B G, Dong J X, *et al*. New spirostanol glycosides from *Anemarrhena asphodeloides* [J]. *Planta Med*, 1997, 63(4): 376-379.

[11] Seiji N, Shinichiro K, Takao I, *et al*. Saponins of *Anemarrhenae* rhizoma [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1991, 111(6): 306-310.

[12] Meng Z Y, Zhang J Y, Xu S X, *et al*. Steroidal saponins from *Anemarrhena asphodeloides* and their effects on superoxide generation [J]. *Planta Med*, 1999, 65(7): 661-663.

[13] Setsuo S, Satoshi N, Koki I. New steroidal saponins from the rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* Bunge (Liliaceae) [J]. *Chem Pharm Bull*, 1994, 42(11): 2342-2345.

[14] Kenichi T, Tameto O, Ariyoshi S. Steroidal components of domestic plants. Constituents of the rhizome of *Anemarrhena asphodeloides*. Ⅱ Constituents of *Heloniopsis japonica* [J]. *Yakugaku Zasshi*, 1953, 73: 84-85.

[15] 杨军衡, 曾 雷, 易 诚. 中药知母新皂苷成分的研究 [J]. 天然产物研究与开发, 2001, 13(5): 18-21.

[16] 孟志云, 徐绥绪, 李 文, 等. 知母中新的皂苷成分 [J]. 中国药物化学杂志, 1999, 9(4): 294-298.

[17] 边 际, 徐绥绪, 黄 松, 等. 知母化学成分的研究 [J]. 沈阳药科大学学报, 1996, 13(1): 34-40.

[18] 马百平, 董俊兴, 王秉极, 等. 知母中呋甾皂苷的研究 [J]. 药学学报, 1996, 31(4): 271-277.

[19] Qin L P, Han T, Zhang Q Y, *et al*. Antiosteoporotic chemical constituents from Er-Xian Decoction, a traditional Chinese herbal formula [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 118(2): 271-279.

[20] 孟志云, 徐绥绪. 知母中三个新的呋甾皂苷 [J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(2): 130-131.

[21] 张玉晶, 宋少江, 马志强, 等. 中药知母中的一个新皂苷 [J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 4, 25(4): 279-281.

[22] 孟志云, 徐绥绪. 知母中的皂苷成分 [J]. 中国药物化学杂志, 1998, 8(2): 135-136.

[23] Nakashima N, Kimura I, Kimura M, *et al*. Isolation of pseudoprototimosaponin A Ⅲ from rhizomes of *Anemarrhena asphodeloides* and its hypoglycemic activity in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *J Nat Prod*, 1993, 56(3): 345-350.

[24] 孟志云, 徐绥绪, 周晓棉. 知母中新的甾体皂苷 [J]. 沈阳药科大学学报, 1998, 15(4): 254-256.

[25] 杨 茗, 季 晖, 戴胜军, 等. 菝葜皂苷元对去卵巢大鼠内分泌及抗氧化功能的影响 [J]. 中草药, 2007, 38(2): 245-247.

[26] Zhang J Y, Zhang M Y, Sugahara K, *et al*. Effect of steroidal saponins of *Anemarrhenae* rhizome on superoxide in human neutrophils [J]. *Biochem Biophy Res Comm*, 1999, 259(3): 636-639.

[27] 邓 云, 马百平, 徐秋萍, 等. 知母有效成分体内外给药对血小板凝集的抑制作用 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(12): 1460-1462.

[28] 李素燕, 赵振虎, 裴海云, 等. 知母皂苷Ⅱ抗血栓作用研究 [J]. 军事医学科学院院刊, 2006, 30(4): 340-342.

[29] 包·照日格图, 胡雅儿, 夏宗勤, 等. 三种甾体皂苷元对心肌细胞 M 受体的影响 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(9): 1140-1142.

[30] 邓 云, 马百平, 徐秋萍, 等. 知母有效成分对拟痴呆模型大鼠学习记忆的影响及机制 [J]. 中国药理学通报, 2005, 21(7): 830-832.

[31] 韩 兵, 李春梅, 李 敏, 等. 知母皂苷的降脂及抗动脉粥样硬化作用 [J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(11): 68-70.

[32] Takeda Y, Togashi H, Matsuo T, *et al*. Growth inhibiton and apoptosis of gastric cancer cell lines by *Anemarrhen asphodeloides* Bunge [J]. *J Gastroenterol*, 2001, 36(2): 79-90.

[33] 王丽娟, 王 岩, 陈声武, 等. 薯蓣皂苷元体内、外的抗肿瘤作用 [J]. 中国中药杂志, 2002, 27(10): 777-779.

[34] 赵树进, 韩丽萍, 李俭洪, 等. 知母皂苷及其苷元对动物模型β-肾上腺素受体的调整作用 [J]. 中国医院药学杂志, 2000, 20(2): 70-73.

[35] 朱起之, 赵树进. 知母皂苷对糖皮质激素副作用的影响 [J]. 实用医学杂志, 2001, 17(7): 583-584.

欢迎订阅《中草药》杂志 1996 - 2009 年增刊

为了扩大学术交流,提高新药研究水平,经国家新闻出版主管部门批准,我部从 1996 年起,每年出版增刊一册。

1996～2009 年增刊 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强,欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行,邮局订阅《中草药》不含增刊,但能提供订阅凭证者,购买增刊 7 折优惠,款到寄刊。

地址:天津市南开区鞍山西道 308 号(300193) **网址**:www 中草药杂志社. 中国; www tiprpress com

电话:(022) 27474913 23006821 **传真**:(022) 23006821 **E-mail**:zcy @tiprpress com