

南沙石珊瑚来源真菌 *Aspergillus terreus* SCAU139 的聚酮类代谢产物研究^{*}

张晓勇¹, 赵 婷², 农旭华^{2*}^{**}

(1. 华南农业大学海洋学院, 广东广州 510640; 2. 海南师范大学化学与化工学院, 海南海口 571158)

摘要:为了从海洋来源真菌的次生代谢产物中寻找抗植物病原真菌药物先导结构,采用PCR扩增技术对一株南沙石珊瑚来源真菌进行种属鉴定,运用柱色谱分离方法和波谱分析手段分离鉴定该菌株的次级代谢产物,并结合滤纸片扩散法测试单体化合物的抗菌活性。菌株鉴定为 *Aspergillus terreus*,从其代谢产物中分离鉴定出7个已知化合物,分别为4-hydroxy-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-benzaldehyde (**1**)、terrein (**2**)、4-hydroxybenzaldehyde (**3**)、monacolin K (**4**)、butyrolactone I (**5**)、pernolide D (**6**)、hydroxysulochrin (**7**),以上单体化合物对苹果黑点致病菌 *Alternaria alternate* 和菠萝黑心致病菌 *Curvularia australiensis* 的生长无明显抑制效果。石珊瑚来源真菌的次级代谢产物含有多种结构类型的聚酮类化合物。

关键词:石珊瑚来源真菌 聚酮 化学分离 结构鉴定 抗植物病原真菌活性

中图分类号:O62 文献标识码:A 文章编号:1005-9164(2020)05-0552-06

DOI:10.13656/j.cnki.gxkx.20201214.017

0 引言

珊瑚被称为海洋中的热带雨林,其表面和组织内部聚集着丰富的微生物资源^[1]。这些微生物与珊瑚生活在一起,通过合成次级代谢产物(化学防御物质)共同抵御外敌入侵和病害防御,是药物先导结构的重要来源^[2]。自20世纪90年代Dianne等^[3]从一株柳珊瑚来源链霉菌 *Streptomyces* sp. PG-19代谢产物中发现具有显著细胞毒活性的八元环内酯 octalactin A以来,国内外学者从珊瑚来源微生物次级代谢产物

中获得多个结构新颖、活性多样的先导化合物,为创新药物的研制提供了充分的分子基础^[4,5]。南沙群岛海域地处我国最南端,海洋微生物资源丰富,目前国内外对该海域微生物的天然产物化学研究开展得比较少,研究该海域微生物次级代谢产物的化学信息并挖掘其生物学功能对我国开发利用南沙群岛海洋微生物资源具有重要意义。本文对一株渚碧礁石珊瑚来源真菌 SCAU139 进行实验室的规模化发酵和次级代谢产物的化学分离鉴定,得到7个聚酮类化合物(**1**—**7**),并测试他们对苹果黑点致病菌 *Alternaria*

* 国家自然科学基金项目(41606100)和海南省自然科学基金项目(218QN235)资助。

【作者简介】

张晓勇(1978—),男,副教授,主要从事微生物学研究。

【**通信作者】

农旭华(1982—),男,讲师,主要从事天然药物化学研究,E-mail:nongxuhua4883@163.com。

【引用本文】

张晓勇,赵婷,农旭华.南沙石珊瑚来源真菌 *Aspergillus terreus* SCAU139 的聚酮类代谢产物研究[J].广西科学,2020,27(5):552-557.

ZHANG X Y, ZHAO T, NONG X H. Research on Polyketides of Secondary Metabolites from a Stony Coral-associated Fungal Strain *Aspergillus terreus* SCAU139 Collected from the Nansha Islands [J]. Guangxi Sciences, 2020, 27(5): 552-557.

alternate 和菠萝黑心致病菌 *Curvularia australiensis* 的抑制活性,初步揭示南沙海域海洋微生物代谢产物的化学多样性,为发现具有应用潜力的创新农药提供理论借鉴。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 出发菌株

出发菌株 SCAU139 从南沙渚碧礁采集的石珊瑚样品中分离到,并保藏于华南农业大学海洋生物资源保护与利用粤港澳联合实验室。指示菌苹果黑点致病菌和菠萝黑心致病菌保藏在中国科学院南海海洋研究所海洋微生物中心。

1.1.2 改良的 PDA 液体培养基

200 g 马铃薯切成小块,加水煮沸 20—30 min,用 8 层纱布过滤,加入 20 g 葡萄糖和 30 g 海盐,搅拌均匀,补水定容到 1 000 mL,自然 pH 值。

1.1.3 主要仪器和设备

柱层析硅胶(100—200 目,200—300 目)和高效薄层制备板(HSG-FR₂₅₄R),烟台江友硅胶开发有限公司生产;凝胶 LH-20,Pharmacia 公司生产;ESI-MS 质谱仪(Finnigan LCQDECAXP HPLC-MASS),赛默飞公司生产;超导核磁共振仪(Bruker DRX-400 型,内标为 TMS),布鲁克公司生产;半制备型高效液相色谱仪(Agilent 1260 LC,Agilent Eclipse XDB-C₁₈,ODS S-51T 1T 250 × 9.4 mm i. d.),安捷伦公司生产;旋转蒸发仪(EYELAN-1100V-W 型),日本东京理化株式会社生产;液相用甲醇为色谱纯,MERCK 公司生产;其他溶剂均为分析纯。

1.2 方法

1.2.1 菌种发酵

从菌种保存的试管斜面上取一环在装有 15 mL 新鲜改良 PDA 固体培养基的平板中划线,放置在培养箱 28℃ 培养 3 d,再接种到装有 200 mL 新鲜 PDA 液体培养基的 500 mL 锥形瓶中,置于摇床 28℃、200 r/min 培养 3 d 制成种子液,按 5% 的接种量接种到装有 400 mL 新鲜 PDA 液体培养基的 1 000 mL 锥形瓶,28℃ 静置发酵 28 d,共发酵 50 L 培养液。

1.2.2 化合物的提取分离

取 1.2.1 节发酵液,经 8 层纱布过滤得到菌液和菌体,菌液用乙酸乙酯萃取浓缩,菌体用 80% 丙酮浸泡并超声提取浓缩,菌液和菌体粗提物合并得到浸膏

30 g。浸膏用甲醇溶解,过正相柱层析(100—200 目),氯仿-甲醇(体积比 100 : 0—0 : 100)梯度洗脱,得到 6 个部位(Fr. 1—Fr. 6)。部位 Fr. 3 过减压反相色谱柱得到 5 个馏分(Fr. 3-1—Fr. 3-5),馏分 Fr. 3-2 过 LH-20 凝胶柱收集到 5 个小馏分(Fr. 3-2-1—Fr. 3-2-5),馏分 Fr. 3-2-2 由 HPLC 制备(体积比 45 : 55)得到化合物 1(5 mg,t_R = 15 min)和 2(8 mg,t_R = 10 min);馏分 Fr. 3-2-3 过凝胶柱得到 3 个小馏分(Fr. 3-2-3-1—Fr. 3-2-3-3),馏分 Fr. 3-2-3-2 由 HPLC 制备(体积比 55 : 45)得到化合物 3(10 mg,t_R = 13 min)和 4(6 mg,t_R = 18 min);部位 Fr. 4 继续过正相柱层析(200—300 目)收集到 6 个馏分(Fr. 4-1—Fr. 4-6),馏分 Fr. 4-2 过减压反相色谱柱得到 5 个馏分(Fr. 4-2-1—Fr. 4-2-5),小馏分 Fr. 4-2-3 由 HPLC 制备(体积比 60 : 40)得到化合物 5(13 mg,t_R = 16 min)和 6(9 mg,t_R = 21 min);小馏分 Fr. 4-2-4 由 HPLC 制备(体积比 60 : 40)得到化合物 7(7 mg,t_R = 12 min)。

1.2.3 抗菌实验

按照文献[6]的药敏纸片法,将苹果黑点致病菌和菠萝黑心致病菌接种到改良的 PDA 液体培养基中摇床培养 3 d,得到的菌液超声打散并使用脱脂棉过滤。使用涂布棒将滤液均匀涂布到改良的 PDA 固体培养基上。样品初始浓度均为 10 mg/mL,阳性对照多菌灵(CAS:10605-21-7,Aladdin)杀菌剂的初始浓度为 2 mg/mL。用打孔器将滤纸制成直径 6 mm 的无菌小圆纸片,用定量移液枪吸取 5 μL 待测化合物的甲醇溶液滴加在滤纸片上,待甲醇挥发后,将其贴于准备好的含菌固体培养基中,置于 28℃ 培养 24—48 h,观察是否产生抑菌圈。重复 2 次。

1.2.4 菌株鉴定

海洋真菌菌株 SCAU139 分离自中国南沙渚碧礁石珊瑚,其总 DNA 按照文献[7]的方法提取。采用引物 ITS1(5'-TCCGTAGGTGAAACCTGCGG-3') 和 ITS4(5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC -3') 对总 DNA 中的 ITS 序列进行 PCR 扩增,回收纯化 PCR 产物并委托上海美吉生物医药科技有限公司进行 ITS 测序测定。将测出来的 ITS 序列在 GenBank 上进行 BLAST 分析。

2 结果与分析

2.1 化学结构鉴定结果

从一株渚碧礁石珊瑚来源真菌 SCAU139 的次

级代谢产物中鉴定出 7 个聚酮类化合物,他们的结构

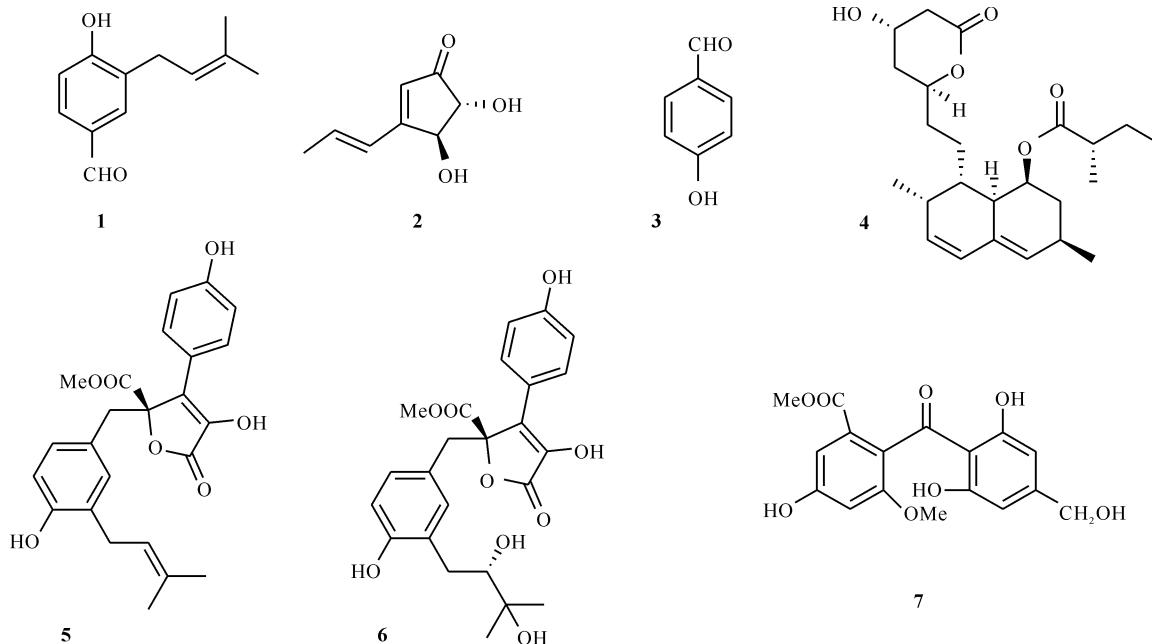


图 1 真菌 SCAU139 代谢产物中鉴定出的化学结构

Fig. 1 Chemical structure identified in the metabolite of SCAU139

2.2 单体化合物的波谱数据

化合物 1: 淡黄色粉末, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 9.73 (1H, s, H-7), 7.60 (1H, dd, J = 2.0 Hz, H-2), 7.58 (1H, J = 2.0, 8.0 Hz, H-6), 6.94 (1H, d, J = 8.0 Hz, H-5), 5.29 (1H, m, H-9), 3.27 (2H, d, J = 7.0 Hz, H-8), 1.71 (3H, s, H-12), 1.67 (3H, s, H-11); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 190.9 (C-7), 161.8 (C-4), 132.1 (C-10), 130.6 (C-2), 130.1 (C-6), 128.5 (C-3), 127.9 (C-1), 121.9 (C-9), 115.1 (C-5), 27.7 (C-8), 25.5 (C-11), 17.6 (C-12)。经与文献[8]的数据对比, 鉴定化合物 1 为 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-benzaldehyde。

化合物 2: 白色晶体, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 6.67 (1H, dq, J = 7.0, 16.0 Hz, H-7), 6.33 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-6), 6.00 (1H, s, H-5), 5.77 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-3), 5.68 (1H, d, J = 7.0 Hz, H-2), 4.53 (1H, brd, J = 5.0 Hz, 2-OH), 3.93 (1H, brd, J = 3.5 Hz, 3-OH), 1.82 (3H, d, J = 7.0 Hz, 8-CH₃) ; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 204.1 (C-1), 169.0 (C-4), 140.1 (C-7), 125.8 (C-6), 125.2 (C-5), 81.2 (C-2), 76.8 (C-3), 19.5 (C-8)。经与文献[9]的数据对比, 确定化合物 2 为土曲霉酮 (terrein)。

见图 1。

化合物 3: 淡黄色粉末, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 9.77 (s, CHO), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-2, H-6), 6.91 (2H, d, J = 8.4 Hz, H-3, H-5); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 190.8 (1-CHO), 163.9 (C-4), 132.1 (C-1), 128.1 (C-2, C-6), 116.0 (C-3, C-5)。经与文献[10]的数据对比, 确定化合物 3 为对羟基苯甲醛 (4-hydroxybenzaldehyde)。

化合物 4: 白色晶体, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{H} 5.96 (1H, d, J = 16.0 Hz, H-15), 5.80 (1H, dd, J = 6.0, 9.6 Hz, H-13), 5.51 (1H, m, H-16), 5.23 (1H, m, H-10), 5.19 (1H, s, H-5), 4.49 (4.09, m, H-3), 2.65 (H-2a), 2.41 (H-2b), 1.31—1.96 (10H, m, CH₂-4, CH₂-6, CH₂-7, CH₂-11, CH₂-22), 1.07 (6H, m, CH₃-23, CH₃-24), 0.84 (6H, m, CH₃-18, CH₃-19); ^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ_{C} 175.5 (C-20), 170.2 (C-1), 133.1 (C-16), 131.5 (C-14), 129.1 (C-13), 128.2 (C-15), 75.8 (C-5), 67.4 (C-10), 61.3 (C-3), 40.7 (C-21), 38.5 (C-2), 36.4 (C-9), 36.0 (C-8), 35.4 (C-4), 32.4 (C-6), 31.9 (C-11), 30.1 (C-17), 26.9 (C-12), 26.3 (C-22), 23.6 (C-7), 22.6 (C-19), 16.0 (C-24), 13.6 (C-18), 11.4 (C-23)。经与文献[11]的数据对比, 确定化合物 4 为洛伐他汀 (monacolin K)。

化合物 5:无色晶体,¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 10.54 (1H, brs, 1-OH), 9.96 (1H, brs, 17-OH), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3, H-5), 6.89 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2, H-6), 6.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-16), 6.49 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, H-15), 6.37 (1H, brd, *J* = 2.0 Hz, H-19), 5.02 (1H, m, H-21), 3.74 (3H, s, CH₃-12), 3.00 (2H, m, CH₂-20), 1.62 (3H, s, CH₃-23), 1.53 (3H, s, CH₃-24); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 169.9 (C-11), 167.9 (C-9), 157.9 (C-1), 153.8 (C-17), 138.1 (C-8), 131.4 (C-22), 130.9 (C-19), 128.8 (C-3, C-5), 128.4 (C-15), 127.5 (C-7), 126.5 (C-18), 123.1 (C-14), 122.4 (C-21), 121.1 (C-4), 115.8 (C-2, C-6), 114.1 (C-16), 84.7 (C-10), 53.5 (C-12), 38.1 (C-13), 27.5 (C-20), 25.5 (C-23), 17.5 (C-24)。经与文献[12]的数据对比,确定化合物 5 为 butyrolactone I。

化合物 6:淡黄色油状物,¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.62 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2', H-6'), 6.91 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3'', H-5''), 6.65 (1H, s, H-2''), 6.55 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, H-6''), 6.49 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-5''), 4.52 (1H, t, *J* = 8.8 Hz, H-8''), 3.77 (3H, s, 5-OCH₃), 3.57 (1H, d, H-6 α), 3.49 (1H, d, H-6 β), 3.04 (2H, m, CH₂-7''), 1.28 (3H, s, CH₃-10''), 1.15 (3H, s, CH₃-11''); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ_C 169.7 (C-5), 169.2 (C-1), 158.8 (C-4''), 156.6 (C-4'), 137.3 (C-2), 130.1 (C-6''), 129.5 (C-2', C-6'), 128.0 (C-3), 126.9 (C-2''), 126.8 (C-3''), 124.7 (C-1''), 122.2 (C-1''), 116.1 (C-3', C-5''), 108.5 (C-5''), 89.2 (C-8''), 86.0 (C-4), 72.3 (C-9''), 53.6 (5-OCH₃), 38.9 (C-6), 30.5 (C-7''), 25.9 (C-10''), 23.9 (C-11'')。经与文献[13]的数据对比,确定化合物 6 为 pernolide D。

化合物 7:淡黄色粉末,¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ_H 6.90 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6), 6.69 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-4), 6.23 (2H, s, H-3' and H-5'), 4.35 (2H, s, 4'-CH₂OH), 3.64 (3H, s, 3'-OCH₃), 3.63 (3H, s, 1-COOCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ_C 199.9 (C-7), 165.7 (1-COOCH₃), 161.8 (C-2', C-6'), 158.2 (C-5), 156.8 (C-3), 152.2 (C-4'), 127.9 (C-1), 126.2 (C-6), 109.8 (C-1'), 107.2 (C-3', C-5'), 104.1 (C-2), 103.5 (C-4), 62.4 (4'-CH₂OH), 56.0 (3'-OCH₃),

52.1 (1-COOCH₃)。经与文献[14]的数据对比,确定化合物 7 为 hydroxysulochrin。

2.3 菌株的鉴定

海洋真菌菌株 SCAU139 的 ITS 序列在 Gen-Bank 上进行 BLAST 分析,发现该序列与已知菌株 *Aspergillus terreus* KU743892 的相似度为 99%,同时结合真菌形态学分析(图 2),鉴定菌株 SCAU139 为 *A. terreus*。



图 2 真菌 *A. terreus* SCAU139 的形态学特征

Fig. 2 Morphological characteristics of fungal strain *A. terreus* SCAU139

2.4 抗真菌实验结果

对分离到的 7 个单体化合物,采用滤纸片法测试其对苹果黑点致病菌和菠萝黑心致病菌的抑制活性。结果显示:化合物 1—7 对上述 2 种真菌的生长无明显的抑制活性,阳性对照多菌灵能较显著抑制这 2 种真菌的活性,抑制圈直径约为 20 mm。

3 结论

对一株南沙石珊瑚来源真菌 *A. terreus* SCAU139 进行次级代谢产物的化学研究,得到 7 个聚酮类化合物,化合物 2 在其他海洋真菌菌株的代谢产物中也有发现^[15-17],暗示其具有一定的化学生态学意义。初步测试 7 个化合物对苹果黑点致病菌 *Alternaria alternate* 和菠萝黑心致病菌 *Curvularia australiensis* 的抑制活性,结果表明他们没有明显的抗真菌活性。

参考文献

- [1] MEGAN J H, AMY A. Coral microbiome database: Integration of sequences reveals high diversity and relatedness of coral-associated microbes [J]. Environmental Microbiology Reports, 2019, 11(3):372-385.
- [2] SANG V T, TAD T T, VINH L B, et al. Coral and

- coral-associated microorganisms: A prolific source of potential bioactive natural products [J]. *Mar Drugs*, 2019, 17(8):468. DOI:10.3390/md17080468.
- [3] DIANNE M T, MARK R, WILLIAM F, et al. Octalactins A and B: Cytotoxic eight-membered-ring lactones from a marine bacterium, *Streptomyces* sp. [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113(12):4682-4683.
- [4] HOU X M, HAI Y, GU Y C, et al. Chemical and bioactive marine natural products of coral-derived microorganisms (2015—2017) [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2019, 26(38):6930-6941.
- [5] HOU X M, XU R F, GU Y C, et al. Biological and chemical diversity of coral-derived microorganisms [J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2015, 22(32):3707-3762.
- [6] ACAR J F, GOLDSTEIN F W, KITZIS M D, et al. Resistance pattern of anaerobic bacteria isolated in a general hospital during a two-year period [J]. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1981, 8(Suppl D):9-16.
- [7] LAI X T, CAO L X, TAN H M, et al. Fungal communities from methane hydrate-bearing deep-sea marine sediments in South China Sea [J]. *The ISME Journal*, 2007, 1(8):756-762.
- [8] VU M, HERFINDAL L, JUVIK O J, et al. Toxic aromatic compounds from fruits of *Narthecium ossifragum* L. [J]. *Phytochemistry*, 2016, 132:76-85.
- [9] 梁廷梅, 卞晓凤, 王聪, 等. 1 株南沙群岛柳珊瑚来源真菌 *Aspergillus terreus* 中化合物及 mPTPB 酶抑制活性研究[J]. 中国海洋药物, 2016, 35(4):35-39.
- [10] 李红霞, 邓铁忠, 陈玉, 等. 灯心草酚性成分的分离与结构鉴定[J]. 药学学报, 2007, 42(2):174-178.
- [11] ENDO A, NEGISHI Y, IWASHITA T, et al. Biosynthesis of ML-236B (Compactin) and monacolin K [J]. *The Journal of Antibiotics*, 1985, 38(3):444-448.
- [12] RAO K V, SADHUKHAN A K, VEERENDER M, et al. Butyrolactones from *Aspergillus terreus* [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2000, 48(4):559-562.
- [13] PAULWATT N, DAMRONG S, NATTAWUT B, et al. Butenolide and furandione from an endophytic *Aspergillus terreus* [J]. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 2010, 58(9):1221-1223.
- [14] ATSUMI S, CHISAKO S, MIYAKO K, et al. Hydroxyisuloschrin, a tea pollen growth inhibitor from the fungus *Aureobasidium* sp. [J]. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2003, 67(2):442-444.
- [15] PARVATKAR R R, D'SOUZA C, TRIPATHI A, et al. Aspernolides A and B, butenolides from a marine-derived fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Phytochemistry*, 2009, 70(1):128-132.
- [16] LI H L, LI X M, YANG S Q, et al. Induced terreins production from marine red algal-derived endophytic fungus *Aspergillus terreus* EN-539 co-cultured with symbiotic fungus *Paecilomyces lilacinus* EN-531 [J]. *The Journal of Antibiotics*, 2020, 73(2):108-111.
- [17] HAROON M H, PREMARATNE S R, CHOUDHRY M I, et al. A new β -glucuronidase-inhibiting butyrolactone from the marine endophytic fungus *Aspergillus terreus* [J]. *Natural Product Research*, 2013, 27(12):1060-1066.

Research on Polyketides of Secondary Metabolites from a Stony Coral-associated Fungal Strain *Aspergillus terreus* SCAU139 Collected from the Nansha Islands

ZHANG Xiaoyong¹, ZHAO Ting², NONG Xuhua²

(1. College of Marine Science, South China Agricultural University, Guangzhou, Guangdong, 510640, China; 2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Hainan Normal University, Haikou, Hainan, 571158, China)

Abstract: The secondary metabolites of a stony coral-associated fungal strain *Aspergillus terreus* SCAU139 collected from Nansha Islands were investigated by methods of column chromatographic isolation and spec-

troscopic analysis. In order to find the leading structure of anti-phytopathogenic fungus drugs from the secondary metabolites of marine-derived fungi, PCR amplification technology was used to identify the species of a fungus from Nansha stony coral. The column chromatography and spectral analysis methods were used to separate and identify the secondary metabolites of the strains and to test the antibacterial activity of the monomer compounds combined with the filter paper diffusion method. The strain was identified as *Aspergillus terreus*, and 7 known compounds were isolated and identified from its metabolites, namely 4-hydroxy-3-(3-methyl-2-buten-1-yl)-benzaldehyde (**1**), terrein (**2**), 4-hydroxybenzaldehyde (**3**), monacolin K (**4**), butyrolactone I (**5**), pernolide D (**6**), hydroxysulochrin (**7**). The above monomer compounds have no obvious inhibitory effect on the growth of *Alternaria alternate* and *Curvularia australiensis*. The secondary metabolites of fungi derived from stony corals contain polyketides of various structural types.

Key words: stony coral-associated fungus, polyketides, chemical isolation, structural elucidation, anti-microbial activity against plant pathogenic fungi

责任编辑:陆 雁



微信公众号投稿更便捷

联系电话:0771-2503923

邮箱:gxxkx@gxas.cn

投稿系统网址:<http://gxkx.ijournal.cn/gxkx/ch>