



中华人民共和国国家标准

GB/T 27828—2011

化学品 体外皮肤腐蚀 经皮电阻试验方法

Chemicals—Test method of *in vitro* skin corrosion—
Transcutaneous electrical resistance test(TER)

2011-12-30 发布

2012-08-01 实施

中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局
中国国家标准化管理委员会 发布

前 言

本标准按照 GB/T 1.1—2009 给出的规则起草。

本标准与经济合作与发展组织 OECD 化学品测试指南 No. 430(2004)《体外皮肤腐蚀:经皮电阻试验法》(英文版)技术性内容一致。

本标准做了下列结构和编辑性修改:

- 增加了范围一章;
- 将 OECD No. 430:2004“介绍”部分并入了“引言”部分;
- 删除了 OECD No. 430:2004“介绍”部分中的“本指南中的定义见附录”;
- 将 OECD No. 430:2004“初始考虑”部分并入了“引言”部分;
- 将 OECD No. 430:2004“附录:定义”章并入了“术语和定义”部分;
- 计量单位改成为我国法定计量单位。

本标准由全国危险化学品管理标准化技术委员会(SAC/TC 251)提出并归口。

本标准起草单位:中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所、宁波检验检疫科学技术研究院、中国检验检疫科学研究院、中国化工经济发展中心。

本标准主要起草人:侯粉霞、马中春、慈颖、林铮、杨挺、陈小青、龙再浩、林振兴。

引 言

皮肤腐蚀作用是指皮肤接触受试物后所产生的不可逆的皮肤组织损伤[见全球化学品统一分类和标签制度(Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals, GHS)中的定义]^[1]。本标准则提供了一项不使用活体动物就可进行皮肤腐蚀性评价的试验方法。

皮肤腐蚀试验通常需要使用实验动物^[2]。在 OECD 化学品测试指南 404 的 2002 年修订版及其增补中考虑到了该试验方法可能会对实验动物造成痛苦和伤害。因此,考虑变更为体外皮肤腐蚀试验方法以避免给实验动物造成的痛苦和伤害。

完全取代动物体内皮肤腐蚀试验(OECD 404)的主要困难在于还没有正式的、独立的、经确认的体外腐蚀试验方法。建立皮肤腐蚀替代试验方法的第一步应该是开展方法确认前的预验证试验^[3],然后才能进行正式的体外皮肤腐蚀试验^[4-5]的方法确认研究^[6-8]。根据上述有关试验的结果以及其他相关的文献资料,认为人体皮肤模型试验(OECD 431)和经皮电阻试验方法(即本标准)可用于评价体内皮肤腐蚀性^[9-11]。

有关确认试验的研究结果以及其他已发表的研究资料表明大鼠经皮电阻试验方法(TER 试验)^[12-13]能可靠地识别已知的皮肤腐蚀性和非皮肤腐蚀性^[5,9]。

本试验可用于鉴定化学物及其混合物的腐蚀性。另外,依据已有的信息(如 pH 值、结构-活性关系、人和/或动物资料)并通过证据权衡分析,本标准也可用于鉴定化学物及其混合物的非腐蚀性^[1-2,11,14]。本标准通常不能提供受试物皮肤刺激方面的信息,也不能对腐蚀性物质按照 GHS 规则进一步加以分类^[1]。

为全面评价单次经皮染毒后受试物对皮肤的局部作用,建议采用一种有前后顺序的测试策略(见 OECD 404^[2]和 GHS^[1])。该测试策略包括先进行体外皮肤腐蚀试验和体外皮肤刺激试验,然后再考虑使用活体动物进行试验。

化学品 体外皮肤腐蚀 经皮电阻试验方法

1 范围

本标准规定了化学品体外皮肤腐蚀经皮电阻试验方法的术语和定义、试验原理、试验方法、试验数据和报告。

本标准适用于经皮电阻体外皮肤腐蚀试验。

2 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

2.1

体内皮肤腐蚀 *skin corrosion in vivo*

皮肤接触受试物 4 h 后产生的不可逆损伤,即从表皮到真皮出现了可见性坏死。腐蚀性作用的特征有:溃疡、出血、血性结痂,14 d 后表现为皮肤萎缩褪色、局部斑秃和结痂等改变。对于可疑的皮肤损伤要进行组织病理学检查。

2.2

经皮电阻 *transcutaneous electrical resistance, TER*

皮肤的电阻抗性,用电阻值(k Ω)来表示。采用惠斯登电桥来记录皮肤对离子的通透性,是一种简单稳定的评价皮肤屏障功能的方法。

3 试验原理

将受试物涂敷到置于两层测试系统中的表皮表面,保持 24 h。在该测试系统中,层与层之间的试验用皮肤可作为一个独立的功能层。试验用皮肤来自于经安乐处死的 28 日龄~30 日龄的大鼠。根据皮肤角质层缺失的程度及皮肤屏障功能的减低(TER 低于阈值)情况来鉴定受试物是否具有腐蚀性^[12]。大量化学物的大鼠 TER 测试结果表明,大多数 TER 值远远高于 5 k Ω (常大于 10 k Ω)或低于 5 k Ω (常小于 3 k Ω),故将判定大鼠皮肤腐蚀与否的 TER 临界值定为 5 k Ω ^[12]。

通常,对活体动物皮肤无腐蚀性的物质,无论是否具有刺激性,测定的 TER 值一般不低于 5 k Ω 。此外,使用不同的皮肤或不同的试验装置时,TER 临界值可能发生改变,此时,需要进一步验证。

本试验程序中加入了解色方法,以确认阳性结果(包括 TER 值接近 5 k Ω 时)。如果角质层遭到了破坏,则会增加离子的通透性,从而可用染色方法进行验证。已有证据证明,采用大鼠皮肤进行的 TER 试验可预测家兔体内腐蚀性试验(OECD 404^[2])结果。需要指出的是,采用家兔体内试验进行皮肤腐蚀性和皮肤刺激性的检测结果与人体皮肤斑贴试验的结果具有高度的一致性^[15]。

4 试验方法

4.1 实验动物

已有研究证明大鼠皮肤对化学物更敏感,故选用大鼠皮肤进行试验^[10]。所用大鼠的鼠龄和品系很

重要,以确保用于试验的大鼠皮肤处于毛发尚未开始生长前的毛囊休眠阶段。

选用约 22 日龄的 Wistar 大鼠(或其他相近品种),雌雄皆可。用小剪刀仔细剪掉大鼠背部和侧腹部毛发。然后小心擦拭动物。同时把染毒部位涂抹抗生素溶液(如含有效浓度的链霉素、青霉素、氯霉素和两性霉素溶液,以抑制细菌生长),3 d~4 d 后用抗生素溶液再清洗动物一遍。如剪毛后角质层已经恢复正常,在第二次清洗后 3 d 内,动物可用于试验。

4.2 试验用皮肤的制备

在大鼠为 28 日龄~30 日龄(该年龄非常关键)时将其处以安乐死。取下每只动物的背侧部皮肤并小心去除多余的皮下脂肪,制成直径大约为 20 mm 的试验用皮肤。试验用皮肤可采用适当方法贮存储用,因为大量试验结果证明,贮存之后试验用皮肤的阳性对照和阴性对照的数据与新鲜皮肤获得的数据相同。

将试验用皮肤置于聚四氟乙烯(PTFE)管的一端,并使皮肤的表皮面朝向 PTFE 管并与其接触。再用“O”形橡胶环将试验用皮肤压紧并固定在 PTFE 管的底部,剪去多余的皮肤。PTFE 管和“O”形橡胶环的规格(见附录 A 中 A.1)。用凡士林将“O”形橡胶环与 PTFE 管端密封。用弹簧线夹将 PTFE 管固定在一个装有硫酸镁溶液(154 mmol/L)的接收管中(见附录 B 中 B.1),并使 PTFE 管下端的试验用皮肤完全浸入硫酸镁溶液中。每只大鼠的皮肤可制备 10 块~15 块试验用皮肤。

试验开始前,分别从每只动物制备的试验用皮肤中取两片进行电阻测定以进行质量控制。这两块试验用皮肤的电阻均须大于 10 k Ω 时才可使用剩余的试验用皮肤进行试验。如果低于 10 k Ω ,则由该只动物的皮肤制成的试验用皮肤都不能用于试验。

4.3 受试物和对照物的染毒

每次试验应同时设立阳性对照和阴性对照以确保试验系统处于正常状态。应使用来自同一只动物的试验用皮肤。建议阳性对照使用 10 mol/L 的盐酸、阴性对照使用蒸馏水。

试验时,将 150 μ L 液态受试物均匀地涂敷于 PTFE 管内的试验用皮肤表面。如果受试物是固体,则应加入足够量的受试物均匀地铺到试验用皮肤上以保证整个外皮的表面都被覆盖,再向固体受试物表面加 150 μ L 去离子水并轻轻摇动管子,混匀。为使固体受试物与皮肤达到最有效的接触,应将受试物加热至 30 $^{\circ}$ C 使其溶解或软化,或将受试物研磨成细粉状。

试验时每个试验组和对照组要使用 3 个试验用皮肤。受试物应在 20 $^{\circ}$ C~23 $^{\circ}$ C 条件下染毒皮肤 24 h 后,用 30 $^{\circ}$ C 水将试验用皮肤上的受试物冲洗干净。

4.4 TER 测定

采用低电压交流惠斯登电桥(Wheatstone bridge)测定皮肤阻抗即 TER(经皮电阻)^[13]。通常惠斯登电桥的工作电压是 1 V~3 V,正弦波或三角波惠斯登电桥的交流电频率为 50 Hz~1 000 Hz,测量范围至少为 0.1 k Ω ~30 k Ω 。在验证试验中使用的电桥在频率 100 Hz 或 1 000 Hz(可以串联也可以并联)时,其电感系数、电容、电阻的应能分别达到 2 000 H、2 000 μ F 和 2 M Ω 的上限。进行 TER 腐蚀性测定时,测量结果以频率为 100 Hz、串联条件下的电阻值来表示。

测量电阻前,应在试验用皮肤上涂敷足够量的 70%酒精以降低皮肤的表面张力。几秒钟后去除酒精并加入 154 mmol/L 硫酸镁溶液 3 mL 使皮肤组织水化。将电桥的电极放置于试验用皮肤的两侧、测量电阻值(k Ω /试验用皮肤)(见附录 B 中 B.1)。电极的直径和位于鳄鱼嘴夹夹距以下部分的电极长度见图 A.1。电阻测量过程中,要将夹持内电极的鳄鱼嘴夹置于 PTFE 管顶端以确保浸泡在硫酸镁溶液中的电极长度保持不变。将外电极插入到接收管底部。PTFE 管上的弹性回形针和底部的距离应保持不变(见附录 A 中 A.1),因为这个距离会影响电阻的测量值。因此,内电极与试验用皮肤之间的距离也应保持不变并且要尽量短(1 mm~2 mm)。

如果测量所得的电阻值大于 20 kΩ 时,可能是由于试验用皮肤上残留有受试物所致,应进一步除去这些残留的受试物,例如可用戴手套的拇指堵住 PTFE 管,摇晃约 10 s,弃去管内的硫酸镁溶液并加入新鲜的硫酸镁溶液后再次测量电阻。

试验装置的性能、大小以及所使用的试验程序可影响 TER 值。判断腐蚀性的 5kΩ 临界值仅适用于在本方法要求的试验装置和试验程序条件下测量的 TER 值判定。如果改变试验条件或使用不同的试验装置,则可以选择不同的阈值。因此,有必要从用于验证试验的化学物质^[4-5]中或从与受试物类似的物质中选择一系列的参照物质进行试验,借以对试验方法和电阻阈值进行矫正。一些推荐的合适化学物质参见附录 C。

4.5 染色方法

某些非腐蚀性物质可使 TER 值降低至 5 kΩ 临界值以下,因为这些物质可让离子通过角质层从而降低电阻^[5]。例如,中性有机物和具有表面活性的化学物质(包括去污剂、乳化剂和其他表面活性剂)能去除皮肤上的脂质从而增加皮肤的离子通透性。因此,如果受试物的 TER 值低于或接近 5 kΩ 但没有肉眼可见的皮肤损伤时,则对照组和染毒组都应进行染料渗透试验以确定 TER 值的降低是由于皮肤渗透性增高引起还是由于皮肤腐蚀引起^[3,5]。由于后者常常会导致皮肤角质层损伤,当在皮肤表面加入硫酸若丹明 B 染料后,染料会迅速渗透皮肤角质层并使下面的皮肤组织染色。这种染料对很多种化学物质稳定,且不受后续的萃取试验影响。

4.6 硫酸若丹明 B 染料的应用与清除

4.6.1 测定 TER 后,去除硫酸镁溶液,并仔细检查皮肤有无明显损伤。如没有观察到明显损伤,则要在试验用皮肤上加入 10%(质量/体积)的硫酸若丹明 B(酸红 52;C. I. 45100;CAS 号 3520-42-1)水溶液 150 μL,作用 2 h 后,用温度至少为室温的自来水冲洗表皮约 10 s 以去除多余或未结合的染料。

4.6.2 小心地从 PTFE 管上取下试验用皮肤并放入装有 8 mL 去离子水的瓶中(例如 20 mL 的玻璃闪烁瓶),轻轻震摇 5 min 以去除多余或未结合的染料。重复上述清洗步骤后,将试验用皮肤移入装有 5 mL 30%(质量/体积)的十二烷基硫酸钠(SDS)蒸馏水溶液的瓶中,60 °C 孵育过夜。

4.6.3 孵育后,取出试验用皮肤并将其丢弃。将剩余溶液在 21 °C 离心 8 min(相对离心力为 175g)。吸取 1 mL 上清液并用 30% SDS 溶液稀释到原体积的 5 倍,测量溶液在 565 nm 的光密度(D)。

4.7 计算染料含量

可通过 D 值来计算每块试验用皮肤中硫酸若丹明 B 染料的含量^[5](硫酸若丹明 B 染料在 565 nm 处的摩尔消光系数是 8.7×10^4 ;相对分子质量为 580)。用合适的标准曲线得出每块试验用皮肤的染料含量,并根据重复测定值(平行测定值)来计算每块试验用皮肤染料的平均含量。

4.8 结果解释

4.8.1 如果阳性对照和阴性对照的 TER 测定值在表 1 要求的范围内,则可认为试验的结果是可信的。

表 1 电阻抗范围

对 照 组	物 质	电阻范围/kΩ
阳性	10 mol/L 盐酸	0.5~1.0
阴性	蒸馏水	10~25

4.8.2 如果阳性对照和阴性对照的染料与试验用皮肤的结合量在表 2 要求的范围内,则可认为试验的结果是可信的。

表 2 染料量范围

对 照 组	物 质	染料含量范围/(μg /试验用皮肤)
阳性	10 mol/L 盐酸	40~100
阴性	蒸馏水	15~35

4.8.3 符合下列情况可认为受试物对皮肤不具有腐蚀性:

- a) 受试物的 TER 平均值大于 5 k Ω ;或者
- b) TER 平均值低于或等于 5 k Ω ,并且
 - 试验用皮肤未见明显的损伤;而且
 - 试验用皮肤的染料含量均值低于 10 mol/L 盐酸阳性对照的染料含量均值(见 4.8.2 中的可接受范围)。

4.8.4 符合下列情况则可认为受试物对皮肤具有腐蚀性:

- a) 受试物的 TER 均值低于或等于 5 k Ω 并且皮肤有明显的损伤;或者
- b) TER 均值低于或等于 5 k Ω ,并且
 - 试验用皮肤没有明显的损伤;但是
 - 试验用皮肤的染料含量均值高于或等于 10 mol/L 盐酸阳性对照的染料含量均值(见 4.8.2 中的阳性对照值)。

5 试验数据和报告

5.1 数据

以表格的形式列出受试物组、阳性对照组和阴性对照组的电阻值(k Ω)和试验用皮肤染料含量均值(μg /试验用皮肤)(单个试验数据和平行组的均值),还应列出重复测定的每个测定值和均值。

5.2 试验报告

试验报告应包括以下信息:

- a) 受试物和对照物:
 - 1) 化学名(如 IUPAC 或 CAS 名称)及 CAS 号;
 - 2) 化学物质或其制剂组分的含量(质量分数)、纯度和物理性质;
 - 3) 理化特性(如物理状态、pH 值、稳定性、水溶性);
 - 4) 试验前对受试物和对照物的处理(例如加热、研磨等);
 - 5) 稳定性(如已知就在报告中提供)。
- b) 实验动物:
 - 1) 动物品系和性别;
 - 2) 动物的年龄;
 - 3) 动物的来源、饲养条件及饲料等;
 - 4) 皮肤制备的细节。

- c) 试验条件：
 - 1) 试验系统的标准曲线；
 - 2) 染料含量测定标准曲线；
 - 3) TER 测量的详细试验步骤；
 - 4) 染料含量测定的详细试验步骤(需要时)；
 - 5) 对试验程序做任何修改的描述；
 - 6) 腐蚀性作用判断标准。
- d) 结果：
 - 1) 以表格形式报告每只动物及每块试验用皮肤的 TER 值和染料结合量的数据表格；
 - 2) 观察到的任何症状。
- e) 讨论。
- f) 结论。

附录 A
(规范性附录)
聚四氟乙烯 (PTFE) 管尺寸示意图

A.1 聚四氟乙烯 (PTFE) 管的尺寸 (见图 A.1)。

单位为毫米

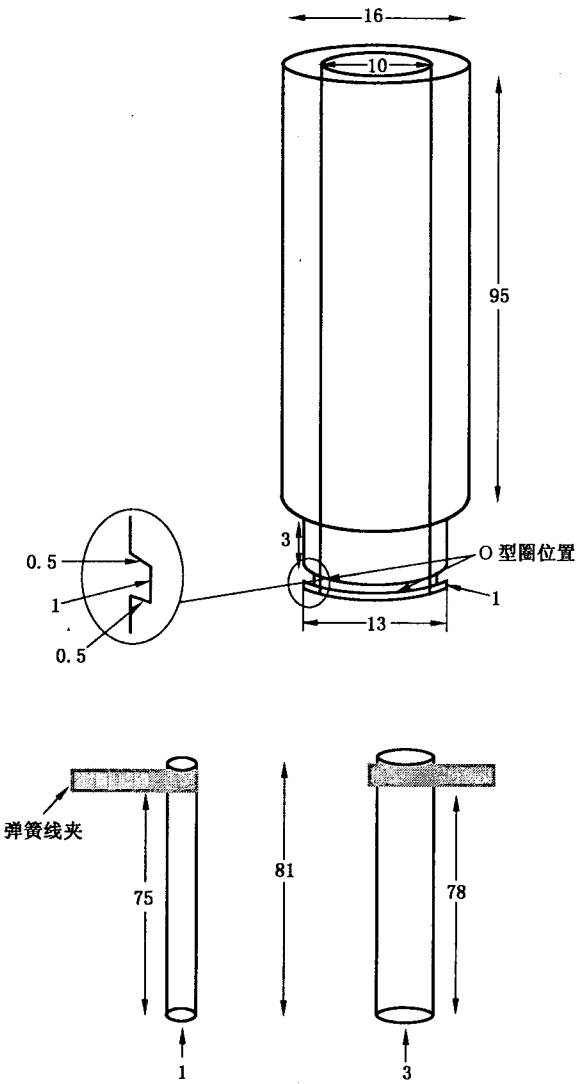


图 A.1 聚四氟乙烯 (PTFE) 管尺寸示意图

附录 B
(规范性附录)
鼠皮肤 TER 测试器具示意图

B.1 鼠皮肤 TER 测试器具的示意图(见图 B.1)。

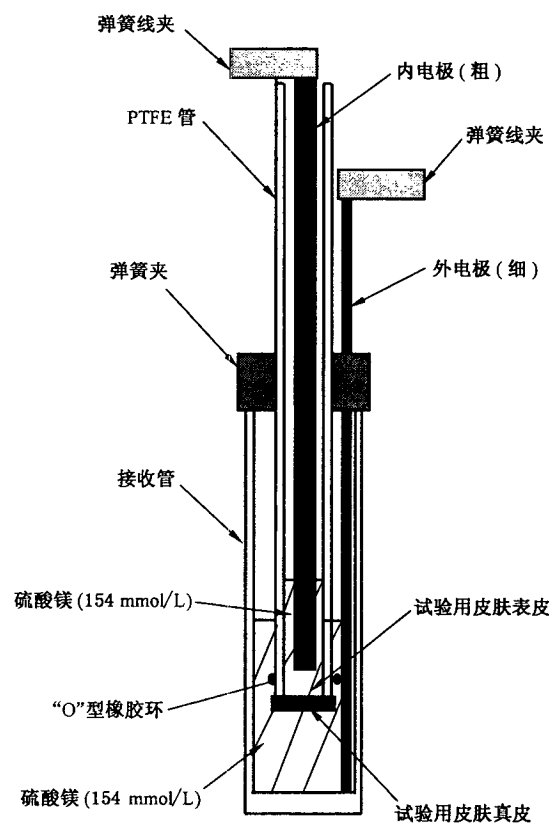


图 B.1 鼠皮肤 TER 测试器具示意图

附 录 C
(资料性附录)
参 考 物 质

C.1 表 C.1 给出了相应的参考物质。

表 C.1 参考物质

化 学 品 名	化学文摘服务社编号	腐 蚀 程 度
1,2-二氨基丙烷	78-90-0	严重腐蚀
丙烯酸	79-10-7	严重腐蚀
2-叔丁基苯酚	88-18-6	腐蚀
氢氧化钾(10%)	1310-58-3	腐蚀
硫酸(10%)	7664-93-9	腐蚀
辛酸(正辛酸)	124-07-02	腐蚀
4-氨基-1,2,4-三唑	584-13-4	无腐蚀
丁香酚	97-53-0	无腐蚀
溴乙基苯	103-63-9	无腐蚀
四氯乙烯	127-18-4	无腐蚀
异硬脂酸	30399-84-9	无腐蚀
4-甲基硫代苯甲醛	3446-89-7	无腐蚀

C.2 表 C.1 所列的大部分化学物均来自于欧洲替代方法验证中心(the European Centre for the Validation of Alternative Methods, ECVAM)国际一致性研究所选用的化学物列表。选择上述物质的标准如下：

- a) 相同数量的腐蚀性和非腐蚀性物质；
- b) 涵盖大多数化学品种类,并且可通过商业途径获取的化学物质；
- c) 包含了严重腐蚀性和轻微腐蚀性的化学物,以保证对腐蚀能力加以区别；
- d) 所选择的化学物除了具有腐蚀性外,可以在实验室里正常使用,没有其他严重的危害。

参 考 文 献

- [1] OECD(2001) Harmonised Integrated Classification System for Human Health and Environmental Hazards of Chemical Substances and Mixtures. OECD Series on Testing and Assessment Number 33. ENV/JM/MONO(2001)6, Paris
[http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono\(2001\)6](http://www.olis.oecd.org/olis/2001doc.nsf/LinkTo/env-jm-mono(2001)6)
- [2] OECD(2002). OECD Guideline for Testing of Chemicals. No. 404: Acute Dermal Irritation, Corrosion, revised version, as adopted on 24 April 2002, 7 pp plus Annex and Supplement
- [3] Botham, P. A. , Chamberlain, M. , Barratt, M. D. , Curren, R. D. , Esdaile, D. J. , Gardner, J. R. , Gordon, V. C. , Hildebrand, B. , Lewis, R. W. , Liebsch, M. , Logemann, P. , Osborne, R. , Ponc, M. , Regnier, J. F. , Steiling, W. , Walker, A. P. , and Balls, M. (1995). A prevalidation study on *in vitro* skin corrosivity testing. The report and recommendations of ECVAM Workshop 6. ATLA 23, 219-255
- [4] Barratt, M. D. , Brantom, P. G. , Fentem, J. H. , Gerner, I. , Walker, A. P. , and Worth, A. P. (1998). The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for skin corrosivity. 1. Selection and distribution of the test chemicals. Toxic. in Vitro 12, 471-482
- [5] Fentem, J. H. , Archer, G. E. B. , Balls, M. , Botham, P. A. , Curren, R. D. , Earl, L. K. , Esdaile, D. J. , Holzhütter, H. -G. , and Liebsch, M. (1998). The ECVAM international validation study on *in vitro* tests for skin corrosivity. 2. Results and evaluation by the Management Team. Toxic. in Vitro 12, 483- 524
- [6] OECD(1996). Final Report of the OECD Workshop on Harmonization of Validation and Acceptance Criteria for Alternative Toxicological Test Methods, 62pp
- [7] Balls, M. , Blaauboer, B. J. , Fentem, J. H. , Bruner, L. , Combes, R. D. , Ekwall, B. , Fielder, R. J. , Guillouzo, A. , Lewis, R. W. , Lovell, D. P. , Reinhardt, C. A. , Repetto, G. , Sladowski, D. , Spielmann, H. , and Zucco, F. (1995). Practical aspects of the validation of toxicity test procedures. The report and recommendations of ECVAM workshops. ATLA 23, 129-147
- [8] ICCVAM(Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). (1997). Validation and Regulatory Acceptance of Toxicological Test Methods. NIH Publication No. 97-3981. National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.
<http://iccvam.niehs.nih.gov/docs/guidelines/validate.pdf>
- [9] ECVAM(1998). ECVAM News & Views. ATLA 26, 275-280
- [10] ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods). (2002). ICCVAM evaluation of EpiDerm™, EPISKIN™ (EPI-200), and the Rat Skin Transcutaneous Electrical Resistance (TER) assay: In Vitro test methods for assessing dermal corrosivity potential of chemicals. NIH Publication No. 02-4502. National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC, USA.
http://iccvam.niehs.nih.gov/methods/epiddocs/epis_brd.pdf
- [11] OECD(2002) Extended Expert Consultation Meeting on The In Vitro Skin Corrosion Test Guideline Proposal, Berlin, 1st-2nd November 2001, Secretariat's Final Summary Report, 27th March 2002, OECD ENV/EHS, available upon request from the Secretariat
- [12] Oliver, G. J. A. , Pemberton, M. A. , and Rhodes, C. (1986). An *in vitro* skin corrosivity test-modifications and validation. Fd. Chem. Toxicol. 24, 507-512

[13] Botham, P. A. , Hall, T. J. , Dennett, R. , McCall, J. C. , Basketter, D. A. , Whittle, E. , Chessman, M. , Esdaile, D. J. , and Gardner, J. (1992). The skin corrosivity test *in vitro*: results of an interlaboratory trial. *Toxic. in Vitro* 6, 191-194

[14] Worth AP, Fentem JH, Balls M, Botham PA, Curren RD, Earl LK, Esdaile DJ, Liebsch M (1998). An Evaluation of the Proposed OECD Testing Strategy for Skin Corrosion. *ATLA* 26: 709-720

[15] Basketter, D. A. , Chamberlain, M. , Griffiths, H. A. , Rowson, M. , Whittle, E. , York, M. (1997). The classification of skin irritants by human patch test. *Fd. Chem. Toxicol.* 35, 845-852

[16] Oliver G. J. A, Pemberton M. A and Rhodes C. (1988). An In Vitro model for identifying skin-corrosive chemicals. I. Initial Validation. *Toxic. in Vitro.* 2, 7-17

中 华 人 民 共 和 国
国 家 标 准
化 学 品 体 外 皮 肤 腐 蚀
经 皮 电 阻 试 验 方 法
GB/T 27828—2011

*

中国标准出版社出版发行
北京市朝阳区和平里西街甲2号(100013)
北京市西城区三里河北街16号(100045)

网址 www.spc.net.cn

总编室:(010)64275323 发行中心:(010)51780235

读者服务部:(010)68523946

中国标准出版社秦皇岛印刷厂印刷
各地新华书店经销

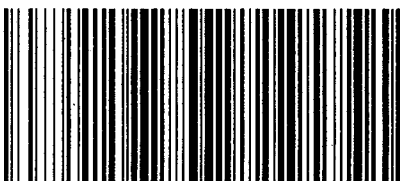
*

开本 880×1230 1/16 印张 1 字数 21 千字
2012年5月第一版 2012年5月第一次印刷

*

书号: 155066 • 1-44600 定价 18.00 元

如有印装差错 由本社发行中心调换
版权专有 侵权必究
举报电话:(010)68510107



GB/T 27828—2011