

大环糊精与 α -生育酚包合物的结构表征 及分子动力学模拟

曹川^{1,2}, 邓昌月², 宣凤琴¹, 周裔彬²

(1. 安徽职业技术学院, 合肥 230011; 2. 安徽农业大学茶与食品科技学院, 合肥 230036)

摘要:为探讨大环糊精(LRCD)对目标化合物的封装效果,采用 LRCD 对 α -生育酚进行包合,对包合物进行了傅里叶红外(FTIR)和核磁共振氢谱(¹H NMR)表征,并通过分子动力学(MD)模拟技术,对聚合度为 9、10、14 和 26 的 LRCD 与 α -生育酚形成包合物的过程进行模拟,通过分析包合过程中包合物的构象、均方根偏差(RMSD)、回转半径(Rg)变化考察包合物的稳定性,同时分析包合过程中 LRCD 与 α -生育酚之间的相互作用能。结果表明:FTIR、¹H NMR 证实了包合物的形成;不同聚合度的 LRCD 空间构象呈不同的环状结构,在对 α -生育酚包合过程中,随着模拟时间的延长,LRCD 的环状结构随 α -生育酚分子的变化不断变化,并最终将 α -生育酚包合至 LRCD 环状结构中,此过程中包合物的 RMSD 和 Rg 趋于稳定,最终形成稳定的包合物;LRCD 与 α -生育酚形成稳定的包合物主要靠二者之间的静电相互作用。该研究可以为利用 LRCD 作为食品和工业中香气/香精化合物封装的潜在固体基质载体提供参考。

关键词:大环糊精; α -生育酚; 包合物; 分子动力学

中图分类号:TS20;O643.1

文献标识码:A

文章编号:1003-7969(2023)05-0049-07

Structural characterization and molecular dynamics simulation of inclusion complex of large ring cyclodextrin and α -tocopherol

CAO Chuan^{1,2}, DENG Changyue², XUAN Fengqin¹, ZHOU Yibin²

(1. Anhui Vocational and Technical College, Hefei 230011, China; 2. School of Tea and Food Science & Technology, Anhui Agricultural University, Hefei 230036, China)

Abstract: To investigate the encapsulation effect of large ring cyclodextrin (LRCD) on the target compounds, LRCD was used to encapsulate α -tocopherol, and the inclusion complex was characterized by Fourier infrared (FTIR) and nuclear magnetic resonance hydrogen spectroscopy (¹H NMR), and the formation of inclusion complexes between LRCD and α -tocopherol with polymerization degrees of 9, 10, 14 and 26 was simulated by molecular dynamics (MD) simulation technique. The stability of the inclusion complexes was investigated by analyzing the conformation, root mean square deviation (RMSD) and radius of gyration (Rg) changes during the inclusion process, and the interaction energy between LRCD and α -tocopherol during the inclusion process was also analyzed. The results showed that FTIR and ¹H NMR confirmed the formation of inclusion complexes. The spatial conformation of LRCD with

different degrees of polymerization showed different ring structures, and the ring structure of LRCD changed continuously with changes of α -tocopherol molecules during the encapsulation of α -tocopherol with the extension of simulation time, and finally encapsulated α -tocopherol into the ring structure of LRCD, during which the RMSD and Rg of the inclusion complex tended to stabilize and the final inclusion complex was

收稿日期:2022-02-17;修回日期:2023-01-25

基金项目:2021 年国家自然科学基金面上项目(32172162);
2022 年安徽省高等学校科学研究项目(自然科学类)
(2022AH040276);安徽省 2022 年高等学校省级质量工程
项目食品检验检测技术专业教师教学创新团队(2022extd076)

作者简介:曹川(1988),女,副教授,博士,主要从事粮油
储藏与检测研究(E-mail)caochuansadie@126.com。

通信作者:周裔彬,教授(E-mail)zhouyibin@ahau.edu.cn。

stabe. LRCD and α - tocopherol could form stable inclusion complexes mainly by the electrostatic interaction between them. The study may provide a reference for using LRCD as a potential solid matrix carrier for encapsulation of aroma/ flavor compounds in food and industry.

Key words: large ring cyclodextrin; α - tocopherol; inclusion complex; molecular dynamics

大环糊精(LRCD)是一系列葡萄糖单元数目大于8的环状糊精的总称,具有较高的水溶性且黏度低,安全无毒^[1-2],且因其具有较大的疏水腔和特殊的柔性结构,尤其适合包埋分子质量较大的客体分子^[3]。同时,LRCD结构展现出独特的嵌入特性^[4],使其成为一种良好的壁材。如 Kuttiyawong 等^[5]研究采用木薯淀粉合成 LRCD,并将其用于包埋维生素 E 乙酸盐。 α - 生育酚是一种极好的抗氧化剂,但在水中不易溶解,当暴露于氧气、光和碱性环境时会分解^[6]。已有相关改善生育酚不良性质的研究,包括与 β - 环糊精或其衍生物形成复合物^[7]、通过 α - 淀粉的纳米包封^[8]和脂质体形成^[9]等。然而,将 LRCD 用于包埋化合物的研究仍然十分有限,关于 LRCD 用于 α - 生育酚包埋的研究未见报道。在包合物形成过程中结构的变化会导致物理化学性质的变化,因此有必要研究 LRCD 与 α - 生育酚包合物的结构变化。

利用计算机模拟环状糊精(CD)及其包合物的研究能更好地了解客体分子的结合模式,并用于在分子水平上确定宿主与客体分子复合物交互作用以及包埋的动态行为。分子动力学(Molecular dynamics, MD)模拟可以直观地反映包合物结构随时间的变化过程。许多研究已经使用 MD 模拟作为研究水溶液中 CD 包合物的主要工具,如 Sangpheak 等^[10]用 MD 模拟研究柚皮素和樟脑素与 β - CD 及其衍生物的包合并计算自由能。目前将 MD 模拟应用于 LRCD 主客体复合系统的研究鲜有报道。

本文通过共沉淀法制备了 α - 生育酚和 LRCD 的包合物,对包合物结构进行了红外光谱和核磁共振氢谱表征。同时,选取聚合度为 9、10、14 和 26 的 LRCD 分别与 α - 生育酚形成包合物,采用 MD 技术进行模拟,以不同聚合度的 LRCD 为参照,对其构象、均方根偏差(RMSD)、回转半径(Rg)、分子作用能等进行分析,从分子级别对包合物的稳定性进行研究,以期对目标成分的封装做较为直观的解释。

1 材料与设备

1.1 实验材料

1.1.1 原料与试剂

LRCD(CD₉ ~ CD₂₆),由实验室制备并通过时间扫描飞行质谱鉴定,LRCD 的分子模型源自 CCDC,配体的化学结构文件均来自 <http://zinc.docking.org/>。 α - 生育酚,阿拉丁试剂有限公司;其他试剂购自国药集团化学试剂有限公司。

1.1.2 仪器与设备

Nicolet iS50 傅里叶变换红外光谱仪,美国尼高力仪器公司;JW - 1016 离心机,佳文设备工业有限公司;Biosafer - 10A 台式冻干机,赛飞中国有限公司;核磁共振波谱仪,德国 Bruker 公司。

1.2 实验方法

1.2.1 LRCD 与 α - 生育酚包合物的制备

将 2 g LRCD 和 20 mL 蒸馏水加入烧瓶中,在 55℃ 集热式磁力搅拌浴中搅拌 30 min 后,冷却至 25℃,按 LRCD 和 α - 生育酚物质的量比为 1:2 加入 α - 生育酚,在 30℃ 下避光搅拌 4 h。随后在 4℃ 下保持过夜以达到反应平衡,冷冻干燥后回收沉淀,得到 LRCD 与 α - 生育酚包合物(以下简称包合物)。

1.2.2 包合物的结构表征

1.2.2.1 傅里叶红外光谱(FTIR)

包合物与无水 KBr 按质量比 1:100 混合研磨后,将所得样品粉末压制成薄圆盘状进行 FTIR 分析。FTIR 条件:扫描范围 400 ~ 4 000 cm⁻¹,分辨率 4 cm⁻¹。

1.2.2.2 核磁共振氢谱(¹H NMR)

根据文献[11 - 12]的方法,利用核磁共振波谱仪测量样品的¹H NMR。

1.2.3 分子动力学模拟的参数及方法

使用 GROMACS 2019.5 软件包^[13]进行 MD 模拟,其力场为 Charmm36 - jul2020^[14]。从 Charmm36 力场的补充数据中获取 rtp 文件参数,使用 CGenFF Web 服务器为配体生成力场参数,然后使用分布广泛的 python 脚本 cgenff_charmm2gmx_py2.py 将其转换为 GROMACS 格式。模拟中以 TIP3P 水模型用于

溶剂化 LRCD 和配体模型。使用跳越方案来整合运动方程,以 2 fs 作为时间步长。仿真步骤数为 2 500 万,因此在 5 000 帧的情况下,总模拟时间为 25 ns, LINCS 算法^[15] 限制键长,参数为 $\text{lincs_iter} = 1$ 和 $\text{lincs_order} = 4$ 。使用 V-rescale 恒温器将系统从 0 °C 加热到 323 K,并保持在 323 K,通过 Parrinello-Rahman 恒压器在各向同性坐标中将参考压力保持在 100 kPa,时间恒定为 2 ps。使用邻域网格切割方案计算非键相互作用,短距离和远距离截止距离均设置为 1.0 nm。以氢供体-受体的最大角度为 30°,间距小于 0.35 nm 作为计算氢键存在的标准^[16]。

2 结果与讨论

2.1 包合物的结构表征

2.1.1 FTIR 表征

包合物、物理混合物、 α -生育酚和 LRCD 的 FTIR 谱图如图 1 所示。

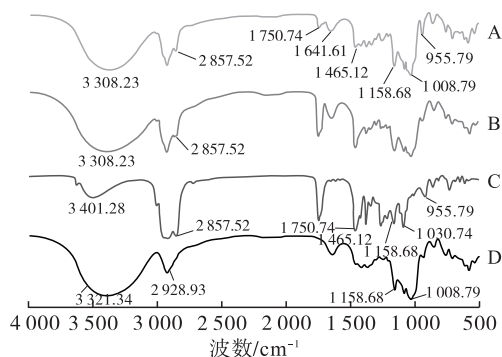


图 1 包合物(A)、物理混合物(B)、 α -生育酚(C)和 LRCD(D)的 FTIR 谱图

由图 1 可看出, α -生育酚在 955、1 750、2 857 cm^{-1} 附近显示出的特征性谱带分别是由 C=O、O—H 和 C—H 的拉伸引起的^[17]。LRCD 在 3 321、1 008 cm^{-1} 附近显示出的特征谱带分别是由 O—H 和 C—O—C 的拉伸引起的。与 α -生育酚和 LRCD 相比,包合物中出现的上述特征峰(除 O—H)形状无显著差异,但是特征峰信号强度降低,可能是 α -

生育酚和 LRCD 分子之间发生了相互作用,但频带的振动程度没有改变^[18-19]。包合物中 O—H 拉伸从 3 321 cm^{-1} 变为 3 308 cm^{-1} ,可能是由 LRCD 与 α -生育酚之间的氢键相互作用导致的。此外,LRCD 和 α -生育酚的物理混合物的特征吸收带显示了 α -生育酚和 LRCD 的叠加组合,表明物理混合时分子之间几乎没有发生相互作用。

2.1.2 ^1H NMR 表征

α -生育酚、LRCD、物理混合物和包合物的 ^1H NMR 如图 2 所示。

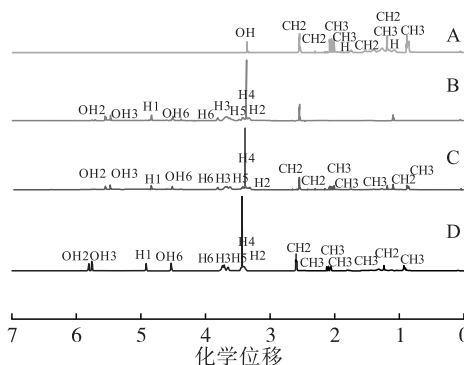


图 2 α -生育酚(A)、LRCD(B)、物理混合物(C)和包合物(D)的 ^1H NMR 谱图

由图 2 可看出,LRCD 和物理混合物相比,包合物的 O—H 骨架质子显示出 0.3 的化学位移,这主要是由 α -生育酚与 LRCD 之间的非共价键相互作用引起的。 α -生育酚的信号在包合物中峰强度发生了变化,推测是因为 α -生育酚被包埋在 LRCD 的空腔结构中,与 LRCD 发生了相互作用^[20]。结合 FTIR 分析结果得出,已成功制备了 LRCD 与 α -生育酚包合物。

2.2 LRCD 构象随时间的变化

采用 MD 模拟将 LRCD 根据聚合度分为 9、10、14 和 26 进行轨迹分析,每个轨迹模拟时间为 25 ns 的仿真周期。图 3 为不同聚合度的 LRCD 在 25 ns 时 Z 轴方向的构象。

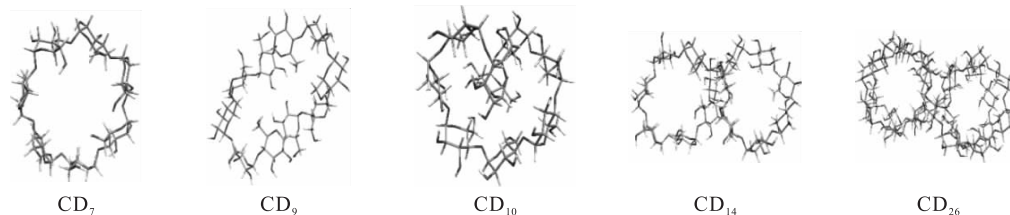


图 3 不同聚合度的 LRCD 在 25 ns 时 Z 轴方向的构象

从图 3 可以看出,CD₉ 和 CD₁₀ 分子构象类似于 CD₇,是一个独立的环,但空腔更大,其中 CD₁₀ 出现折叠和交叉,空腔不稳定,环扭曲变形程度较高。

CD₁₄ 和 CD₂₆ 变形模式中数字“8”的形状占主导地位,两个环状疏水内腔的扭曲更多。CD₁₄ 构象图显示出类似两个环状疏水内腔,其结构特征向量相关

联的变形是其中一个环状疏水内腔的扭曲同时保持另一个环状疏水内腔的规则圆形,一个环状疏水内腔大小的增加通过另一个的减小来补偿。 CD_{26} 的构象图显示了两个空腔结构,该循环几乎完美地呈现数字“8”形成构象^[21]。整个结构集可以将聚合度9、10、14、26的LRCD分为两个明显不同的组,一个弯曲空腔环(CD_9 和 CD_{10});两个反平行双螺旋腔环(CD_{14} 和 CD_{26}),随着模拟时间的延长(0~25 ns),LRCD结构与初始几何形状呈现较大偏差,结构呈现折叠的环,出现更大程度的扭结结构,在仿真过程

中不断拉伸(图略)。

2.3 LRCD 包合物构象随时间的变化

LRCD的环状结构呈现出多样性和不稳定性,与客体分子形成包合物也会呈现不同程度的俘获能力,并且其结构和性质也具有较大差异。包含客体分子时,LRCD的构象流动性低得多,并倾向于在客体分子周围形成折叠卷曲。不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合期间(包合物记为CD-toc)的构象变化如图4所示。

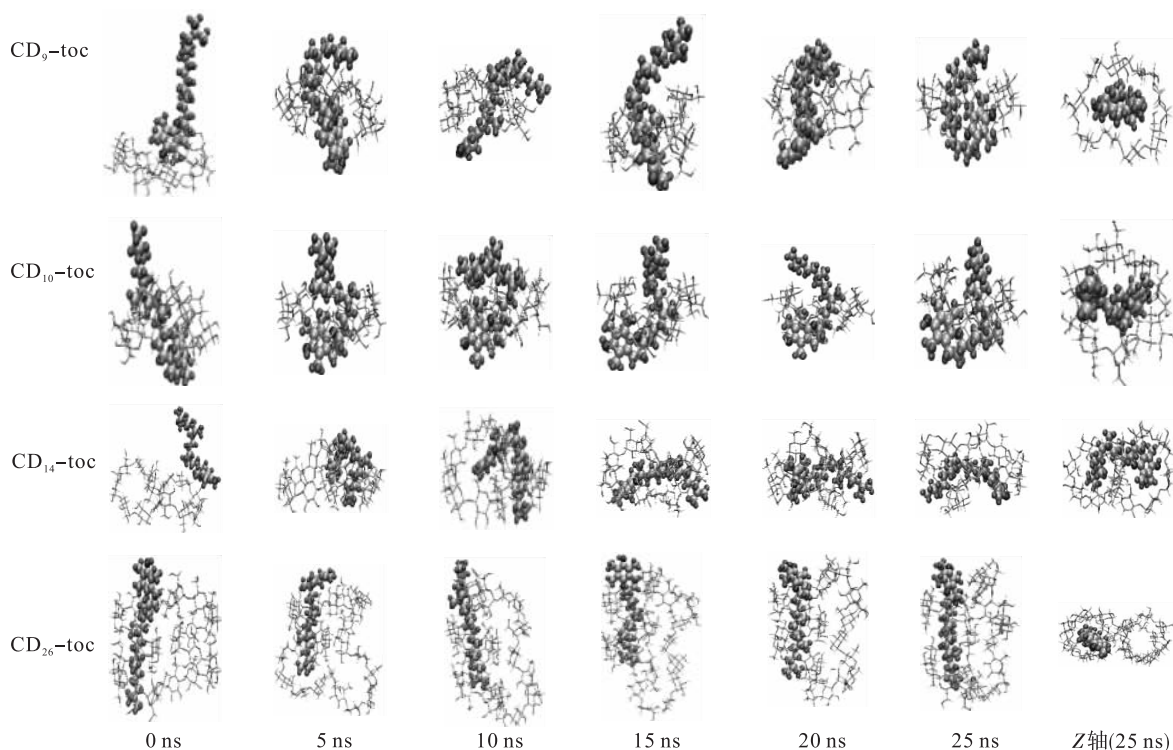


图4 不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合期间的构象变化

从图4可以看出, α -生育酚进入空腔后,不同聚合度的LRCD的环状结构随着 α -生育酚分子的变化而改变。随着模拟时间的延长, α -生育酚与LRCD的空腔不断聚集缠绕,虽然LRCD的构象不断变化,但始终将 α -生育酚包埋在LRCD的空腔内部,对于 CD_{14} 和 CD_{26} ,从Z轴方向观察, α -生育酚在 CD_{14} 两个空腔均占据一定位置,但是在 CD_{26} 中只分布在一侧的空腔中。在稳定状态下,客体分子位于空腔中心,包合物在模拟过程中伴随折叠,最终客体分子被囊括在CD的空腔中。

2.4 LRCD 包合物的均方根偏差(RMSD)分析

RMSD描述模拟中每个时刻分子的结构与初始结构的差异,当RMSD在一定范围波动达到收敛时,可以认为分子的构型变化较小,结构达到稳定,

故根据不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物RMSD的波动来反映包合物的稳定性。不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物形成过程中分子轨迹有关的RMSD随模拟时间的变化如图5所示。

由图5可看出, CD_9 、 CD_{10} 、 CD_{14} 和 CD_{26} 的RMSD平均值分别为0.48、0.37、0.63 nm和0.71 nm,与 α -生育酚包合后包合物的RMSD平均值均比LRCD的大(除 CD_{10}),这说明包合物的结构比LRCD的结构更稳定^[22]。从图5也可以看出,4种包合物的RMSD波动不同,原因可能是来自于客体分子与CD结合点的结构和动力学性质^[23]。在15 ns之后4种包合物RMSD的波动趋于平缓,结合图4可以认为包合物的构型变化较小,结构达到稳定。

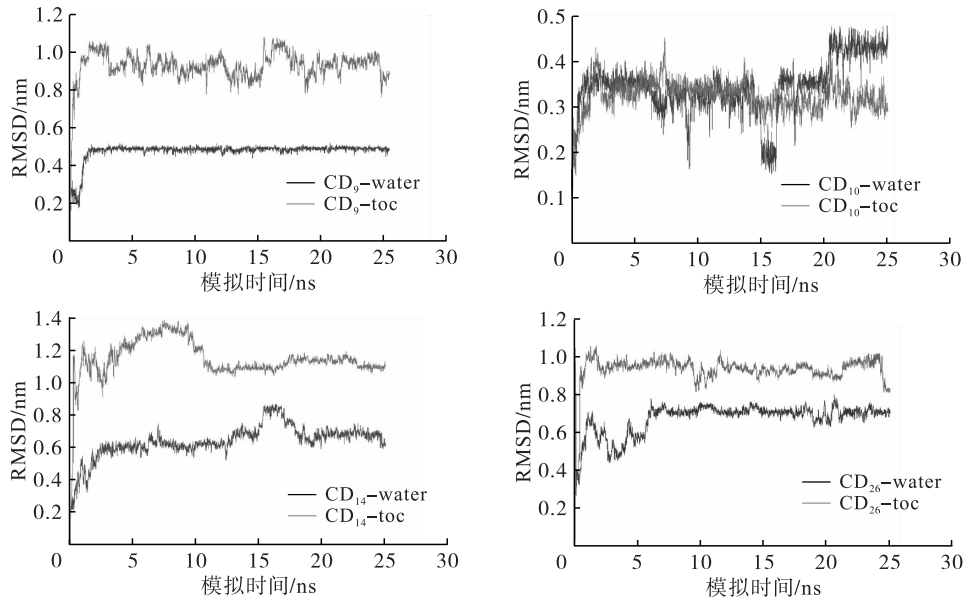


图5 不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物的均方根偏差

2.5 LRCD 包合物的回转半径(R_g)分析

R_g 是模拟中每时刻分子的质权平均半径, R_g 减小, 分子结构趋于收缩, R_g 增大, 分子结构趋于舒展,

R_g 没有较大变化, 分子结构达到稳定^[24]。不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物的回转半径如图6所示。

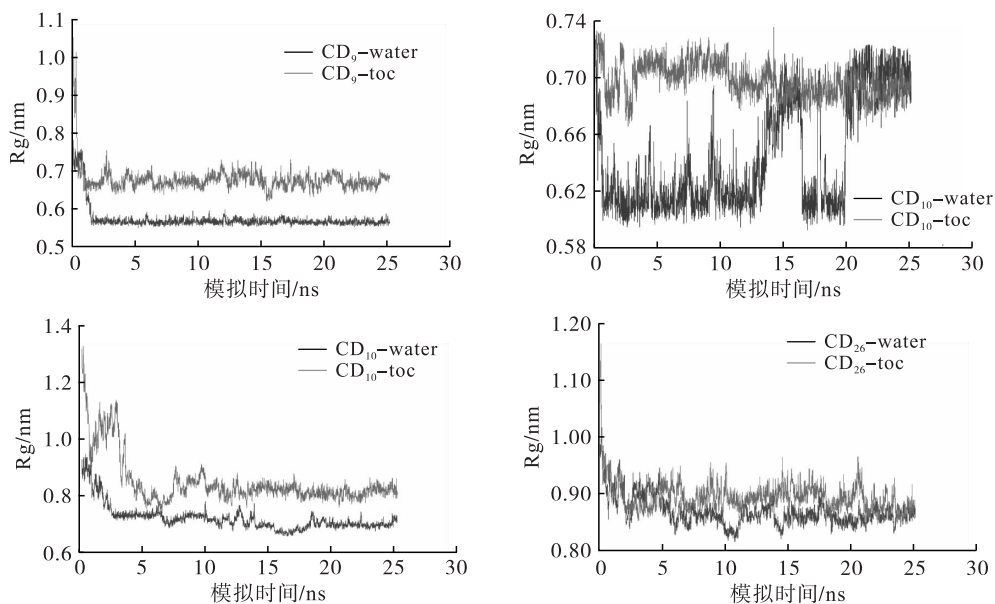


图6 不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物的回转半径

由图6可看出:在模拟的初始阶段,包合物的 R_g 值较大,这可能是因为在模拟的初始阶段LRCD分子和 α -生育酚均处于游离状态,两者之间并没有发生相互作用,结构舒展,所以 R_g 值较大;在0~3 ns,随着模拟时间的延长,包合物的 R_g 值减小;3 ns以后, R_g 值在0.1 nm范围内波动,变化幅度较小。随模拟时间的延长LRCD的 R_g 值的变化趋势与包合物一致,但数值整体比包合物的小,可能的原因是LRCD与 α -生育酚形成包合物后,其结构更稳定,因此 R_g 波动更小,数值稳定^[25]。这一趋势与直链淀粉与不同个数亚油酸分子包合过程的分子动

力学模拟的结果相似^[22]。

2.6 LRCD与 α -生育酚之间的相互作用能分析

客体分子自发进入CD空腔靠的是分子间的相互作用,这种相互作用包括范德华相互作用、氢键相互作用和静电相互作用。分子动力学模拟中用LJ势(Lennard-Jones potential)描述分子内的范德华相互作用,Coul势(Coulomb)描述分子内的库伦相互作用。LJ势函数用作范德华力计算模型,Coul势函数用于静电相互作用计算模型。不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物的非键相互作用如图7所示。

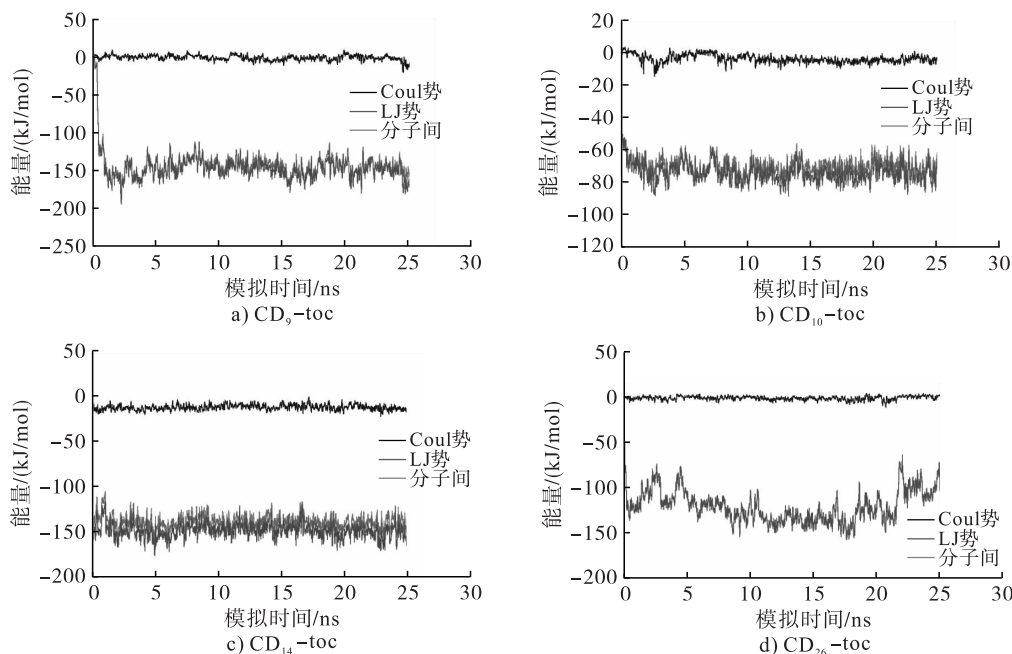


图7 不同聚合度的LRCD与 α -生育酚包合物的非键相互作用

从图7可以看出,在与CD作用时静电相互作用能明显大于范德华相互作用能,表明使 α -生育酚自发进入CD空腔主要是库伦相互作用。由图7还可看出,分子内能量高于分子间能量。MD模拟过程中通过非键相互作用的变化判断体系的平衡状态。在15 ns之后体系能量基本保持不变,说明体系基本达到了平衡状态,后期能够达到稳定状态,可见LRCD与 α -生育酚形成稳定的包合物。

3 结论

采用LRCD($CD_9 \sim CD_{26}$)对 α -生育酚进行包合,利用红外光谱和核磁共振氢谱对包合物进行了表征,利用MD模拟了4种聚合度的 CD_9 、 CD_{10} 、 CD_{14} 和 CD_{26} 构象以及 α -生育酚形成包合物过程中构象的变化,并在分子水平上解释了包合物的稳定性。结果表明,在包合 α -生育酚时,LRCD的构象流动性要低得多,并且在 α -生育酚分子周围形成褶皱和卷曲。最终, α -生育酚被封装在LRCD的空腔中。包合物Rg值较小,平均RMSD较大,稳定性较好, α -生育酚分子与LRCD的静电相互作用增加了包合物的稳定性。LRCD可作为食品和工业中香气/香精化合物封装的潜在固体基质载体,如应用于香精的控释和香气的释放,食品保质期的调整等。因此,采用LRCD进行包合可以成为改善化合物在食品及药品行业中应用的有效手段。

参考文献:


[1] TERADA Y, SANBE H, TAKAHA T, et al. Comparative study of the cyclization reactions of three bacterial cyclomaltodextrin glucanotransferases [J]. Appl Environ

Microbiol, 2001, 67(4): 1453-1460.

- [2] TERADA Y, YANASE M, TAKATA H, et al. Cyclodextrins are not the major cyclic α -1,4-glucans produced by the initial action of cyclodextrin glucanotransferase on amylose [J]. J Biol Chem, 1997, 272(25): 15729-15733.
- [3] ZHENG M Y, ENDO T, ZIMMERMANN W. Synthesis of large-ring cyclodextrins by cyclodextrin glucanotransferases from bacterial isolates [J]. J Inclusion Phenom, 2002, 44(1/2/3/4): 387-390.
- [4] UEDA H. Physicochemical properties and complex formation abilities of large-ring cyclodextrins [J]. J Inclusion Phenom, 2002, 44(1/2/3/4): 53-56.
- [5] KUTTIYAWONG K, SAEHU S, ITO K, et al. Synthesis of large-ring cyclodextrin from tapioca starch by amyloamylase and complex formation with vitamin E acetate for solubility enhancement [J]. Proc Biochem, 2015 (50): 2168-2176.
- [6] AYTAC Z, UYAR T. Antioxidant activity and photostability of α -tocopherol/ β -cyclodextrin inclusion complex encapsulated electrospun polycaprolactone nanofibers [J]. Eur Polym J, 2016, 79: 140-149.
- [7] SUEISHI Y, HORI M, INAZUMI N. Characterization of inclusion complex of vitamin E compound with 2,6-di-O-methylated β -cyclodextrin as the solubility enhancer and its kinetic determination for radical scavenging ability [J]. J Oleo Sci, 2012, 72(3/4): 467-472.
- [8] CHEN C C, WAGNER G. Vitamin E nanoparticle for beverage applications [J]. Chem Eng Res Design, 2004, 82(11): 1432-1437.
- [9] NACKA F, CANSELL M, MÉLÉARD P, et al. Incorporation of α -tocopherol in marine lipid-based

- liposomes; in vitro and in vivo studies[J]. *Lipids*, 2001, 36(12): 1313–1320.
- [10] SANGPHEAK W, KHUNTAWE E W, WOLSCHANN P, et al. Enhanced stability of a naringenin/2,6-dimethyl β -cyclodextrin inclusion complex; molecular dynamics and free energy calculations based on MM- and QM-PBSA/GBSA [J]. *J Mol Graph Modell*, 2014, 50: 10–15.
- [11] MURA P. Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: a review[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2015, 113: 226–238.
- [12] NAIT BACHIR Y, NAIT BACHIR R, HADJ-ZIANE-ZAFOUR A. Nanodispersions stabilized by β -cyclodextrin nanospheres: application for simultaneous enhancement of bioactivity and stability of sage essential oil[J]. *Drug Develop Ind Pharm*, 2019, 45(2): 333–347.
- [13] VAN DER SPOEL D, LINDAHL E, HESS B, et al. GROMACS: fast, flexible, and free [J]. *J Comput Chem*, 2005, 26(16): 1701–1718.
- [14] GUVENCH O, MALLAJOSYULA S S, RAMAN E P, et al. CHARMM additive all-atom force field for carbohydrate derivatives and its utility in polysaccharide and carbohydrate-protein modeling[J]. *J Chem Theory Comp*, 2011, 7(10): 3162–3180.
- [15] HESS B, BEKKER H, BERENDSEN H J C, et al. LINCS: a linear constraint solver for molecular simulations[J]. *J Chem Theory Comp*, 1997, 18(12): 1463–1472.
- [16] GAO Q, ZHANG B, QIU L Z, et al. Ordered structure of starch inclusion complex with C10 aroma molecules [J/OL]. *Food Hydrocolloid*, 2020, 108: 105969 [2022-02-17]. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105969>.
- [17] LIN L, ZHU Y L, CUI H Y. Electrospun thyme essential oil/gelatin nanofibers for active packaging against *Campylobacter jejuni* in chicken [J]. *LWT – Food Sci Technol*, 2018, 97: 711–718.
- [18] DE OLIVEIRA V E, ALMEIDA E W C, CASTRO H V, et al. Carotenoids and β -cyclodextrin inclusion complexes: Raman spectroscopy and theoretical investigation[J]. *J Phys Chem A*, 2011, 115(30): 8511–8519.
- [19] GALVÃO J G, SILVA V F, FERREIRA S G, et al. β -cyclodextrin inclusion complexes containing *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oil: an alternative to control *Aedes aegypti* larvae [J]. *Thermochim Acta*, 2015, 608: 14–19.
- [20] DELOGU G, JULIANO C C A, USAI M. *Thymus catharinae* Camarda essential oil; β -cyclodextrin inclusion complexes, evaluation of antimicrobial activity [J]. *Natl Product Res*, 2016, 30(18): 2049–2057.
- [21] IVANOV P. Conformations of some lower-size large-ring cyclodextrins derived from conformational search with molecular dynamics and principal component analysis [J]. *J Mol Struct*, 2012, 1009: 3–10.
- [22] 程李琳. 基于分子动力学模拟的淀粉基复合物的形成和稳定机制[D]. 江苏无锡: 江南大学, 2020.
- [23] KONERU J K, ZHU X, MONDAL J. Quantitative assessment of the conformational heterogeneity in amylose across force fields [J]. *J Chem Theory Comp*, 2019, 15(11): 6203–6212.
- [24] JANA M, BANDYOPADHYAY S. Molecular dynamics study of β -cyclodextrin-phenylalanine (1:1) inclusion complex in aqueous medium [J]. *J Phys Chem B*, 2013, 117(31): 9280–9287.
- [25] CHENG L L, ZHU X, HAMAKER B R, et al. Complexation process of amylose under different concentrations of linoleic acid using molecular dynamics simulation [J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 216: 157–166.

· 公益广告 ·



油脂加工精准适度

《中国油脂》宣