

# LC-MS/MS 测定阿齐沙坦及其盐在大鼠血浆中的药动学研究

徐玲玲, 王芳, 王本伟, 刘小雨, 逯海燕, 刘爱明, 贾庆文, 戚敏\* (山东省药科学院新药评价中心, 济南 250101)

**摘要:** 目的 建立液相色谱-串联质谱法测定大鼠血浆中阿齐沙坦及其盐的浓度并研究其药动学。方法 大鼠血浆样本以乙腈沉淀蛋白后, 采用 Eclipse Plus C<sub>18</sub> 色谱柱(50 mm×3.0 mm, 1.8 μm); 流动相(乙腈: 水=60: 40), 流速为 0.35 mL·min<sup>-1</sup>, 柱温为 40 °C; 采用 Agilent 6430 三重四极杆串联质谱仪, 离子化方式: 电喷雾-正离子(API-ES); 监测方式: MRM; 阿齐沙坦监测离子对 457.3/233.1, 缬沙坦监测离子对 436.2/291.4, 用作内标。SD 大鼠灌胃给予阿齐沙坦 1.0 mg·kg<sup>-1</sup> 及阿齐沙坦盐 1.2 mg·kg<sup>-1</sup>。结果 阿齐沙坦在 5~30 000 ng·mL<sup>-1</sup> 内线性关系良好; 回收率为 85%~115%, 精密性 RSD 在±15% 内。阿齐沙坦盐大鼠体内主要动力学参数如下: AUC<sub>(0-24 h)</sub> 为(12.9±3.2)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, AUC<sub>(0-∞)</sub> 为(14.2±4.1)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, C<sub>max</sub> 为(3.8±0.3)μg·mL<sup>-1</sup>, T<sub>1/2</sub> 为(13.4±0.5)h。阿齐沙坦的主要动力学参数如下: AUC<sub>(0-24 h)</sub> 为(8.1±2.6)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, AUC<sub>(0-∞)</sub> 为(9.7±3.1)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, C<sub>max</sub> 为(2.3±0.5)μg·mL<sup>-1</sup>, T<sub>1/2</sub> 为(10.5±0.5)h。结论 本法经方法学验证, 适用于大鼠血浆中阿齐沙坦及其盐的浓度测定, 可用于阿齐沙坦及其盐大鼠体内药动学研究。

**关键词:** 阿齐沙坦; 盐; 大鼠血浆; 液相色谱-串联质谱法; 药动学

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2019)20-2561-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.20.015

引用本文: 徐玲玲, 王芳, 王本伟, 等. LC-MS/MS 测定阿齐沙坦及其盐在大鼠血浆中的药动学研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(20): 2561-2564.

## Study on Pharmacokinetics of Azilsartan and Its Salt in Rat Plasma by LC-MS/MS

XU Lingling, WANG Fang, WANG Benwei, LIU Xiaoyu, LU Haiyan, LIU Aiming, JIA Qingwen, QI Min\* (Shandong Academy of Pharmaceutical Sciences, Jinan 250101, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish an LC-MS/MS method to determine azilsartan and its salt in rat plasma and investigate their pharmacokinetics. **METHODS** After protein precipitation with acetonitrile, the analytes and internal standard were separated on Eclipse Plus C<sub>18</sub> column(50 mm × 3.0 mm, 1.8 μm) with acetonitrile-water (60 : 40) as mobile phase eluted at a flow rate of 0.35 mL·min<sup>-1</sup>. Detection was carried out by electrospray positive ionization mass spectrometry in the multiple reaction monitoring(MRM) mode. The MRM transitions of *m/z* 457.3/233.1 and *m/z* 436.2/291.4 were used to quantify azilsartan and valsartan, respectively. SD rats were given azilsartan of 1.0 mg·kg<sup>-1</sup> while the salt of 1.2 mg·kg<sup>-1</sup>. **RESULTS** The calibration curve of azilsartan was linear over the concentration range of 5–30 000 ng·mL<sup>-1</sup>. The RSDs of accuracy were <15%. The main pharmacokinetics parameters of the salt in rats were estimated as follows: AUC<sub>(0-24 h)</sub> was (12.9±3.2)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, AUC<sub>(0-∞)</sub> was (14.2±4.1)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, C<sub>max</sub> was (3.8±0.3)μg·mL<sup>-1</sup>, T<sub>1/2</sub> was (13.4±0.5)h. The main pharmacokinetics parameters of azilsartan were estimated as follows: AUC<sub>(0-24 h)</sub> was (8.1±2.6)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, AUC<sub>(0-∞)</sub> was (9.7±3.1)μg·mL<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, C<sub>max</sub> was (2.3±0.5)μg·mL<sup>-1</sup>, T<sub>1/2</sub> was (10.5±0.5)h. **CONCLUSION** The established method can be applied on the determination of azilsartan and its salt in plasma of rats and is suitable for the pharmacokinetics study.

**KEYWORDS:** azilsartan; salt; rat plasma; LC-MS/MS; pharmacokinetics

阿齐沙坦是新一代抗高血压药<sup>[1-2]</sup>, 可以竞争性可逆地阻断血管紧张素与 AT<sub>1</sub> 受体的结合, 发挥降压作用<sup>[3-4]</sup>, 其降压效果强大而持久, 优于缬沙坦和奥美沙坦<sup>[5-6]</sup>。阿齐沙坦具有平稳降压、不会引起干咳的优点, 可单独使用, 也可与其他降压药一起使用, 被视为坎地沙坦酯的下一代产品, 对并发有糖尿病的高血压患者有预防和治疗的双重作用<sup>[7-9]</sup>, 并对心肌有保护作用<sup>[10]</sup>。阿齐沙坦酯是阿齐沙坦的前药, 在胃肠道吸收过程中会被酶

水解为阿齐沙坦<sup>[11-12]</sup>。阿齐沙坦酯 2011 年在美国上市, 阿齐沙坦 2012 年在日本上市<sup>[1]</sup>。

近年来, 对阿齐沙坦的相关研究越来越多<sup>[13-17]</sup>, 目前有文献对阿齐沙坦、阿齐沙坦酯的药动学报道<sup>[18-20]</sup>, 但对其盐的药动学研究尚未见报道。

为了解阿齐沙坦及其盐的代谢动力学, 本实验采用 LC-MS/MS 测定大鼠血浆中阿齐沙坦浓度, 采用蛋白沉淀法处理样本, 为相关研究提供参考。

作者简介: 徐玲玲, 女, 硕士, 主管药师 Tel: 13573121362  
Tel: (0531)67790610 E-mail: hello\_0913@163.com

E-mail: xull-1986@163.com \*通信作者: 戚敏, 女, 博士, 高级工程师

## 1 仪器与试剂

Agilent 1260-6430 液相质谱联用系统(美国 Agilent), 包括 G1379B 型脱气机, G1312B 型二元输液泵, G1367E 型自动进样器, G1330B 型控温模块, G1316A 型柱温箱, 6430MS/MS 系统及 Mass hunter 数据采集软件; Eclipse Plus C<sub>18</sub> 色谱柱 (50 mm×3.0 mm, 1.8 μm); XL16K-T 台式高速冷冻离心机(湖南湘立科学仪器有限公司); Vortex Genius 3 涡旋仪(广州仪科实验技术有限公司)。

阿齐沙坦对照品(山东省药学科学院, 批号: aq-201601; 含量: 99.8%); 内标缬沙坦(中国食品药品检定研究所, 批号: 100651-201503; 含量: 99.8%); 乙腈(Fisher Scientific, 色谱纯, 批号: 106246); 水为 Milli-Q 超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 溶液的配制

**2.1.1 对照品工作液及质控溶液** 精密称取阿齐沙坦对照品 10 mg, 置 10 mL 量瓶中, 乙腈稀释并定容至刻度, 配成质量浓度为 1 mg·mL<sup>-1</sup> 的母液。平行配制 2 份, 标注为对照品储备液-1 及对照品储备液-2, 分别用乙腈稀释成 50, 250, 1 000, 10 000, 50 000, 100 000, 200 000, 300 000 ng·mL<sup>-1</sup> 系列对照品工作液及 50, 100, 50 000, 200 000 ng·mL<sup>-1</sup> 质控溶液。储存于 4 °C 冰箱。

**2.1.2 内标溶液配制方法** 精密称取缬沙坦对照品 10 mg, 置 100 mL 量瓶中, 乙腈稀释并定容至刻度, 配成质量浓度为 0.1 mg·mL<sup>-1</sup> 的内标储备液, 用移液器移取储备液 0.1 mL 至 100 mL 量瓶中, 乙腈稀释并定容至刻度, 配成质量浓度为 100 ng·mL<sup>-1</sup> 的内标溶液。

**2.1.3 血浆样本的制备** 分别取 50, 250, 1 000, 10 000, 50 000, 100 000, 200 000, 300 000 ng·mL<sup>-1</sup> 系列对照品工作液 20 μL, 加入 SD 大鼠空白血浆(抗凝剂为肝素钠)180 μL 涡旋混匀, 配成质量浓度分别为 5, 25, 100, 1 000, 5 000, 100 000, 20 000, 30 000 ng·mL<sup>-1</sup> 系列标准血浆样品。储存于-20 °C 冰箱。分别取 50, 100, 50 000, 200 000 ng·mL<sup>-1</sup> 质控溶液 20 μL, 加入 SD 大鼠空白血浆(抗凝剂为肝素钠)180 μL 涡旋混匀, 配成 5(最低定量下限), 10(低), 5 000(中), 20 000 ng·mL<sup>-1</sup>(高)质控血浆样品。储存于-20 °C 冰箱。

### 2.2 样本处理方法

取血浆样本 40 μL 至 1.5 mL 离心管中, 加入内标溶液 200 μL, 充分混匀 2.0 min, 12 000 r·min<sup>-1</sup>

离心 5 min, 取上清液于进样小瓶中, 进样检测。

### 2.3 色谱和质谱条件

**2.3.1 色谱条件** 采用 Eclipse Plus C<sub>18</sub> 色谱柱 (50 mm×3.0 mm, 1.8 μm); 流动相为乙腈:水=60:40; 样品检测时间 2 min; 流速:0.35 mL·min<sup>-1</sup>; 进样量: 2 mL; 柱温: 40 °C。

**2.3.2 质谱条件** Agilent 6430 三重四极杆串联质谱仪, 离子化方式: 电喷雾-正离子(API-ES); 干燥气: N<sub>2</sub>; 干燥气(N<sub>2</sub>)流速 6 L·min<sup>-1</sup>; 干燥气压力 0.24 MPa; 干燥气温度为 350 °C; 毛细管电压 4 000 V; 监测方式: MRM, 阿齐沙坦监测离子对 457.3/233.1, 内标缬沙坦监测离子对 436.2/291.4, Fragmentor 分别为 100 V 和 120 V, Collision Energy 分别为 20 V 和 15 V。

### 2.4 方法学考察

**2.4.1 专属性** 分别取 6 个不同个体空白基质(加入乙腈代替内标溶液)、标准血浆样品(加入乙腈代替内标溶液)、空白血浆(加入内标溶液), 大鼠灌胃阿齐沙坦 0.5 h 的血浆样本(加入内标溶液), 按“2.3”项下方法操作, 得到色谱图。阿齐沙坦和缬沙坦的色谱图见图 1, 血浆中内源性物质和其他代谢产物在阿齐沙坦和内标出峰处均无干扰。

**2.4.2 标准曲线和定量下限** 按“2.1.3”项下方法操作, 配制成标准血浆样品, 按“2.3”项下条件, 以分析物的浓度为横坐标 X, 分析物与内标物的峰面积比值为纵坐标 Y, 用加权最小二乘法(权重为 1/x<sup>2</sup>)进行回归运算, 求得直线回归方程: Y=12.269X+0.009, r=0.999 4, 线性范围为 5~30 000 ng·mL<sup>-1</sup>。

**2.4.3 准确度与精密度** 按“2.1.3”项下方法操作, 配制成质控血浆样品, 按“2.3”项下条件, 每一浓度 5 个平行样本, 3 个分析批分 3 d, 以当日标准曲线算得分析物的浓度, 并计算样本的批内及与批间准确度和精密度。该测定分别在最低定量下限、低、中、高浓度下进行。结果见表 1, 批内和批间精密度 RSD<±15%, 准确度在 85%~115%内。

**2.4.4 基质效应和回收率** 分别配制最低定量下限、低、中、高 4 个浓度的对照品溶液, 每一浓度 6 个平行样本, 按“2.2”项下方法操作, 得到的峰面积计为 set1。

使用 6 批来自不同个体的空白基质。分别配制最低定量下限、低、中、高 4 个浓度的血浆样本溶液, 按“2.2”项下依法操作, 得到的峰面积计为 set2。

表 1 大鼠血浆中阿齐沙坦的浓度测定实验中准确度与精密度结果

Tab. 1 Precision and accuracy of the assay of azilsartan in rat plasma

理论浓度/ng·mL <sup>-1</sup>	批内(n=5)			批间(n=3)		
	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%	精密度	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%	精密度 RSD/%
5	5.50±0.17	110.1	3.09	5.49±0.25	109.8	4.55
10	10.38±0.36	103.8	3.46	10.92±0.28	109.2	2.56
5 000	5 426±266	108.5	4.90	5 495±463	109.9	8.43
20 000	20 396±745	102.0	3.65	20 948±961	104.7	4.59

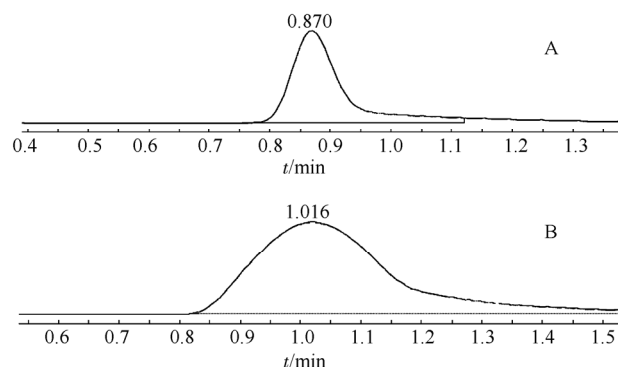


图 1 阿齐沙坦(A)和缬沙坦(B)的色谱图

Fig. 1 Chromatograms of azilsartan(A) and valsartan(B)

使用 6 批来自不同个体的空白基质。分别配制最低定量下限、低、中、高 4 个浓度的标准溶液的标准溶液，用提取后的空白血浆溶液稀释成和 set2 相同浓度的溶液，进样检测。峰面积计为 set3。

以内标归一化法计算内标基质效应因子，以 set2/set3 计算提取回收率。结果见表 2。

表 2 大鼠血浆中阿齐沙坦的浓度测定实验中基质效应与回收率(n=6)

Tab. 2 Results of matrix effect and recovery test of azilsartan in rat plasma(n=6)

理论浓度/ ng·mL <sup>-1</sup>	内标基质 效应因子	基质效应的相 对标准偏差	回收 率/%	回收率的相 对标准偏差
5	0.99	5.46	93.22	6.14
10	1.00	3.79	90.19	2.17
5 000	1.03	3.41	88.29	8.65
20 000	1.02	7.25	93.06	4.11

2.4.5 分析样品的稳定性 采用最低定量下限、低、中、高浓度质控样品，每一浓度 5 个平行样

表 3 阿齐沙坦在不同条件下的稳定性(n=5)

Tab. 3 Results of stability test of azilsartan under different conditons(n=5)

理论浓度/ ng·mL <sup>-1</sup>	室温(8 h)		冻融循环 3 次		30 d(-20 °C)		自动进样器(24 h)	
	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%	测定值/ng·mL <sup>-1</sup>	准确度/%
5	5.17	103.4	5.21	104.2	5.19	103.8	4.96	99.2
10	10.65	106.5	10.71	107.1	9.91	99.1	10.51	105.1
5 000	4 984	99.7	5 485	109.7	5 113	102.2	5 385	107.7
20 000	20 095	100.5	20 906	104.6	19 316	96.6	19 923	99.6

本，分别考察样品处理温度(室温)下放置 8 h、3 个冷冻/解冻周期、30 d -20 °C 储存以及处理后的样本自动进样器内放置 24 h 的稳定性。结果见表 3，表明阿齐沙坦在不同条件下稳定性良好。

## 2.5 药动学考察

实验动物：健康 SD 大鼠 24 只，♀♂各半，普通级，北京维通利华实验动物技术有限公司提供，随机均分为 A、B 2 组。所有动物禁食但可自由饮水，A 组灌胃给予大鼠阿齐沙坦 1.0 mg·kg<sup>-1</sup>，B 组灌胃给予大鼠阿齐沙坦盐 1.2 mg·kg<sup>-1</sup>。于给药前(0)及给药后 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 h 颈静脉采血约 0.2 mL，置肝素钠抗凝管中，离心(8 000 r·min<sup>-1</sup>, 5 min, 4 °C)制备血浆，置于-20 °C 冰箱储存。采用验证的 LC-MS/MS 测定 SD 大鼠血浆中阿齐沙坦的浓度，采用 WinNonlin 8.1 药动学程序计算其药动学参数。平均血药浓度-时间曲线见图 2，药动学参数见表 4。

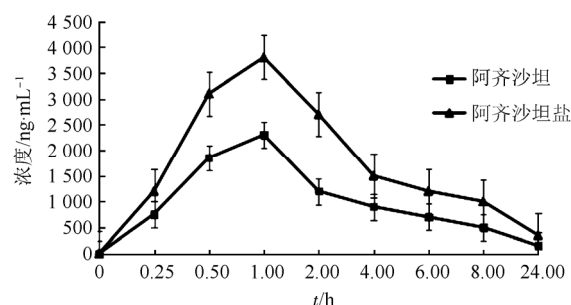


图 2 大鼠血浆中阿齐沙坦及其盐的平均血药浓度-时间曲线

Fig. 2 Mean drug plasma concentration-time curves of azilsartan and its salt in rat plasma

表 4 大鼠血浆中阿齐沙坦及其盐的主要药动学参数

Tab. 4 Main pharmacokinetics parameters of azilsartan and its salt in rat plasma

参数	阿齐沙坦	阿齐沙坦盐
$T_{1/2}/h$	10.5±0.5	13.4±0.5
$T_{max}/h$	1±0	1±0.1
$C_{max}/\mu g \cdot mL^{-1}$	2.3±0.5	3.8±0.3
$AUC_{(0-24 h)}/\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$	8.1±2.6	12.9±3.2
$AUC_{(0-\infty)}/\mu g \cdot mL^{-1} \cdot h^{-1}$	9.7±3.1	14.2±4.1
$MRT_{(0-\infty)}/h$	12.5±0.5	15±1.3

### 3 讨论

本实验提供了一种测定大鼠血浆中阿齐沙坦浓度的方法。以缬沙坦为内标,采用蛋白沉淀法预处理血浆样本后,经 LC-MS/MS 系统检测,内标法计算得到大鼠血浆中阿齐沙坦浓度。与已发表的文献相比<sup>[20]</sup>,本实验简化了样本制备方法,提高了灵敏度,大大缩短了分析时间,同时本实验还对阿齐沙坦盐的药动学进行了研究。灌胃给予 SD 大鼠阿齐沙坦  $1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,阿齐沙坦盐  $1.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  后,阿齐沙坦盐的主要药动学参数如下: $AUC_{(0-24h)}$ 为 $(12.9 \pm 3.2) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , $AUC_{(0-\infty)}$ 为 $(14.2 \pm 4.1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , $C_{max}$ 为 $(3.8 \pm 0.3) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $T_{1/2}$ 为 $(13.4 \pm 0.5) \text{h}$ 。阿齐沙坦的主要药动学参数如下: $AUC_{(0-24h)}$ 为 $(8.1 \pm 2.6) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , $AUC_{(0-\infty)}$ 为 $(9.7 \pm 3.1) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ , $C_{max}$ 为 $(2.3 \pm 0.5) \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ , $T_{1/2}$ 为 $(10.5 \pm 0.5) \text{h}$ 。本研究为阿齐沙坦及其盐的代谢提供了依据,奠定了基础。阿齐沙坦已经广泛用于临床,其具有起效快、降压效果明显的特点,与本研究的药动学一致。而其盐在临床上尚未使用,本研究为其盐的临床应用奠定了基础。

### REFERENCES

[1] 杨和军. 抗高血压药阿齐沙坦及阿齐沙坦酯钾盐的合成工艺研究[D]. 杭州: 浙江工业大学, 2017.  
 [2] 束蓓艳, 吴雪松, 岑均达, 等. 阿齐沙坦的合成[J]. 医药工业杂志, 2010, 41(12): 881-884.  
 [3] MI N, SU M J, ZANG K X. Determination of oil-water partition coefficient of Azilsartan [J]. Drug Eval Res (药物评价研究), 2013, 36(6): 452-454.  
 [4] RAKUGI H, KARIO K, ENYA K, et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension [J]. Blood Press,

2013, 22(supply 1): 22-28.

[5] LAM S. Azilsartan: a newly approved angiotensin II receptor blocker [J]. Cardiol Rev, 2011, 19(6): 300-304.  
 [6] 孙文俊, 阎卉, 王成港, 等. 血管紧张素 II 受体 AT1 亚型受体拮抗剂: 阿齐沙坦酯[J]. 药物评价研究, 2011, 34(3): 230-235.  
 [7] ZHANG Y A, FU Z X, ZHANG Z L. Azilsartan medoxomil: A new angiotensin II receptor blocker for the treatment of hypertension [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2011, 19(3): 262-264.  
 [8] 邢爱敏. 抗高血压药物阿齐沙坦酯[J]. 药学进展, 2011, 35(5): 235-236.  
 [9] ZOU S T, QIN J. Progress in clinical application of azilsartan [J]. Pharm Clin Res(药学与临床研究), 2015, 23(6): 573-575.  
 [10] JIN L W, ZHENG Y, CHEN H L, et al. Effects of various kinds of hypotensors on left ventricular remodeling and function in maintenance hemodialysis patients [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2010, 27(5): 462-465.  
 [11] 王璨. 阿齐沙坦酯片与阿齐沙坦片人体内比较药代动力学研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2015.  
 [12] KAWAGUCHI N, EBIHARA T, TAKEUCHI T, et al. Absorption of TAK-491, a new angiotensin II receptor antagonist, in animals [J]. Xenobiotica, 2013, 43(2): 182-192.  
 [13] XU R, GAI W H, YANG M, et al. Workshop design of non-sterile API lacidipine and azilsartan [J]. Guangdong Chem Ind(广东化工), 2017, 44(15): 226-227, 235.  
 [14] LI H, LIU Z H, GUAN J, et al. Determination of azilsartan by high performance capillary electrophoresis [J]. J Shenyang Univ Chem Technol(沈阳化工大学学报), 2017, 31(2): 116-118.  
 [15] WU B, WANG J, CUI H X, et al. Determination of the related substances in azilsartan by RP-HPLC [J]. J Med Res(医学研究杂志), 2017, 46(3): 178-181.  
 [16] MA J J, LU T S, DING D W, et al. Related substances determination of azilsartan bulk drug [J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2017, 34(2): 147-152.  
 [17] CAI P J, LI Y. Mass fragmentation patterns of sartans and application [J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(1): 68-77.  
 [18] YANG X, WANG X G, LI B Y, et al. Determination of concentration of Azilsartan in rat plasma by HPLC with fluorescence detection [J]. Drug Eval Res(药物评价研究), 2016, 39(4): 572-576.  
 [19] CAO C, ZHENG Y L, HU X J, et al. Determination of azilsartan in healthy human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its preliminary study on pharmacokinetics [J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2017, 37(4): 737-744.  
 [20] FAN L, LI J, PENG Z L, et al. Plasma concentration of azilsartan determined by ultra-performance liquid chromatography and its preliminary pharmacokinetics in rats [J]. J Anhui Univ Chin Med(安徽中医药大学学报), 2017, 36(1): 77-80.

收稿日期: 2018-10-31

(本文责编: 曹粤锋)