

山楂降血脂作用和机理研究进展

王 玲¹, 吴军林^{1,2}, 吴清平^{2*}, 万艳娟¹, 张 文¹

(1. 广东环凯微生物科技有限公司, 广东 广州 510663; 2. 广东省微生物研究所, 广东 广州 510070)

摘 要: 山楂为蔷薇科植物山里红 (*Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br.) 或山楂 (*Crataegus pinnatifida* Bge.) 的干燥成熟果实。山楂中的降血脂活性物质包括总黄酮、三萜酸、植物甾醇、果胶五糖等, 山楂与其他有效物质 (如可用于保健食品的中药、药食同源的物质) 联用能发挥更有效的降血脂作用。山楂通过提高胆固醇7 α -羟化酶的表达水平, 抑制3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶、酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶的活性, 增加低密度脂蛋白受体水平及通过调控多种脂肪代谢酶的机制调节血脂。本文阐述山楂活性物质的降血脂作用及山楂与其他有效物质联用的降血脂效果, 并阐明山楂降血脂作用的机制, 并对山楂的进一步研究进行展望。

关键词: 山楂; 生物活性成分; 降血脂作用

A Review of the Lipid-Lowering Activity and Mechanism of *Fructus Crataegi*

WANG Ling¹, WU Junlin^{1,2}, WU Qingping^{2*}, WAN Yanjuan¹, ZHANG Wen¹

(1. Guangdong Huankai Microbial Science & Technology Co. Ltd., Guangzhou 510663, China;

2. Guangdong Institute of Microbiology, Guangzhou 510070, China)

Abstract: *Fructus Crataegi* (hawthorn) is the dried ripe fruit of *Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br. or *Crataegus pinnatifida* Bge. The bioactive components associated with the hypolipidemic effect of *Fructus Crataegi* include total flavones, triterpenic acids, plant sterols, pectin pentasaccharide, and so on. The lipid-lowering effect of hawthorn fruit is enhanced by combination with other Chinese herbal medicinal materials or edible and medicinal materials. Hawthorn lowers plasma lipid by increasing PPAR- α expression in liver, inhibiting 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and intestinal ACAT activities, enhancing LDLR level and modulating lipid-related enzyme activities. In this review, we summarize recent progress in understanding the hypolipidemic effect of bioactive components from hawthorn alone and in combination with other bioactive materials and elucidate the mechanisms involved. Moreover, future perspectives for hawthorn research are discussed.

Key words: hawthorn; bioactive component; hypolipidemic effect

中图分类号: TS201.2

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2015) 15-0245-04

doi:10.7506/spkx1002-6630-201515045

近年来, 高血脂的发生率呈明显上升趋势^[1-3], 高血脂能诱发冠状动脉粥样硬化性心脏病、脂肪肝等, 对人体健康危害极大, 因此, 预防和治疗高血脂极其重要。山楂为蔷薇科植物山里红 (*Crataegus pinnatifida* Bge. var. *major* N.E.Br.) 或山楂 (*Crataegus pinnatifida* Bge.) 的干燥成熟果实, 自古药食两用, 被用来健脾开胃、消食化滞等。现代药理学研究证明, 山楂具有降血脂作用, 能明显降低总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 水平, 升高高密度脂蛋

白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 水平^[4-6], 可以用来预防和治疗高血脂, 且没有毒副作用。本文简述山楂降血脂活性物质及其与其他物质联用的降血脂效果, 并阐述山楂降血脂的作用机制, 以期对山楂的进一步开发利用提供参考。

1 山楂活性物质的降血脂作用

山楂降血脂活性物质主要有黄酮类化合物如表儿茶素、花青素、金丝桃苷、芦丁、槲皮素等, 三萜酸如熊

收稿日期: 2014-09-13

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (31271940); 国家自然科学基金青年科学基金项目 (31000762);

广州市珠江科技新星专项 (2013J2200079)

作者简介: 王玲 (1984—), 女, 工程师, 硕士, 研究方向为功能性食品。E-mail: wlnlqj@126.com

*通信作者: 吴清平 (1962—), 男, 研究员, 博士, 研究方向为食品安全与监测。E-mail: wuqp203@163.com

果酸、齐墩果酸、山楂酸等,植物甾醇有谷甾醇、胡萝卜苷、豆甾醇等,还有果胶等物质^[7-9]。由于各活性物质的性质不同,不同的活性物质在降血脂过程中起到的作用也不同,它们之间还可能存在协同作用。

1.1 山楂黄酮的降血脂作用

黄酮及其苷类化合物是山楂中的主要活性化学成分,总含量可高达3.62%^[10]。刘国生等^[11]研究了山楂不同极性提取物的降脂效果,结果发现山楂95%乙醇提取物(主要成分为黄酮和脂溶性较高的一些成分)能明显降低TC、LDL-C水平,升高HDL-C水平;山楂50%乙醇提取物(主要成分为黄酮)能明显降低TG水平和升高HDL-C水平;山楂水提取物仅明显升高HDL-C水平。唐世英等^[12]把山楂分离成总黄酮、残渣、浸膏3个组分,总黄酮是山楂降脂作用的主要成分,残渣与总黄酮存在交互作用,两者合用时降低TG水平的作用加强。刘北林等^[13]对山楂黄酮进行了提取,结果表明总黄酮含量达到85.60%,并研究了山楂黄酮的降血脂作用,发现山楂黄酮能够降低TC、TG和LDL-C水平,升高HDL-C水平。黄文文等^[14]研究发现黄酮单体槲皮素和金丝桃苷为山楂中抑制3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶活性的主要成分,且单体之间存在协同作用。

1.2 山楂三萜酸和植物甾醇的降血脂作用

熊果酸是山楂三萜酸的主要成分,林科等^[15]研究了熊果酸对小鼠的降血脂作用,结果发现预防组和治疗组均能一定程度地降低高脂乳剂喂养小鼠的TC、TG、LDL水平,升高HDL-C水平。Lin Yuguang等^[16]研究发现,山楂三萜酸能显著降低极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)和LDL水平,三萜酸的主要成分齐墩果酸和熊果酸单独使用时对VLDL、LDL和总胆固醇也具有一定的作用效果,但是都不显著。

董贺等^[17]从山楂中提取出了植物甾醇——谷甾醇,并研究了其降血脂作用,结果发现不同剂量的谷甾醇均能降低TG、TC、LDL-C水平,升高HDL-C水平。

1.3 山楂果胶的降血脂作用

山楂中果胶含量很高,可达到20.5%^[18]。Zhu Rugang等^[19]研究发现山楂果胶五糖(haw pectin pentasaccharide, HPPS)(糖醛酸含量为99.7%)能显著降低TC、LDL-C和肝脏TC水平。Li Tuoping等^[20]进一步研究发现HPPS显著降低大鼠肝脏TG水平,降低甘油-3-磷酸酰基转移酶和磷脂酸磷酸水解酶的活性、mRNA及蛋白质表达水平。

2 山楂与其他物质联用的降血脂作用

2.1 山楂与可用于保健食品的中药配伍

学者们研究了山楂与其他可用于保健食品的中药配伍的降血脂效果,彭小明^[21]用丹参、首乌、山楂水煎去渣,得药汁给高血脂症患者服用。三药合饮,功在活血通络、调节气机,能显著降低TC、TG、LDL-C水平。周夏兴等^[22]用干山楂、枸杞子开水浸泡得山楂枸杞子饮,给予高血脂症患者基础治疗加服山楂枸杞子饮,疗程6周,结果发现TC、TG和LDL-C水平显著降低。

2.2 山楂与其他药食同源物质有效成分的联用

Luo Yangchao等^[23]用黑木耳多糖、山楂多酚和葛根多酚组成混合物,结果发现这种混合物能增强血清和肝脏抗氧化水平,降低血清一氧化氮(nitrogen oxide, NO)、肝脏HMG-CoA还原酶水平,并且能降低肝脏中脂肪的沉积,保持血脂水平正常。Lim等^[24]研究了山楂和温州蜜柑皮提取物联用对高脂饮食诱导的肥胖小鼠的影响。结果发现喂食联用物的小鼠体质量、肝质量以及附睾脂肪组织、血清TC、TG水平,丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)活性显著低于高脂组小鼠。Lin Yuguang等^[16]研究了山楂提取物与植物甾醇联用的降脂效果,结果发现两者联用具有协同效应,降脂效果要好于单独使用山楂提取物或植物甾醇。谷仿丽等^[25]研究发现山楂总黄酮联合茶多酚可显著降低大鼠血清TC、TG、LDL-C水平,升高HDL-C水平,显著降低血清及肝组织丙二醛(malonaldehyde, MDA)水平,明显增强超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活力,大鼠肝指数明显降低,肝细胞脂肪化程度明显减轻。

2.3 山楂与其他有效成分联用的最佳配比

由于各有效成分发挥降血脂作用的剂量和机制不同,因此几种物质联用的配比不同,发挥的降血脂作用也不同。李亚红等^[26]研究了丹皮酚和山楂黄酮以不同剂量配伍对高脂血症小鼠胆固醇安排的影响。结果发现,丹皮酚与山楂黄酮以2:1(m/m)的比例为最佳剂量配比,降脂效果最佳,明显优于两者单独使用以及血脂康(一种降脂药物)的降脂效果。黎海彬等^[27]研究了决明子、山楂提取物不同配比的降血脂作用,结果发现决明子与山楂提取物以1:3(m/m)配比的降脂效果最强。

3 山楂降血脂作用的机理研究

3.1 提高胆固醇7 α -羟化酶(cholesterol 7 α -hydroxylase, CYP7A1)的表达水平

CYP7A1是肝脏合成并促使胆固醇转化成胆汁

酸的限速酶,对维持体内胆固醇代谢平衡起到关键作用。Kwok等^[28]研究了山楂的降脂和保护血管作用,给小鼠服用山楂的80%乙醇提取物(1 mg提取物中含有绿原酸(0.750 ± 0.017) μg 、金丝桃苷(0.561 ± 0.009) μg 、异槲皮素(0.287 ± 0.003) μg 、槲皮素(0.086 ± 0.001) μg),持续4周时间,结果发现山楂提取物能显著降低血清TC含量、恢复大动脉舒张、改善动脉粥样硬化症状,通过减少肝脏脂质起到保护肝脏的作用,主要作用机制是山楂提取物通过上调肝脏CYP7A1 mRNA表达促使胆汁酸大量排出。

3.2 抑制HMG-CoA还原酶表达

HMG-CoA还原酶是肝细胞合成胆固醇过程中的限速酶。Ye Xiaoli等^[29]从山楂中分离出了HMG-CoA还原酶抑制剂并且评估了它们的降血脂效果。从山楂中分离出的4种HMG-CoA还原酶抑制剂单体分别是槲皮苷、金丝桃苷、芦丁、绿原酸,这4种HMG-CoA还原酶抑制剂之间存在协同作用,各单体单独降血脂效果不明显,但4种单体的混合物能显著降低血清TC、TG和LDL-C的含量。

3.3 抑制酰基辅酶A:胆固醇酰基转移酶(acyl CoA:cholesterol acyltransferase, ACAT)活性

ACAT是细胞内唯一催化游离胆固醇和长链脂肪酸合成胆固醇酯的酶,抑制体内的ACAT活性可减少食物中的胆固醇及随胆汁排泄的胆固醇在小肠的吸收,减少肝脏中胆固醇酯的生成及极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)的分泌。Lin Yuguang等^[16]给仓鼠服用山楂的二氯甲烷提取物(主要成分为山楂三萜酸,如齐墩果酸和熊果酸),结果发现山楂二氯甲烷提取物能显著降低仓鼠的血脂水平;体外实验结果发现山楂提取物可以抑制ACAT活性,从而抑制胆固醇的合成。

3.4 激活过氧化物酶体增殖物激活受体- α (peroxisome proliferator activated receptor- α , PPAR- α)及提高其在肝脏中的表达水平

PPAR- α 是脂肪酸氧化酶基因转录的主要调控因子,调节脂类的摄取和氧化。激活PPAR- α 可以减少食物摄入量,抑制体质量增加,改善血脂异常状况,著名的高血脂治疗药物贝特类降脂药及其衍生物就是PPAR- α 激活剂。Kuo等^[30]发现山楂的80%乙醇提取物(山楂黄酮)能够激活脂肪细胞组织中PPAR- α 表达,减少仓鼠的食物摄入量,降低体质量和脂肪组织质量;降低血清TC、TG、LDL-C含量,增加血清HDL-C含量。Niu等^[31]通过更进一步的体内实验研究发现高脂小鼠口服山楂的80%乙醇提取物后,肝脏内PPAR- α 和PPAR- α 调控的 β -氧化相关酶的表达量增加,促使脂肪氧化降解和血脂水平减少。

3.5 增加低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)水平

机体内大部分LDL-C是通过LDLR介导的途径吸收

入肝脏和肝外组织,再经代谢清除。因此LDLR影响到LDL-C清除速率的快慢,从而能够调节血浆脂蛋白水平。林秋实等^[32]利用蛋白质印记法研究山楂及山楂黄酮预防大鼠脂质代谢紊乱的分子机制,结果发现山楂及山楂黄酮能显著增加大鼠肝脏LDLR表达水平,表明山楂及山楂黄酮主要通过调节大鼠肝脏LDLR转录水平来预防脂质代谢紊乱。罗先钦等^[33]发现经山楂黄酮治疗的大鼠肝细胞LDLR mRNA和蛋白质表达水平均升高,从而起到调控脂肪代谢的作用。

3.6 通过调控多种脂肪代谢相关酶调节甘油三酯和胆固醇水平

谢伟华等^[34]研究发现山楂黄酮(总黄酮纯度 $\geq 90\%$)通过调控脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)、激素敏感酯酶(hormone-sensitive lipase, HSL)、甘油三酯水解酶(Triacylglycerol hydrolase, TGH)和胆固醇调节元件结合蛋白-1C(sterol regulatory element-binding protein 1C, SREBP-1C)基因的转录表达(尤其是HSL、SREBP-1C),共同调控小鼠脂质代谢水平。Zhu Rugang等^[19]研究了山楂有效成分果胶五糖对高脂小鼠的降血脂作用,结果显示山楂果胶五糖可显著降低高脂小鼠血清TC、LDL-C水平和肝脏TC水平,抑制肝脏HMG-CoA还原酶、ACAT的活性及其基因的表达,同时增加CYP7A1的表达,下调胆固醇调节元件结合蛋白-2(SREBP-2)的表达和增加LDL-C接受点。Shin等^[35]研究发现山楂提取物调节SREBP-1C、FAS、SREBP-2的表达、减少甘油三酯和胆固醇的合成,增加载脂蛋白A-1(apolipoprotein A-1, apoA-1)基因表达和血清HDL-C水平。

4 结 语

山楂中所含有的活性物质使其具有降血脂功能,但各活性物质是单独作用还是协同作用需要进一步的研究证明,以便指导保健食品和降血脂药物的开发。

由于山楂具有独特的风味和多种保健功能,已被加工成果酱果冻、复合饮料等多种形式的食品^[36-39]。目前的研究多集中于各种产品的配方及加工工艺,但是很少有研究关注各种加工方法对山楂有效成分的影响,因此今后需要加强此方面的研究,确定山楂经各种方法加工后是否仍具有降血脂的功效。

由于高脂血症发病率的逐渐上升,人类对自身的健康也越来越重视,以山楂为原料制成的具有明确降血脂保健功能的食品以及无毒副作用的药物将会受到大众的欢迎和青睐。

参考文献:

- [1] 李立明, 饶克勤, 孔灵芝. 中国居民2002年营养与健康状况调查[J]. 中华流行病学杂志, 2005, 26(7): 478-484.
- [2] 王红彦, 王培昌. 北京地区健康人群血脂水平调查[J]. 河北医药, 2013, 35(19): 2990-2993.
- [3] 李婧, 张金树, 龙炫辉. 50岁以上健康体检人群血脂水平调查研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2014, 6(3): 359-361.
- [4] 王代明. 山楂提取物调节血脂作用的实验研究[J]. 中医药临床杂志, 2012, 24(12): 1147-1148.
- [5] 宋敏, 曹宝鑫. 山楂对高脂血症小鼠模型血脂代谢及降脂酶的影响[J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(20): 119-120.
- [6] 张玉颖, 张琼. 山楂对低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠脂代谢的影响[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2014, 35(1): 120-123.
- [7] 陈龙胜, 吕杨, 许舒雯. 山楂中三萜酸成分的研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2909-2910.
- [8] 楼陆军, 罗洁霞, 高云. 山楂的化学成分和药理作用研究概述[J]. 中国药业, 2014, 23(3): 92-94.
- [9] WU Jiaqi, PENG Wei, QIN Rongxin, et al. *Crataegus pinnatifida*: chemical constituents, pharmacology, and potential applications[J]. Molecules, 2014, 19(2): 1685-1712.
- [10] 孙立立, 于文强. 比色法测定山楂中总黄酮的含量[J]. 中成药, 2001, 23(10): 748-750.
- [11] 刘国生, 李莉, 段玉光, 等. 山楂不同极性提取物对高脂血症大鼠血脂及血液流变性的影响[J]. 安徽中医学院学报, 2008, 27(1): 38-40.
- [12] 唐世英, 胡桂才, 李来, 等. 山楂降血脂作用有效部位的研究[J]. 云南中医学院学报, 2009(5): 43-45.
- [13] 刘北林, 董继生, 倪小虎, 等. 山楂黄酮提取及降血脂研究[J]. 食品科学, 2007, 28(5): 324-327.
- [14] 黄文文, 叶小利, 李学刚, 等. 山楂中抑制HMG-CoA还原酶的活性成分及其协同效应的研究[J]. 中国中药杂志, 2010(18): 2428-2431.
- [15] 林科, 张太平, 张鹤云. 山楂中熊果酸的提取及其对小鼠的降血脂作用[J]. 天然产物研究与开发, 2008, 19(6): 1052-1054.
- [16] LIN Yuguang, VERMEER M A, TRAUTWEIN E A. Triterpenic acids present in hawthorn lower plasma cholesterol by inhibiting intestinal ACAT activity in hamsters[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2010. doi: 10.1093/ecam/nep007.
- [17] 董贺, 张太平, 彭士明, 等. 山楂谷甾醇的提取及降血脂和增强免疫的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2009, 21(5): 60-63.
- [18] 王娜, 张陈云, 戚雨姐, 等. 山楂果胶的提取及其食品化学特性[J]. 食品工业科技, 2007, 28(11): 87-89.
- [19] ZHU Rugang, LI Tuoping, DONG Yinping, et al. Pectin pentasaccharide from hawthorn (*Crataegus pinnatifida* Bunge. var. *major*) ameliorates disorders of cholesterol metabolism in high-fat diet fed mice[J]. Food Research International, 2013, 54(1): 262-268.
- [20] LI Tuoping, LI Suhong, DONG Yinping, et al. Antioxidant activity of penta-oligogalacturonide, isolated from haw pectin, suppresses triglyceride synthesis in mice fed with a high-fat diet[J]. Food Chemistry, 2014, 145: 335-341.
- [21] 彭小明. 丹参首乌山楂饮对血脂代谢紊乱的影响[J]. 浙江中医杂志, 2006, 41(7): 412-413.
- [22] 周夏兴, 张红梅, 边媛. 山楂杞子饮治疗血脂代谢紊乱的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(5): 679-680.
- [23] LUO Yangchao, CHEN Gang, LI Bo, et al. Dietary intervention with AHP, a functional formula diet, improves both serum and hepatic lipids profile in dyslipidemia mice[J]. Journal of Food Science, 2009, 74(6): H189-H195.
- [24] LIM D W, SONG M K, PARK J, et al. Anti-obesity effect of HT048, a herbal combination, in high fat diet-induced obese rats[J]. Molecules, 2012, 17(12): 14765-14777.
- [25] 谷仿丽, 陈乃富, 韦传宝. 山楂总黄酮联合茶多酚对高脂膳食大鼠血脂及氧化应激的影响[J]. 生物学杂志, 2012, 29(3): 24-26.
- [26] 李亚红, 王雨麟, 刘雪艳, 等. 丹皮酚与山楂黄酮优化配伍降低胆固醇作用研究[J]. 安徽医药, 2007, 11(10): 876-878.
- [27] 黎海彬, 方昆阳, 吕翠婷, 等. 决明子, 山楂提取物不同配比降血脂作用的研究[J]. 中药材, 2007, 30(5): 573-575.
- [28] KWOK C Y, LI Chang, CHENG Huanle, et al. Cholesterol lowering and vascular protective effects of ethanolic extract of dried fruit of *Crataegus pinnatifida*, hawthorn (Shan Zha), in diet-induced hypercholesterolaemic rat model[J]. Journal of Functional Foods, 2013, 5(3): 1326-1335.
- [29] YE Xiaoli, HUANG Wenwen, CHEN Zhu, et al. Synergetic effect and structure-activity relationship of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors from *Crataegus pinnatifida* Bge.[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2010, 58(5): 3132-3138.
- [30] KUO D H, YEH C H, SHIEH P C, et al. Effect of ShanZha, a Chinese herbal product, on obesity and dyslipidemia in hamsters receiving high-fat diet[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 124(3): 544-550.
- [31] NIU C S, CHEN C T, CHEN L J, et al. Decrease of blood lipids induced by Shan-Zha (fruit of *Crataegus pinnatifida*) is mainly related to an increase of PPAR α in liver of mice fed high-fat diet[J]. Hormone and Metabolic Research, 2011, 43(9): 625-630.
- [32] 林秋实, 陈吉棣. 山楂及山楂黄酮预防大鼠脂质代谢紊乱的分子机制研究[J]. 营养学报, 2000, 22(2): 131-136.
- [33] 罗先钦, 黄崇刚, 伍小波, 等. 山楂总黄酮对复合因素致大鼠脂肪肝模型脂质代谢与低密度脂蛋白受体表达的影响[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1367-1373.
- [34] 谢伟华, 孙超, 刘淑敏. 山楂黄酮对高脂血模型小鼠血脂及生脂基因转录表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2009(2): 224-229.
- [35] SHIH C C, LIN C H, LIN Y J, et al. Validation of the antidiabetic and hypolipidemic effects of hawthorn by assessment of gluconeogenesis and lipogenesis related genes and AMP-activated protein kinase phosphorylation[J/OL]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/597067>.
- [36] 杨文字, 江春艳, 严冬, 等. 以青稞 β -葡聚糖为主要基质的保健果冻研制[J]. 食品科学, 2012, 33(4): 296-300.
- [37] 董道顺. 木瓜, 山楂复合型保健酸奶的研制[J]. 贵州农业科学, 2013, 40(12): 187-190.
- [38] SUN Hongchen, LIU Dongyue, AN Shuai, et al. Research on processing technique of hawthorn fruit and blackcurrant compound functional beverage[J]. Advanced Materials Research, 2013, 807: 1999-2002.
- [39] 林标声, 罗茂春. 蛹虫草-山楂复合保健饮料的研制[J]. 食品科学, 2013, 34(4): 293-297.