

植物甾醇在脂质体中的作用研究进展

闫亚鹏, 马传国, 景璐璐

(河南工业大学 粮油食品学院, 郑州 450001)

摘要:脂质体具有双亲性、靶向性、可控性、保护性等优良性质,但普通脂质体所含的胆固醇易引起高脂血症、动脉粥样硬化等病症,从而导致其在应用方面受到极大的限制。将植物甾醇替代胆固醇添加到脂质体中可降低血液中胆固醇浓度,调节脂质体的通透性、稳定性等性质。综述了植物甾醇对脂质体的作用及国内外含植物甾醇的脂质体在包埋脂类、抗氧化剂、维生素、多肽、蛋白质等方面的研究,以为植物甾醇添加到脂质体中的研究提供思路和依据。

关键词:脂质体;磷脂;植物甾醇;胆固醇

中图分类号:TQ645.9;TS221 文献标识码:A 文章编号:1003-7969(2022)03-0027-05

Progress on the effect of phytosterols in liposomes

YAN Yapeng, MA Chuanguo, JING Lulu

(College of Food Science and Technology, Henan University of Technology, Zhengzhou 450001, China)

Abstract: Liposomes have excellent properties such as amphiphilicity, targeting, controllability and protection. However, the cholesterol contained in common liposomes is prone to cause hyperlipidemia, atherosclerosis and other diseases, which leads to great limitations in its application. The addition of phytosterols to liposomes as a substitute for cholesterol can reduce the concentration of cholesterol in blood and regulate the permeability, stability and other properties of liposomes. The effects of phytosterols on liposomes and the research progress on encapsulating lipids, antioxidants, vitamins, peptides and proteins in liposomes containing phytosterols at home and abroad were reviewed so as to provide ideas and basis for phytosterol added to liposomes.

Key words: liposome; phospholipid; phytosterol; cholesterol

脂质体是一种由磷脂分散在水相中形成的一种可包裹部分水相的类球状双分子层囊泡。磷脂是一种两性亲性分子,同时具有亲水亲油两种特性。当两性亲性分子在水相中且含量较低时,以单体的形式存在,当其含量逐渐增加并超过临界浓度时,为减少疏水基团间的相互排斥,两性亲性分子发生自我聚集,这便是自组装现象。因此,磷脂分子分散在水相中时,一部分磷脂分子的疏水链首先浮到水面指向空气,当水相的表面铺满磷脂分子层后,剩余在水相中的

磷脂分子无法浮到表面,为了减少体系能量,剩余的磷脂分子的亲水基团便指向水相,在水相中抱成一团,从而形成脂质体^[1]。脂质体由于具有独特的功能特性(见表1)使得其在药品、化妆品和保健食品等多个领域具有非常广阔的应用前景。

由于磷脂分子中含有大量不饱和脂肪酸,容易氧化,在制备脂质体时大多会添加一定比例的胆固醇以改善脂质体的性质。胆固醇亦称胆甾醇,是一种环戊烷多氢菲的衍生物,具有亲水亲油性(结构如图1所示)。胆固醇可提高脂质体双层的力学稳定性,可调节脂质体的流动性和通透性^[8],此外,胆固醇可减缓氧化磷脂的横向流动,抑制脂质体变形,防止脂质体孔隙形成,使磷脂在发生一定程度的氧化时脂质体仍有较为稳定的双层结构^[9-10],因此在脂质体中添加胆固醇是必要的。一些研究表明,胆固醇是人体必需的营养成分,适量摄入可在体内起

收稿日期:2021-04-05;修回日期:2021-10-20

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31972110)

作者简介:闫亚鹏(1996),男,硕士研究生,研究方向为油脂化学与工艺学(E-mail)1425927543@qq.com。

通信作者:马传国,教授,博士生导师(E-mail)mcg@haut.edu.cn。

重要的生理作用,但过多摄入则会引起高脂血症、动脉粥样硬化等病症,严重时可能引发癌症^[11-12]。

表1 脂质体的功能特性

特性	特性介绍
双亲性	脂质体是一种双亲性囊泡结构,在水相囊泡中可以运载亲水性物质,在双分子层中运载疏水性物质 ^[2] 。
靶向性	靶向性是指脂质体被运送至靶向器官,在靶向位置的浓度提高,增强被包埋药物的治疗效果 ^[3] 。
缓释性	被脂质体包埋的活性物质可以缓慢释放,从而避免了被包埋的活性物质过早失活 ^[4] 。
无毒性	由于细胞膜的基本支架也是磷脂双分子层,与脂质体结构类似,安全性较高 ^[5] 。
保护性	一些活性物质有易氧化、不稳定的缺点,脂质体对其包埋,可对被包埋物质起到一定的保护作用 ^[6] 。
可控性	通过改变脂质体的粒径及所带电荷,提高药物对特定区域的选择性和定向性,控制药物的分布 ^[7] 。

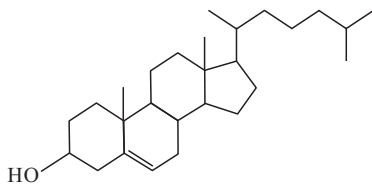


图1 胆固醇结构

植物甾醇(结构如表2所示)是一种具有亲水亲油性的两亲性分子^[13],同样是环戊烷多氢菲的衍生物,与胆固醇的区别仅仅是在侧链上。植物甾醇可以添加在食品中,安全性较高。研究表明,植物甾醇可以降低血液中胆固醇的浓度,调节高脂血症,减轻动脉粥样硬化,并具有消炎、解热、镇痛的功效,还具有一定的抗癌作用^[14]。

表2 几种常见的植物甾醇

结构通式	R	名称
		菜油甾醇
		谷甾醇
		豆甾醇

随着人们生活水平的提高,人们对健康的要求也不断增加,对减少过多胆固醇摄入的观念也日益增强。因此,以植物甾醇替代脂质体中的胆固醇成为近年来的研究热点,经国内外学者的不断深入研究,对植物甾醇在脂质体中的作用已经有了多方面的了解。为了给植物甾醇添加到脂质体中的研究提

供思路 and 依据,本文综述了植物甾醇对脂质体的作用,以及植物甾醇脂质体在食品中的应用。

1 植物甾醇对脂质体的作用

1.1 对通透性的影响

脂质体的通透性是指给定物质在一定条件下通过脂质体膜的速率。通透性是脂质体最重要的性质之一,直接影响药物的包埋和释放^[15]。植物甾醇通过与磷脂酰基侧链相互作用来影响脂质体的通透性。植物甾醇分子的20位侧链延伸至疏水中心,主要依赖范德华力与磷脂的酰基侧链相互作用,进而限制酰基侧链的流动性,调节脂质体的通透性。不同结构的植物甾醇对脂质体通透性的影响不同。

Schuler等^[16]考察了不同的植物甾醇对限制磷脂酰基侧链流动能力和脂质体通透性的影响,结果表明,谷甾醇能够有效降低脂质体的通透性,豆甾醇对脂质体的通透性基本无影响。究其原因,豆甾醇比谷甾醇在22位碳上多一个双键,因此谷甾醇改变了磷脂分子酰基侧链的排列顺序,加强了与磷脂的相互作用,从而降低了脂质体的通透性。Schuler等^[17]采用荧光各向异性法和¹H NMR试验证实,脂质体通透性与磷脂酰基侧链的有序排列存在紧密联系。

Marsan等^[18]研究表明,在脂质体中谷甾醇控制大豆磷脂酰胆碱排列顺序的能力比豆甾醇强,造成这种差异的原因可能是谷甾醇完全伸展的侧链增加了疏水层的厚度,最大限度地发挥与邻近磷脂分子之间的范德华力,促使植物甾醇分子排列在邻近脂质体双层的中心部位,降低了脂质体的通透性,而豆甾醇的侧链导致磷脂酰基侧链排列松散,且与周围酰基侧链之间的范德华力较弱,脂质体中分子排列不紧密,因而对脂质体的通透性无明显影响。

1.2 对流动性的影响

脂质体的流动性是指磷脂的不断运动而使脂质体易于流动的性质。流动性是脂质体的一个重要性质。不同结构的植物甾醇可不同程度地调节脂质体的流动性^[19-20]。植物甾醇和胆固醇增强脂质体流动性大小顺序为豆甾醇 > β -谷甾醇 > 胆固醇^[21]。Marsan等^[18]研究指出,植物甾醇分子对磷脂酰基侧链排列顺序增强时,疏水层厚度增加,降低了脂质体的流动性,反之脂质体的流动性增加。

1.3 对稳定性的影响

脂质体稳定性分为化学稳定性和物理稳定性。物理稳定性是指脂质体在储藏或运输期间自发聚集、沉降导致脂质体物理形态结构的不稳定,常用包埋率和粒径的变化进行表征,粒径越小和分布越均

匀,则稳定性越好。化学稳定性是指脂质体在储藏和运输期间磷脂发生氧化水解,脂质双分子结构被破坏,从而导致包埋物泄漏和粒径增加。植物甾醇的环形平面结构干扰了磷脂间的相互作用,进而影响了脂质体的粒径和稳定性。植物甾醇可以作为脂质体稳定剂^[22-23],在合适的药物浓度和温度条件下,含植物甾醇脂质体的稳定性大于含胆固醇脂质体的稳定性^[24-25]。杨贝贝^[26]的研究结果表明,对脂质体粒径稳定性作用大小为混合植物甾醇> β -谷甾醇>胆固醇>豆甾醇,对脂质体氧化稳定性作用大小为混合植物甾醇> β -谷甾醇>胆固醇>豆甾醇,产生这种现象的原因主要是豆甾醇分子侧链含有双键,不能很好地嵌入磷脂双分子层中并与磷脂双分子层结合。

1.4 对刚性的影响

脂质体的刚性和其稳定性密切相关,适当增加脂质体的刚性可以使脂质体保持良好的立体结构,增加稳定性。植物甾醇的分子结构影响了脂质体的刚性^[23]。Muramatsu等^[27]研究表明,增大脂质体中的大豆甾醇含量可以提高脂质体的刚性,延长药物作用时间。Maitani等^[28]研究认为,脂质体的刚性和脂质体的稳定性存在着密切关系,如:脂质体中加入大豆甾醇后提高了脂质体的刚性,被脂质体包埋的药物在人体内肠道的吸收率和脂质体的刚性呈正相关,推测可能是刚性低的脂质体在体内不稳定导致被包埋的药物提前释放,造成药物的吸收率下降。也有一些学者的研究表明,脂质体的刚性不仅取决于植物甾醇的加入,也取决于磷脂的相变温度,如Qi等^[22]研究认为,在磷脂相变温度以上大豆甾醇可以增强脂质体的刚性,在相变温度以下大豆甾醇则使脂质体流动性增加。

1.5 对相变温度的影响

相变温度是指脂质体从有序的胶晶相转变成液晶相时的温度。磷脂的相变温度是影响脂质体形态的重要因素,当环境温度低于磷脂的相变温度时,脂质体中的磷脂双分子层排列较为紧凑,脂质体稳定性较高;当环境温度高于磷脂的相变温度时,磷脂双分子层排列松散,膜的横切面增加,双分子层厚度减少,脂质体流动性增大。因此,脂质体的相变温度越高,脂质体越稳定。Muramatsu等^[29]以二棕榈酰磷脂酰胆碱(DPPC)分别与大豆甾醇、大豆甾醇葡萄糖苷、胆固醇组合制成脂质体,并用差示扫描量热法对4种脂质体的相变温度进行考察,发现4种脂质体相变温度大小为仅含DPPC的脂质体(41.2℃)>大豆甾醇脂质体(40.7℃)>胆固醇脂质体(39.7℃)>大

豆甾醇葡萄糖苷脂质体(38.6℃),这意味着稳定脂质体的能力强弱顺序为大豆甾醇>胆固醇>大豆甾醇葡萄糖苷。

2 植物甾醇脂质体在食品中的应用

2.1 植物甾醇脂质体包埋脂类

一些含有不饱和双键如DHA、EPA的脂类,容易因空气、光照、金属离子、受热等原因其结构被破坏,开发植物甾醇脂质体对其进行包埋是近年研究的新方向。

杜仲籽油富含不饱和脂肪酸,陈亮^[30]采用乙醇注入超声法制备杜仲籽油脂质体,在最优工艺条件下制得的脂质体呈准球形且外观平滑完整,包埋率为75.26%,平均粒径为137.4 nm,多分散指数为0.219,Zeta电位为-19.3 mV。

张贝贝等^[31]采用乙醇注入超声法制备亚麻籽油纳米脂质体,在最优工艺条件下制得的亚麻籽油纳米脂质体呈分散均匀的圆球状,包埋率为84%,平均粒径为97 nm,平均Zeta电位为-3.5 mV,多分散指数为0.226。鲑鱼鱼油中富含EPA、DHA。何娜^[32]采用薄膜分散法与动态高压微射流法联用制备了鲑鱼鱼油纳米脂质体,在最优工艺条件下其包埋率为94.05%,粒径为88.9 nm。

2.2 植物甾醇脂质体包埋抗氧化剂

一般抗氧化剂对光、热、氧气、pH、酶比较敏感。采用脂质体包埋抗氧化剂可以很好地提高抗氧化剂的稳定性,并延长食品的货架期。

姜黄素是一种天然的抗氧化剂^[33]。黎雨浩等^[34]采用火龙果茎植物甾醇替代胆固醇制备姜黄素纳米脂质体,在80℃下放置60 min,姜黄素保留率仍较高(61.25%),并且火龙果茎植物甾醇还可以提高姜黄素脂质体的缓释特性以及理化稳定性。

槲皮素是一种天然的抗氧化剂,属于黄酮类物质。喻樊等^[35]采用 β -谷甾醇代替胆固醇制备槲皮素脂质体,在最优条件下制得的槲皮素脂质体呈粒径均一的球形,包埋率为(82.55±1.10)%,载药量为(11.40±1.14)%,粒径为(194.60±4.38) nm,Zeta电位为(30.45±0.42) mV。番茄红素作为一种共轭烯炔,有很强的抗氧化能力,可作为单线态氧的强效猝灭剂^[36]。孔祥辉^[37]采用薄膜-超声法制备番茄红素脂质体,在最优条件下其包埋率为88.05%。

2.3 植物甾醇脂质体包埋维生素

维生素易因外界因素,如光、热、氧气的影响失去活性。脂质体包埋维生素可以提高维生素的稳定性。

Alexander 等^[38]采用植物甾醇包埋抗坏血酸制备单层脂质体,研究表明,向磷脂中添加植物甾醇可提高脂质体包埋率,通过控制磷脂与植物甾醇的比例还可获得更高的包埋率和缓释性。

杨贝贝^[26]采用薄膜分散法制备 V_E 脂质体,对比了不同甾醇(胆固醇、豆甾醇、 β -谷甾醇、混合植物甾醇)对 V_E 脂质体包埋率、粒径、电位、氧化稳定性、流动性的影响,认为 β -谷甾醇和混合植物甾醇可以较好地改善 V_E 脂质体的粒径、包埋率和氧化稳定性。

2.4 植物甾醇脂质体包埋多肽、蛋白质

植物甾醇脂质体包埋多肽、蛋白质也是近年来的研究方向。陈辉^[39]采用逆向蒸发法制备牛血清白蛋白脂质体,在最优条件下其包埋率可达 26.31%,平均粒径为 206.2 nm, Zeta 电位为 -30.3 mV,多分散指数为 0.26。

Hwang 等^[40]采用 β -谷甾醇和豆甾醇代替胆固醇制备降压肽脂质体,结果显示以植物甾醇代替胆固醇制备脂质体是可行的,也是值得推荐的。

贺然等^[41]采用玻璃微球法制备胰岛素脂质体,在最优工艺条件下其包埋率可达 91.7%,平均粒径为 1393.1 nm, Zeta 电位为 -51.2 mV,稳定性系数为 0.8207。

3 结 语

胆固醇是脂质体中的重要组成物质。但是随着人们生活水平的提高,对健康的需求日益增长,人们对低胆固醇食品的需求不断增大,植物甾醇和胆固醇的结构类似,可以替代脂质体中的胆固醇。加入植物甾醇后的脂质体可保持或提高原有脂质体的流动性、稳定性、通透性等性质。目前植物甾醇脂质体在食品方面的研究较少,因此如何筛选出合适的植物甾醇或者对植物甾醇进行复配以替代脂质体中的胆固醇并应用到食品领域中,应成为今后的研究方向,这既可以拓展植物甾醇的应用,也为脂质体在工业中的生产应用提供思路和依据。

参考文献:

[1] 谭斐. 注射用克林霉素磷酸酯脂质体的制备研究[D]. 长沙:中南大学,2010.
 [2] 姚晓雪,徐凯,胡冰,等. V_{B2} 脂质体的制备、表征及其稳定性[J]. 食品工业科技,2019,40(7):45-50.
 [3] 王一涵,徐迎波,宁敏,等. β -紫罗酮温敏脂质体的制备工艺及配方优化[J]. 食品与生物技术学报,2017,36(10):1022-1028.
 [4] 蒲传奋,王海姑,姜春伟,等. 百里香酚脂质体的制备及其性能的研究[J]. 中国食品添加剂,2017(1):

141-145.

[5] 郑景霞,白春清,熊华. β -胡萝卜素-薏苡仁油复合脂质体的制备及氧化稳定性研究[J]. 中国食品学报,2019,19(12):104-112.
 [6] 周晓晓. 铁皮石斛脂质体乳液护肤品研制[D]. 广州:广东药科大学,2018.
 [7] 扈瑞瑞. 烟草绿原酸纳米脂质体的制备工艺及其特性研究[D]. 北京:中国农业科学院,2017.
 [8] 郭瑞光,李维峰,侯俊玲,等. 植物固醇在脂质体中的应用研究进展[J]. 中国新药杂志,2011,20(12):1092-1094,1126.
 [9] BENNETT W, MACCALLUM J L, TIELEMAN D P. Thermodynamic analysis of the effect of cholesterol on dipalmitoylphosphatidylcholine lipid membranes[J]. J Am Oil Chem Soc, 2009, 131(8):1972-1978.
 [10] MEGLI F M, CONTE E, ISHIKAWA T. Cholesterol attenuates and prevents bilayer damage and breakdown in lipoperoxidized model membranes. A spin labeling EPR study[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1808(9):2267-2274.
 [11] WU Q, WANG Q, FU J, et al. Polysaccharides derived from natural sources regulate triglyceride and cholesterol metabolism: a review of the mechanisms[J]. Food Funct, 2019, 10(5):2330-2339.
 [12] GOFF M L, FERREC E L, MAYER C, et al. Microalgal carotenoids and phytosterols regulate biochemical mechanisms involved in human health and disease prevention[J]. Biochimie, 2019, 167:106-118.
 [13] ZHANG J H, GE L, QI W, et al. The *n*-terminal domain of NPC1L1 protein binds cholesterol and plays essential roles in cholesterol uptake[J]. J Biol Chem, 2011, 286(28):25088-25097.
 [14] LLAVERIAS G, ESCOLÀ - GIL J C, LERAMA E, et al. Phytosterols inhibit the tumor growth and lipoprotein oxidizability induced by a high-fat diet in mice with inherited breast cancer[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(1):39-48.
 [15] TAKECHI - HARAYA Y, SKAKAI - KATO K, GODA Y. Membrane rigidity determined by atomic force microscopy is a parameter of the permeability of liposomal membranes to the hydrophilic compound calcein[J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2016, 18(5):1887-1893.
 [16] SCHULER I, MILON A, NAKATANI Y, et al. Differential effects of plant sterols on water permeability and on acyl chain ordering of soybean phosphatidylcholine bilayers[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1991, 88(16):6926-6930.
 [17] SCHULER I, DUPORTIAL G, GLASSER N, et al. Soybean phosphatidylcholine vesicles containing plant

- sterols: a fluorescence anisotropy study [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1990, 1028(1):82-88.
- [18] MARSAN M P, BELLET-AMALRIC E, MULLER I, et al. Plant sterols: a neutron diffraction study of sitosterol and stigmasterol in soybean phosphatidylcholine membranes[J]. *Biophys Chem*, 1998, 75(1):45-55.
- [19] HARTMANN M A. Plant sterols and the membrane environment[J]. *Trends Plant Sci*, 1998, 3(5):170-175.
- [20] MORA M P, TOURNE-PETEILH C, CHARVERON M, et al. Optimisation of plant sterols incorporation in human keratinocyte plasma membrane and modulation of membrane fluidity[J]. *Chem Phys Lipids*, 1999, 101(2):255-265.
- [21] YAMAUCHI H, TAKAO Y, ABE M, et al. Molecular interactions between lipid and some steroids in a monolayer and a bilayer[J]. *Langmuir*, 1993, 9(1):300-304.
- [22] QI X R, MAITANI Y, NAGAI T. Relation of rigidity of membrane and stability of dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes with soybean-derived sterols prepared by reverse phase evaporation vesicle method [J]. *Chem Pharm Bull*, 2008, 44(1):237-240.
- [23] QI X R, MAITANI Y, NAGAI T, et al. Comparative pharmacokinetics and antitumor efficacy of doxorubicin encapsulated in soybean-derived sterols and poly(ethylene glycol) liposomes in mice[J]. *Int J Pharm*, 1997, 146(1):31-39.
- [24] MURAMATSU K, MAITANI Y, MACHIDA Y, et al. Effects of soybean-derived sterol and its glucoside mixtures added in dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes on the blood circulation and hepatic cellular distribution in mice[J]. *Int J Pharm*, 1995, 124(1):19-26.
- [25] HWANG S H, MAITANI Y, QI X R, et al. Remote loading of diclofenac, insulin and fluorescein isothiocyanate labeled insulin into liposomes by pH and acetate gradient methods[J]. *Int J Pharm*, 1999, 179(1):85-95.
- [26] 杨贝贝. 甾醇对卵磷脂脂质体性质的影响[D]. 江苏无锡:江南大学,2013.
- [27] MURAMATSU K, MAITANI Y, NAGAI T. Dipalmitoylphosphatidylcholine liposomes with soybean-derived sterols and cholesterol as a carrier for the oral administration of insulin in rats[J]. *Biol Pharm Bull*, 1996, 19(8):1055-1058.
- [28] MAITANI Y, HAZAMA M, TOJO Y, et al. Oral administration of recombinant human erythropoietin in liposomes in rats: influence of lipid composition and size of liposomes on bioavailability[J]. *J Pharm Sci*, 1996, 85(4):440-445.
- [29] MURAMATSU K, MAITANI Y, MACHIDA Y, et al. Effect of soybean-derived sterol and its glucoside mixtures on the stability of dipalmitoylphosphatidylcholine and dipalmitoylphosphatidylcholine/cholesterol liposomes [J]. *Int J Pharm*, 1994, 107(1):1-8.
- [30] 陈亮. 杜仲籽油脂质体制备及其理化性质研究[D]. 湖南吉首:吉首大学,2020.
- [31] 张贝贝,田少君. 亚麻籽油纳米脂质体的制备及体外释放性能研究[J]. *中国油脂*, 2017, 42(9):49-54.
- [32] 何娜. 鲑鱼鱼油多不饱和脂肪酸纳米脂质体的制备及其性质研究[D]. 南昌:南昌大学,2016.
- [33] 李曼菱,邹志余,张蕊. 姜黄素的临床应用研究进展[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(43):51-53.
- [34] 黎雨浩,李照莹,周伟,等. 火龙果茎植物甾醇对姜黄素纳米脂质体稳定性以及释放性能的影响[J]. *食品科学*, 2020, 41(16):68-76.
- [35] 喻樊,杨锦明. β -谷甾醇替代胆固醇制备槲皮素脂质体的可行性研究[J]. *中草药*, 2013, 44(23):3303-3308.
- [36] 熊文慧. 番茄红素纳米结构脂质载体工艺优化及生物可给率[D]. 江苏无锡:江南大学,2019.
- [37] 孔祥辉. 番茄红素脂质体的制备及其生物利用率的研究[D]. 江苏无锡:江南大学,2009.
- [38] ALEXANDER M, ACERO LOPEZ A, FANG Y, et al. Incorporation of phytosterols in soy phospholipids nanoliposomes: encapsulation efficiency and stability[J]. *LWT - Food Sci Technol*, 2012, 47(2):427-436.
- [39] 陈辉. 牛血清白蛋白脂质体的表面修饰及其水凝胶包埋的研究[D]. 广州:华南理工大学,2020.
- [40] HWANG J S, TSAI Y L, HSU K C. The feasibility of antihypertensive oligopeptides encapsulated in liposomes prepared with phytosterols - β - sitosterol or stigmasterol [J]. *Food Res Int*, 2010, 43(1):133-139.
- [41] 贺然,刘国琴,李琳. 玻璃微球法制备胰岛素脂质体的研究[J]. *河南工业大学学报(自然科学版)*, 2012, 33(6):57-61.