

· 专 论 ·

综合量化集成的中药品质评控策略：中药效应成分指数

熊 吟^{1,2}, 肖小河^{1,2*}, 鄢 丹¹, 王伽伯¹, 闫永红²

1. 解放军302医院 全军中药研究所, 北京 100039

2. 北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘 要: 如何建立一套既能关联临床功效和安全性, 又客观可靠、简便可行的中药品质评控方法和标准, 对中药现代化发展具有重要的现实意义。为此, 根据中药质量评控的基本现状和主要问题, 将在构建化学成分分析与生物效应关联检测的基础上, 尝试构建一套中药品质综合量化集成的评控新方法——中药效应成分指数 (effect-constituent index, ECI), 并结合实例分析对其研究思路进行阐释, 以期使中药质量标准更好地助力于中药发展并服务临床。

关键词: 中药; 品质评控; 效应成分指数; 化学成分分析; 生物效应

中图分类号: R284; R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2014)01-0001-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2014.01.001

An integrated method for quality control of Chinese materia medica based on effect-constituent index

XIONG Yin^{1,2}, XIAO Xiao-he^{1,2}, YAN Dan¹, WANG Jia-bo¹, YAN Yong-hong²

1. China Military Institute of Chinese Materia Medica, 302 Military Hospital of China, Beijing 100039, China

2. School of Chinese materia medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: It is of significance for the modernization of Chinese materia medica (CMM) to establish a set of quality control (QC) standards which could be related to the clinical efficacy and safety as well as reliable and easy to execute. According to the current situation and major problems of the QC for CMM, we first propose a comprehensive evaluating index—effect-constituent index (ECI) based on the chemical analysis and bioeffect detection. By instance analysis, the research approach about ECI was elucidated. We hope the establishment of ECI could provide the significant references to the QC of CMM and serve in clinic better.

Key words: Chinese materia medica; quality control; effect-constituent index; analysis of chemical constituents; bioeffect

中药的质量控制和评价是制约中药现代化发展的关键问题之一, 以多成分、多指标进行质量评控是当前中药质控的主要模式。然而, 这种以多指标成分进行含测监控的手段, 大多定性且彼此孤立, 与临床安全性和有效性关联不紧密, 忽视了不同成分对药材整体药效的贡献度问题, 缺乏一个基于化学信息分析与药效活性检测的综合量化集成指标, 难以科学、全面地评控中药质量。

为了寻求解决中药质量评价和控制问题的新突破, 根据现行中药质量控制管理模式的现状和问题,

首次提出: 应在当前“找成分、测含量”的质控模式基础上, 将“联效应”纳入其中, 建立基于化学成分分析和生物效应检测的综合质控指标——效应成分指数 (effect-constituent index, ECI), 使不同成分所关联的药效大小得到有效表征, 使临床安全性和有效性得到初步关联, 使中药质量评价和控制模式与指标更加科学有据、综合全面。

1 中药质量评控的基本现状和主要问题

当前中药质量控制与评价的现状及存在的问题主要有以下几个方面: (1) 以指标性成分进行定性

收稿日期: 2013-10-28

基金项目: 国家自然科学基金资助项目: “道地指数”的构建及其在中药材品质评控中的应用研究 (81274026); 国家留学基金

作者简介: 熊 吟, 女, 博士研究生, 研究方向为中药质量评控。E-mail: yhsiung@163.com

*通信作者 肖小河 Tel: (010)66933322 E-mail: pharmacy302@126.com

定量分析,但很多成分缺乏专属性,没有体现与药效的相关性,难以真正反映药材内在质量并关联临床安全性和有效性。如冬虫夏草测定腺苷的量、板蓝根检测精氨酸的有无^[1],而腺苷和精氨酸既不是其主要有效成分,也不是其专属性成分,检测它们对其中药质量控制几乎没有实际意义。(2)以多指标成分对中药质量进行监控,即使都是有效成分,也未反映出不同成分对药材整体药效的贡献度差异,忽视了不同成分所关联的药效大小有所区别,实际应用时难以评价不同药材的药效优劣。如黄连,其指标成分包括小檗碱、黄连碱、表小檗碱、巴马亭4个生物碱类成分^[1],在实测黄连成分的量时发现,两批黄连中,第一批黄连的小檗碱和巴马亭的量高于第二批,但其黄连碱和表小檗碱的量却低于第二批,而这4个成分同时为指标,又如何通过观察其量的差异来评价这两批药材质量孰优孰劣?(3)指标性成分彼此孤立,没有一个指标是决定性的,缺乏一个综合量化的指标来对中药质量进行有效评控^[2]。

因此,如何根据中药的实际情况,采用现代科学技术,探索符合中医药特点、切实可行的中药质量评控方法,是中药研究领域中最重要课题之一。

2 中药“效应成分指数”的提出

在当今形势下,中药质量评控标准主要参照化学药成分分析模式,走的是国外天然药物质量评控的道路。但对化学药品而言,其成分结构清楚,构效关系明确,鉴别、检查、定量测定可以直接作为疗效评价的指标。而对于中药来说,其物质内涵复杂,仅检测成分的量就会产生很多局限性,使得我国中药质量标准受制于国外,极大地限制了我国中药和天然药物产业的国际化发展。

近几年来,有关中药质控指标关联药效活性的呼声越来越高,并为此展开了许多以功效为导向的中药质控模式研究^[3],如药理活性示踪、体内代谢分析等。但若仅在当前成分定量测定的基础上单纯添加这些药效活性指标,则会增加今后质控标准施行时的难度和复杂度。因为每个药效指标的增加,会导致每种药材有更多要满足的标准,更多繁琐的操作,耗费更多实验材料和实验动物,这势必会造成资源的浪费。况且,这种多指标质控模式所带来的贡献度差异问题依然没有解决,无法说明其中哪个指标对药材质量有更重要的关联。因此,若能建立一套综合地既能直接关切“可控有效”,又不会增

加质控模式施行难度的中药质量评控体系和方法,将对中药质控标准的完善具有重要意义。为解决这个问题,本课题组曾提出建立中药材综合质控指标——道地指数^[4],并对其展开了应用。“道地指数”更适合于对道地产区和商品规格等级较为明确的中药进行质控,因而对其他道地性不明确的中药材以及中成药、中药提取物等还需有更合适的指标。

为此,结合近几年来在“中药大质量观”^[5]思想指导下所取得的研究成果,以及在中药质控生物评价方面所优化的技术方法,本文首次提出中药“效应成分指数”的构建,该指数作为中药质量综合评控的新标准,是基于化学成分分析和效应检测共同加权的评控指标。这一指标的建立,不仅能使中药质量标准在目前可控的基础上,实现与药效的切实关联,为临床应用提供参考;同时,能应用于道地性或商品规格不清晰的中药评控中,解决不同活性成分对中药整体药效贡献度的问题,以综合指标评价中药质量,保证施行时简便、易行、有效。

3 中药“效应成分指数”的研究思路

中药“效应成分指数”的构建主要是针对药效作用比较明确、活性成分相对清楚的中药来开展,可采取目标一致、“因材施教”的思路进行研究。

对于单个活性成分能体现其主要功效的中药来说,如附子的强心效应^[6]、大黄的泻下效应^[7]、红花的抗凝血效应^[8]等,可采取单指标研究思路来进行展开,此时,主要是对活性成分的药效权重进行分配,具体研究思路见图1。需要说明的是,所收集的样品应尽量多产地、多来源,保证测得的成分量的范围具有一定广度,能涵盖该品种药材中活性成分量的上下限,以量的范围为参考配制出一系列不同浓度的单体成分溶液,检测它们的效应值,以效应值为指标采用归一化法分配各成分药效权重,最终通过综合指数法^[9]建立各成分效应权重与成分含量综合加权的“效应成分指数”。

对于必须要多个药效指标才能体现其主要功效的中药来说,如甘草、板蓝根等,难以用某一核心效应来代表其功效,可采取多指标研究思路进行展开,此时,主要是对各个药效指标进行权重分配,具体研究思路见图2。其中,各药效指标的权重分配方法可采取层次分析法^[10]、Delphi法^[11]等进行分配;收集样品同样需要多产地、多来源,保证所测成分量的范围能囊括该品种药材中活性成分量的上

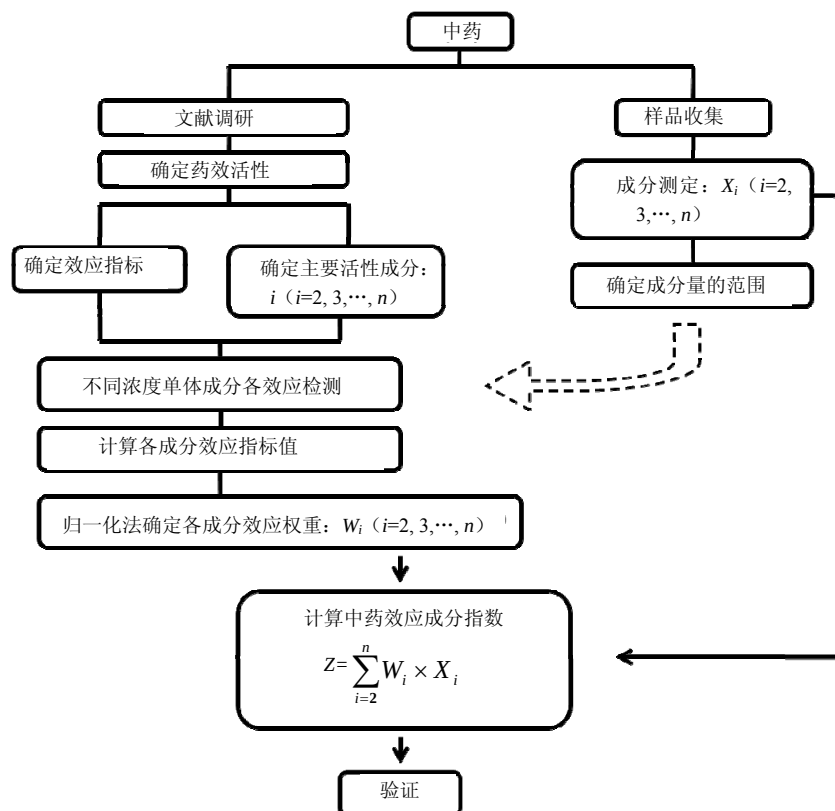


图1 “效应成分指数”单指标研究思路

Fig. 1 Research approach of ECI for single index

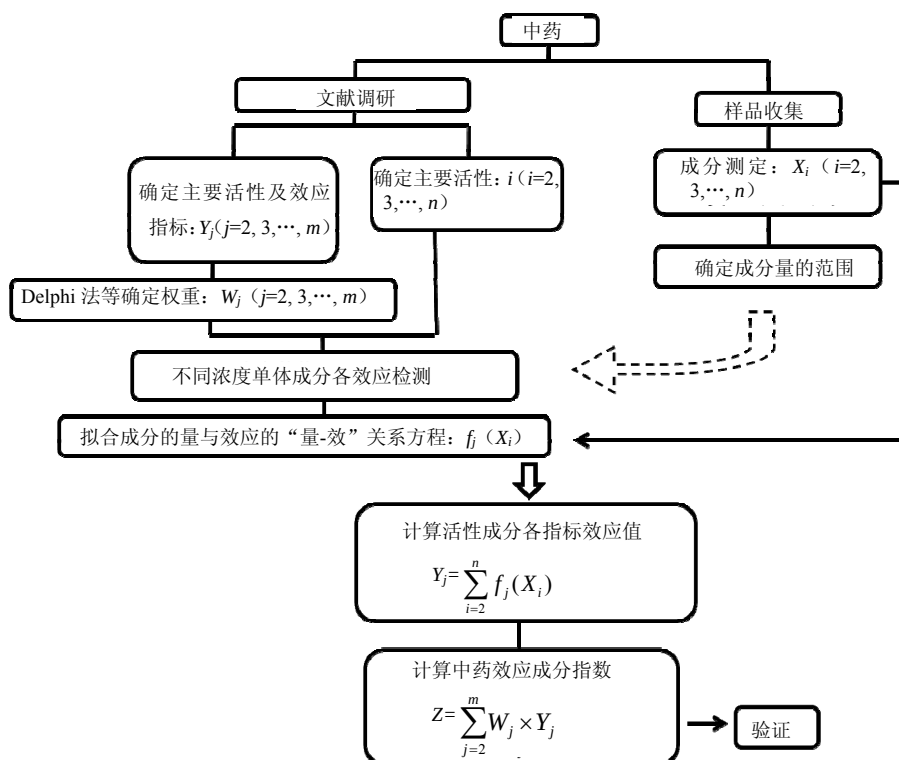


图2 “效应成分指数”多指标研究思路

Fig. 2 Research approach of ECI for multiple indexes

下限; 并且, 需要拟合出不同浓度单体成分溶液与对应效应的“量-效”关系方程, 将各批药材成分的量带入“量-效”方程中得到该批药材的成分效应值, 最终以综合指数法建立药效指标权重与成分效应值综合加权的“效应成分指数”。

在对“效应成分指数”研究思路进行选择时, 值得说明的是, 单指标研究思路中各成分的效应权重由实际检测效应而得, 因此避免了直接对药效指标进行打分评判的主观性; 但对那些缺乏显著单一核心药效指标的中药来说, 多指标综合评价必不可少, 因此, 在对药效指标进行权重分配时, 可采取多种评价方法联合应用进行效应指标权重分配, 降低评价结果的主观性, 实现综合全面评价的有效性。

4 以黄连为例构建“效应成分指数”

黄连为著名常用中药, 现代药理学研究表明, 其具有抗菌、抗炎、抗肿瘤等功效, 其中更因显著的抗菌药效获“中药抗生素”之称。同时, 黄连发挥药效的活性成分也相对明确, 主要是生物碱类成分。结合现代研究与古书记载发现, 黄连在临床上对痢疾杆菌的生长代谢有较强抑制作用, 又称“泻痢之要药”^[12-13]。

结合课题组前期研究经验和方法学考察, 本研

究以临床大宗药材黄连为模式药, 通过单指标思路对黄连“效应成分指数”进行了构建。

4.1 黄连效应指标及活性成分确定

经文献(CNKI、维普、万方数据库进行中文检索, SCI 数据库进行英文文献查阅)调研后, 初步确定抗菌活性可为黄连的主要效应, 抗菌效应指标为抗痢疾杆菌效应, 活性成分为小檗碱(BER)、表小檗碱(EPI)、黄连碱(COP)、巴马亭(PAL)和药根碱(JAT) 5 个生物碱成分。

4.2 黄连样品收集

对不同品种、不同产地、不同生长年限的黄连药材展开收集, 并经解放军第 302 医院全军中药研究所肖小河研究员鉴定, 分别为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch.、三角叶黄连 *C. deltoidea* C. Y. Cheng et Hsiao 和云连 *C. teeta* Wall. 的干燥根茎, 即习称的“味连”、“雅连”、“云连”。

4.3 黄连活性成分定量测定及浓度范围确定

将黄连药材进行水提物提取制备(工艺条件的确定由相关课题组成员前期研究所得), 各配制为 1.00 mg/mL 的质量浓度, 随后摸索出合适的 HPLC 测定条件, 采用一测多评方法, 对黄连水提物进行活性成分的定量测定, 结果见表 1。

表 1 黄连活性成分定量测定结果

Table 1 Determination of active constituents in *Coptidis Rhizoma*

样品编号	产 地	质量分数 / %				
		BER	EPI	COP	PAL	JAT
1	湖北省利川	19.70	7.24	4.15	4.11	1.02
2	湖北省利川	21.15	7.76	4.45	4.41	1.10
3	湖北省利川	19.60	7.26	4.15	4.00	1.00
4	重庆市石柱	18.23	4.93	3.66	3.81	1.09
5	重庆市石柱	18.15	5.01	3.68	3.54	1.04
6	重庆市石柱	18.13	4.98	3.59	3.52	1.02
7	四川省彭县	17.34	5.81	2.86	4.47	0.88
8	四川省峨眉	19.32	4.44	3.69	4.21	0.98
9	四川省万源	19.13	5.51	2.52	4.17	0.90
10	云南省怒江	19.88	0.00	2.55	0.95	1.76

根据活性成分定量测定结果, 可得知成分量最低的为 10 号样品 EPI 的量 0.00%, 最高为 2 号样品 BER 的量 21.15%; 根据黄连样品用于测定的初始质量浓度为 1.00 mg/mL, 并结合使配制质量浓度范围大于测量范围这一观点, 可初步算出单体成分溶液所要配制的质量浓度范围为 0.00~0.25 mg/mL。

4.4 黄连活性成分抗菌活性测定

根据上述确定的活性成分浓度范围, 将各个单体成分标准品配制出浓度分别为 0.00、0.05、0.15、0.20、0.25 mg/mL 的溶液。采用微量量热法^[14-15], 检测各个浓度成分溶液的抗痢疾杆菌效应, 计算抑菌率(I), 并将 I (y) 与质量浓度 (x) 进行线性关

系分析, 计算各活性成分的 IC_{50} 值, 以 IC_{50} 为抗菌活性评价指标。结果见表 2。

由表 2 可知, 5 个活性成分的抗菌效应大小排序为 $COP > BER > EPI > JAT > PAL$ 。

表 2 黄连活性成分抗菌效应测定结果

Table 2 Analysis on antibacterial effect of active constituents in *Coptidis Rhizoma*

成分	线性方程	R^2	线性范围 / ($mg \cdot mL^{-1}$)	IC_{50} / ($mg \cdot mL^{-1}$)
BER	$y = 3.212x - 0.019$	0.995	0.00~0.25	0.166
EPI	$y = 1.239x - 0.010$	0.991	0.00~0.25	0.485
COP	$y = 6.358x - 0.082$	0.988	0.00~0.25	0.101
PAL	$y = 0.134x + 0.001$	0.994	0.00~0.25	31.981
JAT	$y = 0.402x + 0.004$	0.992	0.00~0.25	5.049

4.5 黄连“效应成分指数”的构建

根据表 2 中结果, 将各个成分 IC_{50} 的倒数进行归一化, 计算各成分药效权重, 计算公式如下。

$$W_i = \frac{1/IC_{50i}}{\sum_{i=1}^n 1/IC_{50i}} \quad (1)$$

式中 W_i 为各成分药效权重, IC_{50i} 为活性成分的 IC_{50} 值, i 为指标名, n 为指标个数 (在本研究中, $i = BER, EPI, COP, PAL, JAT$)

“效应成分指数”通过综合指数评价法来进行反映, 计算公式如下。

$$Z_m = 100 \sum_{i=1}^n W_i \times X_i \quad (2)$$

式中 Z_m 为不同批次药材的“效应成分指数”, X_i 为药材中各成分的量

根据公式 (1) 和 (2) 初步计算出黄连“效应成分指数”, 计算公式如下。

$$Z_m = 100 \times (0.331 \times X_{BER} + 0.113 \times X_{EPI} + 0.544 \times X_{COP} + 0.001 \times X_{PAL} + 0.011 \times X_{JAT}) \quad (3)$$

根据公式 (3) 建立的计算方程, 可看出 5 个活性成分中, 以 COP 效应权重最大, 即活性最佳; 而

PAL 效应权重最小, 即活性最弱。而在当前中药质量评控标准中, 黄连的指标性成分为 BER、EPI、COP、PAL 4 个成分, PAL 作为活性很弱的成分被作为指标之一, 而优于其活性的 JAT 却未纳入标准, 这就提示了目前标准的确定还需更强的说服力。而“效应成分指数”的建立, 便能为今后中药质控指标的选择和确定提供更强的证据。

4.6 黄连“效应成分指数”的验证

将各批次的黄连水提物样品进行抗菌活性检测, 以相同浓度的小檗碱抗菌活性为参照, 计算各批次黄连水提物的相对抑菌率。将各批次黄连水提物样品的活性成分的量值带入公式 (3), 计算它们的“效应成分指数”。最后, 将相对抑制率结果与“效应成分指数”进行相关性分析, 结果见表 3。

由表 3 结果可知, 各批次黄连样品的抗菌活性与“效应成分指数”计算结果具有显著相关性, 为正相关关系, 即“效应成分指数”越大, 黄连抗菌活性越强。因此, 可得出“效应成分指数”能很好地表征黄连药效活性。

表 3 黄连“效应成分指数”与相对抑菌率的相关性分析

Table 3 Correlation analysis between ECI and relative antibacterial rate of *Coptidis Rhizoma*

黄连样品	效应成分指数	实测相对抑菌率	预测相对抑菌率	相关性分析
利川 1	9.611	0.148	0.148	Pearson Correlation: 0.995 $P < 0.001$
利川 2	10.318	0.180	0.195	
利川 3	9.580	0.137	0.146	
黄水 1	8.599	0.080	0.080	
黄水 2	8.591	0.082	0.079	
黄水 3	8.533	0.078	0.075	
彭县	7.965	0.037	0.037	
峨眉	8.917	0.107	0.101	
雅连	8.342	0.059	0.062	
云连	7.987	0.038	0.039	

5 中药“效应成分指数”的意义及其应用价值

相较于单纯进行化学成分定量测定或生物活性检测,“效应成分指数”不仅施行简易,能仅通过测

定成分的量而体现中药之“效”,更有集成性和综合性特点(表4),其能将化学检测与生物评价的优势相结合,定量表征中药质量。

表4 中药质量评控方法特点对比

Table 4 Comparison on characteristics of quality control methods for CMM

中药质控方法	精准性	定量化	集成性	重现性	可操作性	效用关联性	经济性
指标成分	+++	+++	+	+++	+++	+	++
生物效价	++	++	++	++	++	+++	+++
指标成分+生物效价	++			+	+	+++	
效应成分指数	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++

+++：强 ++：中 +：弱

+++：strong ++：medium +：weak

“效应成分指数”作为中药活性成分量与效应权重综合加权的质控指标,为中药质量评控标准的完善提供了新的思路借鉴,且在一定程度上有助于实现临床“以质定量”的用药标准,对中药产业化发展与临床合理用药具有较好的指导意义和应用前景:(1)“效应成分指数”作为评价指标,不仅优于并简于当前质量标准,使标准关联药效却不是单纯地增加效应指标,而是仅通过测定成分的量便能体现其“效”,因此并不增加目前质控标准施行的难度。(2)“效应成分指数”为中药质控指标的选择与确定提供了较强的证据力,效应权重大小直接说明了成分的活性大小或效应指标的贡献度大小,在指标确定时,可指导优先选择那些效应权重大的成分或效应作为评价指标。(3)“效应成分指数”的建立解决了不同指标间的贡献度差异问题,从而解决了靠多指标评价中药质量时出现的指标间相悖结果难以评价药材质量差异的问题。其将多指标进行了联合,从多个方位客观、综合地刻画中药的品质属性,不仅利于解析优质药材的科学内涵,也为不同产地、生长年限、采收期等的中药归属判别提供依据。(4)“效应成分指数”的建立及应用可为药厂、药房等以优价采供优质中药提供客观、可量化的参考依据。例如,可规定优质中药的效应成分指数须超过一定阈值,指数越大,质量越优,优先采购。(5)作为中药“品-质-性-效(毒)-用”一体化研究中的一部分,“效应成分指数”可为临床用药标准的建立提供一定的借鉴意义。“效应成分指数”标志着中药效应及质量的差异,因而临床用药时的中药用量、用法、用途等可参考该指数的大小进行调节,这是中药现代化走近临床的重要途径。

6 结语

“效应成分指数”的提出,为以临床为导向的中药质量评控标准的完善提供了新的思路借鉴和指导意义,为科学阐释中药品质内涵及质-效关系、量-效关系等提供依据,为保证临床用药安全、有效提供新的解决之道。同时,在构建过程中也会面临众多的问题需要解决,例如效应权重分配方法的选择、效应指标的确定、成分间协同拮抗作用的考虑等,并且需要强调的是,该指数的构建对象主要是药效作用相对明确、活性成分较为明晰的中药。目前,“效应成分指数”已示范应用于黄连、附子等中药材的品质评控方法体系的研究中,具体研究结果将另做报道。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2010.
- [2] Yuan H L, Zhang T T, Xiao X H. Quality control approaches for Chinese herbal medicines [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(1): 17-22.
- [3] 鄢 丹, 熊 吟, 马丽娜, 等. 建立以临床功用为导向的中药质量评控格局与适宜模式的设想 [J]. *中草药*, 2013, 44(1): 1-5.
- [4] 肖小河, 王伽伯, 鄢 丹, 等. “道地综合指数”的构建及其应用价值 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(11): 1513-1516.
- [5] 肖小河, 金 城, 鄢 丹, 等. 中药大质量观及实践 [J]. *中草药*, 2010, 41(4): 505-508.
- [6] Qin Y, Wang J B, Zhao Y L, et al. Establishment of a bioassay for the toxicity evaluation and quality control of *Aconitum* herbs [J]. *J Hazardous Mater*, 2012, 199/200: 350-357.
- [7] Wang J B, Li H F, Jin C, et al. Development and validation of a UPLC method for quality control of

- rhubarb-based medicine: fast simultaneous determination of five anthraquinone derivatives [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 47: 765-770.
- [8] Fan L, Zhao H Y, Xu M, *et al*. Qualitative evaluation and quantitative determination of 10 major active components in *Carthamus tinctorius* L. by high-performance liquid chromatography coupled with diode array detector [J]. *J Chromatogr A*, 2009, 1216(11): 2063-2070.
- [9] 马瑞娟, 苗明三. 一种中药药效的多指标评价新方法——综合权重法 [J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(5): 569-572.
- [10] 雷帆, 陶佳林, 苏慧, 等. 利用“层次分析”法对石榴叶鞣制及主要成分减肥降脂活性的综合评价 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2007, 9(4): 46-50.
- [11] 王伽伯, 张学儒, 楚笑辉, 等. 基于 Delphi 法的大黄药材商品规格感官评价科学性的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(20): 2657-2661.
- [12] Li J X, Yan D, Ma L N, *et al*. A quality evaluation strategy for *Rhizoma Coptidis* from a variety of different sources using chromatographic fingerprinting combined with biological fingerprinting [J]. *Chin Sci Bull*, 2013, DOI: 10.1007/s11434-013-5861-8.
- [13] Feng X, Yan D, Zhao K J, *et al*. Applications of microcalorimetry in the antibacterial activity evaluation of various *Rhizoma Coptidis* [J]. *Pharm Biol*, 2011, 49(4): 348-353.
- [14] Yan D, Han Y M, Wei L, *et al*. Effect of berberine alkaloids on *Bifidobacterium adolescentis* growth by microcalorimetry [J]. *J Therm Anal Calorim*, 2009, 95(2): 495-499.
- [15] Ren Y S, Zhang P, Yan D, *et al*. A strategy for the detection of quality fluctuation of a Chinese herbal injection based on chemical fingerprinting combined with biological fingerprinting [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56: 436-442.

• 封面图片介绍 •

南蛇藤果实



南蛇藤果实, 为卫矛科植物南蛇藤 *Celastrus orbiculatus* Thunb. 的果实。南蛇藤落叶攀援灌木, 高达 3~8 m。小枝圆柱形, 灰褐色或暗褐色, 有多数皮孔。单叶互生; 叶柄长 1~2 cm; 叶片近圆形、宽倒卵形或长椭圆状倒卵形, 长 5~10 cm, 宽 3~7 cm, 先端渐尖或短尖, 基部楔形, 偶为截形, 边缘具钝锯齿。腋生短聚伞花序, 有花 5~7 朵, 花淡黄绿色, 雌雄异株; 花萼裂片 5, 卵形; 花瓣 5, 卵状长椭圆形, 长 4~5 mm; 雌花具有 5 雄蕊; 雌蕊 1, 子房上位, 近球形, 柱头 3 裂; 雄花的雄蕊稍长, 雌蕊退化。蒴果球形, 直径 7~8 mm。种子卵形至椭圆形, 有红色肉质假种皮。花期 4~5 月, 果熟期 9~10 月。蒴果黄色, 球形, 直径约 1 cm, 3 裂, 干后呈黄棕色。种子每室 2 粒, 有红色肉质假种皮。略有异臭, 味甘酸而带腥。分布于东北、华北、西北、华东及湖北、湖南、四川、贵州、云南, 生于丘陵、山沟及山坡灌丛中。

南蛇藤果实甘、微苦、平; 种子含较多的脂肪油, 具有养心安神、和血止痛功效。主治心悸失眠、健忘多梦、牙痛、筋骨痛、腰腿麻木、跌打伤痛。

(封面照片由通化师范学院 周 繇 教授提供)