

杏仁百合方纳米制剂对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的治疗作用

周 宁^{1*}, 朱 翔¹, 史小方¹, 彭家伟², 宋存峰³

¹ 北京煦堂生物科技有限公司 北京

² 纳米技术及应用国家工程研究中心 上海

³ 上海交通大学 上海

【摘要】目的 探讨杏仁百合方纳米制剂对肺纤维化模型大鼠的保护作用，并从肺功能、组织病理学、炎症反应及纤维化相关基因表达等多个层面评价其疗效。**方法** 建立博来霉素诱导的大鼠肺纤维化模型，将15只大鼠随机分为正常对照组、模型组和给药组。给药组给予杏仁百合方纳米制剂干预。通过检测大鼠肺功能指标（呼气峰流速、潮气量），HE染色处理后，观察肺组织形态学变化并进行Szapiel和Ashcroft评分，采用ELISA法检测支气管肺泡灌洗液中炎症因子（IL-18、IL-6、TNF-α）水平，利用实时荧光定量PCR技术检测肺组织中I型胶原（Col-I）和α-平滑肌肌动蛋白（α-SMA）的mRNA表达水平。**结果** 与正常对照组相比，模型组大鼠PEF、VT显著降低（P<0.01），肺组织结构破坏严重，炎症浸润和纤维化明显，Szapiel和Ashcroft评分显著升高，BALF中IL-18、IL-6、TNF-α水平及肺组织Col-I、α-SMA mRNA表达均显著上调（P<0.01）。与模型组相比，给药组大鼠PEF、VT显著升高（P<0.01），肺组织病理损伤明显改善，Szapiel和Ashcroft评分显著降低（P<0.01），BALF中各炎症因子水平及肺组织中Col-I、α-SMA mRNA表达均显著下调（P<0.05或P<0.01）。**结论** 杏仁百合方纳米制剂能有效改善肺纤维化模型大鼠的肺功能，减轻肺组织炎症反应和病理损伤，其作用机制可能与抑制炎症因子释放和下调Col-I、α-SMA等纤维化关键基因的表达有关，表明该制剂具有良好的抗肺纤维化应用前景。

【关键词】肺纤维化；杏仁百合方；纳米制剂

【收稿日期】2025年11月10日 **【出刊日期】**2025年12月10日 **【DOI】**10.12208/j.imrf.20250040

Therapeutic effects of Xingren Baihe nano-formulation on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats

Ning Zhou^{1*}, Xiang Zhu¹, Xiaofang Shi¹, Jiawei Peng², Cunfeng Song³

¹ Beijing Xutang Biotechnology Co., Ltd., Beijing

² National Engineering Research Center for Nanotechnology and Applications, Shanghai

³ Shanghai Jiao Tong University, Shanghai

【Abstract】Objective To investigate the protective effects of Xingren Baihe nano-formulation on rats with pulmonary fibrosis and to evaluate its therapeutic efficacy from multiple perspectives, including pulmonary function, histopathology, inflammatory response, and the expression of fibrosis-related genes. **Methods** A rat model of pulmonary fibrosis was induced by bleomycin. The fifteen rats were randomly divided into a normal control group, a model group, and a treatment group. The treatment group was administered with the Xingren Baihe nano-formulation. Pulmonary function indicators, including peak expiratory flow (PEF) and tidal volume (VT), were measured. Histopathological changes in lung tissues were observed after HE staining and scored using the Szapiel and Ashcroft scales. The levels of inflammatory cytokines (IL-18, IL-6, TNF-α) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) were detected by ELISA. The mRNA expression levels of Collagen type I (Col-I) and alpha-smooth muscle actin (α-SMA) in lung tissue were assessed using quantitative real-time PCR. **Results** Compared with the normal control group, the model group exhibited significantly reduced PEF and VT (P<0.01), severe destruction of lung tissue structure with marked inflammatory infiltration and fibrosis, significantly higher Szapiel and Ashcroft scores,

and significantly upregulated levels of IL-18, IL-6, and TNF- α in BALF, as well as increased mRNA expression of Col-I and α -SMA in lung tissue ($P<0.01$). Compared with the model group, the treatment group showed significantly increased PEF and VT ($P<0.01$), markedly improved pathological lung damage, significantly reduced Szapiel and Ashcroft scores ($P<0.01$), and significantly downregulated levels of the aforementioned inflammatory cytokines and the mRNA expression of Col-I and α -SMA ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion** The Xingren Baihe nano-formulation effectively improved pulmonary function and alleviated inflammatory responses and pathological damage in rats with pulmonary fibrosis. Its mechanism of action may be associated with the inhibition of inflammatory cytokine release and the downregulation of key fibrotic genes such as Col-I and α -SMA, indicating that this formulation holds promising potential for anti-pulmonary fibrosis therapy.

【Keywords】 Pulmonary fibrosis; Xingren Baihe formula; Nano-formulation

肺纤维化是一种以肺泡结构持续性破坏、成纤维细胞异常活化及细胞外基质过度沉积为特征的进行性、破坏性乃至致命性的慢性间质性肺疾病^[1]。随着全球疾病负担的日益加重,其发病率与死亡率均呈显著上升趋势,已成为威胁公共健康的重大挑战^[2]。流行病学调查显示,肺纤维化好发于50~70岁的中老年人群,男性多于女性,患者确诊后中位生存期仅为3至5年,预后极差^[3-4]。其临床表现主要为进行性呼吸困难、干咳、乏力等,严重损害患者的生存质量。目前,现代医学对肺纤维化的治疗手段主要包括药物治疗、氧疗、肺康复及终末期的肺移植等。然而,以糖皮质激素和免疫抑制剂为代表的传统疗法,疗效有限且无法逆转纤维化进程。美国食品药品监督管理局批准的尼达尼布和吡非尼酮两种抗纤维化靶向药物,虽能延缓肺功能下降,但存在明显的不良反应和给药效率低下等问题,且同样无法根治疾病^[5]。因此,临幊上迫切需要寻找更安全、有效且能长期应用的干预策略,这也凸显了开发科学严谨的功能食品或制剂用于长期调理的必要性。

在此背景下,中医药以其多成分、多靶点、多途径的整体调节作用,在防治肺纤维化方面展现出独特的理论优势和广阔的应用前景^[6]。中医理论认为,肺纤维化总属“本虚标实”,以肺、肾气阴亏虚为本,痰浊、瘀血等病理产物为标,贯穿疾病始终^[1]。众多研究证实,中药复方及药对可通过抗炎、抗氧化、抑制上皮-间质转化、调节细胞自噬等多种机制干预肺纤维化进程^[7]。然而,传统中药汤剂普遍存在服用不便、有效成分溶出度低、生物利用度不高等缺点,极大地限制了其临床疗效的发挥和现代化推广。

纳米技术的兴起为突破中药制剂的瓶颈带来了

革命性的机遇。药物纳米化能够显著提高难溶性成分的溶解度和吸收率,增强药物的靶向性,延长作用时间,并降低系统毒副作用^[8]。将纳米技术应用于中药复方,不仅能提升其生物利用度,更能通过精密的载体设计实现药物的肺部靶向递送,从而最大化药效、最小化不良反应,为中药现代化发展提供了全新的思路与技术路径^[9,10]。

杏仁百合方源自经典医籍《备急千金要方》,具有润肺止咳、养阴清热功效的良方,其组方思路契合肺纤维化“本虚标实”的核心病机。前期研究表明,该方能够有效改善肺纤维化模型动物的肺功能,抑制炎症反应与胶原沉积。基于此,本研究创新性地将杏仁百合方制备成纳米制剂,旨在通过现代制剂技术提升其药效,并系统评价其对博来霉素诱导的大鼠肺纤维化的治疗作用。本研究将深入探讨该纳米制剂对肺功能、肺组织病理学、炎症因子水平及肺纤维化发生发展中的关键效应基因的影响,以阐明其抗纤维化的作用机制,为开发安全、高效的新型抗肺纤维化药物提供坚实的实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

1 多聚甲醛 兰杰柯科技有限公司; 10%水合氯醛(批号 JR24831A, 上海源叶生物科技有限公司); 博来霉素(批号 SX50128, 上海少辛生物科技有限公司); 0.9%氯化钠注射液(生理盐水, 批号 D24080603, 贵州科伦药业有限公司); 甲醛(批号 20180104, 国药集团化学试剂有限公司); 二甲苯(批号 20241016, 上海凌峰化学试剂有限公司); 乙醇(批号 C12905354, 上海麦克林生化科技股份有限公司); 伊红染液(批号 CR2410190, 武汉赛维尔生物科技有限公司); 苏木精染液(批号

CR2410157, 武汉赛维尔生物科技有限公司); IL-18 (BES0240K, 博尔森生物); 酶标仪 (MultiSkan FC, 赛默飞世尔科技(中国)有限公司); 高速冷冻离心机 (1-15PK, 德国 Sigma 公司); 半自动脱水机 (TP1020, Leica, Germany); 全自动石蜡包埋机 (EG1150, Leica, Germany); 全自动石蜡切片机 (RM2235, Leica, Germany); 显微镜 (H550S, Nikon Eclipse 50i); 数码相机 (DS-FiI, Nikon); 实时荧光定量聚合酶链式反应 (Real-time PCR) 仪 (QuantStudioTM3, 赛默飞世尔科技有限公司); 尼康显微摄影图像处理软件 (Nikon H550S)。

1.2 实验方法

1.2.1 肺纤维化模型建立、动物分组与给药

选取健康 SD 大鼠, 腹腔内注射 10% 水合氯醛 (3 mL/kg) 进行麻醉, 随后将大鼠仰卧固定于实验台。使用开口器固定大鼠口腔, 拉出舌头并用压舌板压住舌腹。在额镜直视下, 于动物吸气瞬间迅速进行气管插管, 然后缓慢注入 5 mg/kg 的博来霉素, 注射完毕后立即旋转动物, 使药液在肺内均匀分布。术后, 大鼠自由饮水、摄食。观察期结束后, 随机选取部分大鼠进行病理学验证, 以确保肺纤维化模型构建成功。

先将大鼠分为正常对照组、模型组和给药组。

正常对照组 (5 只): 健康 SD 大鼠气管内注入生理

盐水 0.2mL, 观察期后, 用 0.2mL 生理盐水灌胃 30 天。模型组 (5 只): 肺纤维化模型大鼠, 用 0.2mL 生理盐水灌胃 30 天。羟丙基甲壳素杏仁百合方纳米制剂组 (5 只): 肺纤维化模型大鼠, 按 150mg/Kg 剂量灌胃给药 30 天。

1.2.2 肺功能检测

将大鼠放入无创呼吸机的密闭鼠笼中, 置于黑暗和安静的环境下, 待大鼠呼吸平稳后, 采用无创呼吸机测量最大呼气流速 (Peak Expiratory Flow, PEF) 和潮气量 (Tidal Volume, VT)。

1.2.3 肺组织形态学观察及评分

灌胃结束后, 将所有大鼠实施安乐死, 收集大鼠肺组织样本。组织样本经 4% 甲醛溶液固定后, 采用石蜡包埋并制备切片。肺组织切片随后进行 HE 染色处理: 将石蜡切片置于 60°C 烘箱中烘烤 1-2 h, 经二甲苯脱蜡、无水乙醇去除二甲苯。苏木素染色细胞核 10 min 后, 冲洗去除多余染液。0.7% 盐酸乙醇分化数秒, 自来水冲洗约 15 min 至返蓝。伊红染色细胞质 30 s 后, 经无水乙醇脱水, 二甲苯透明, 最后进行中性树脂封片。

采考文献方法^[11], 采用 Szapiel 和 Ashcroft 评分体系分别评价肺组织肺泡炎和纤维化严重程度, 详见表 1、表 2。

表 1 Szapiel 评分系统

级别	肺泡炎	计分
无	无肺泡炎	0
轻度	单核细胞浸润使肺泡间隔增宽, 仅限于局部和近胸膜部, 面积小于全肺 20%, 肺泡结构正常	1
中度	受累面积占全肺 20%~50%, 近胸膜部较重	2
重度	肺泡炎面积>50%, 偶见肺泡腔内由单核细胞及出血造成的实变	3

表 2 Ashcroft 评分系统

纤维化程度 (分)	组织病理学特征
0	肺组织正常
1~2	细支气管或肺泡壁轻度纤维化
3~4	细支气管或肺泡壁中度纤维化, 但无明显肺结构破坏
5~6	明显纤维化并伴有肺结构破坏, 形成纤维条带或纤维小结节
7	重度肺组织结构变形或出现大片纤维化区域, 蜂窝肺归于此类
8	整个区域全部出现纤维化病灶

1.2.4 大鼠支气管肺泡炎症因子测定

处死大鼠后, 按照试剂盒说明书测定大鼠支气

管肺泡灌洗液, 炎症因子 (IL-6、TNF- α 、IL-18) 的表达水平。

1.2.5 Col- I (I型胶原) 和 α -SMA (α -平滑肌肌动蛋白) mRNA 的表达

采用 TRIzol 试剂从肺组织中提取总 RNA, 通过 PrimeScriptTM RT 试剂盒 (Takara) 进行逆转录合成 cDNA。随后使用 TB Green[®] Premix Ex TaqTM II 进行实时荧光定量 PCR 反应, 借助 QuantStudioTM3 实时 PCR 系统对基因表达水平进行定量分析, 以甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 作为内参基因。Col- I 引物序列(上游: CGGCTGTGTGCGATGACGTG; 下游: GTCTCCCTGGGTCCCTCGAC) α -SMA 引物序列(上游: ATTCCCGAGAACACTAACTTCCC; 下游: TTCATCTGGTGGTCACTGGTT)。

1.3 数据处理

采用 GraphPad Prism 9.0 进行统计学处理, 实验结果以平均值±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 进行表示, 采用单因素

方差分析和 t 检验进行差异分析, $P<0.05$ 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 杏仁百合纳米制剂对模型大鼠肺功能的影响

与正常对照组比较, 模型组大鼠 PEF、VT 明显降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 各给药组大鼠 PEF、VT 明显升高 ($P<0.01$)。各给药组 PEF、VT 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.2 杏仁百合纳米制剂对模型大鼠肺组织形态的影响

如图 1 所示, 在本实验条件下, 正常对照组肺组织结构完整, 未见明显的炎症细胞及纤维化病灶。模型组中 HE 染色均可见肺组织结构破坏、肺泡壁明显增厚, 肺泡破裂融合成大肺泡, 全肺产生炎症浸润, 肺组织有明显的纤维条索及胶原沉积。而杏仁百合纳米制剂组肺纤维化情况得到缓解, 说明杏仁百合方具有调理修复肺纤维化的功效。

表 3 各组大鼠 PEF 和 VT 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	PEF (mL/s)	VT (mL)
正常对照组	11.6±0.95	1.6±0.07
模型组	4.2±0.4 ^{##}	0.56±0.08 ^{##}
给药组	7.0±0.38 ^{**}	1.2±0.06 ^{**}

注: 与正常对照组比较, ^{##} $P<0.01$; 与模型组比较^{**} $P<0.01$ 。

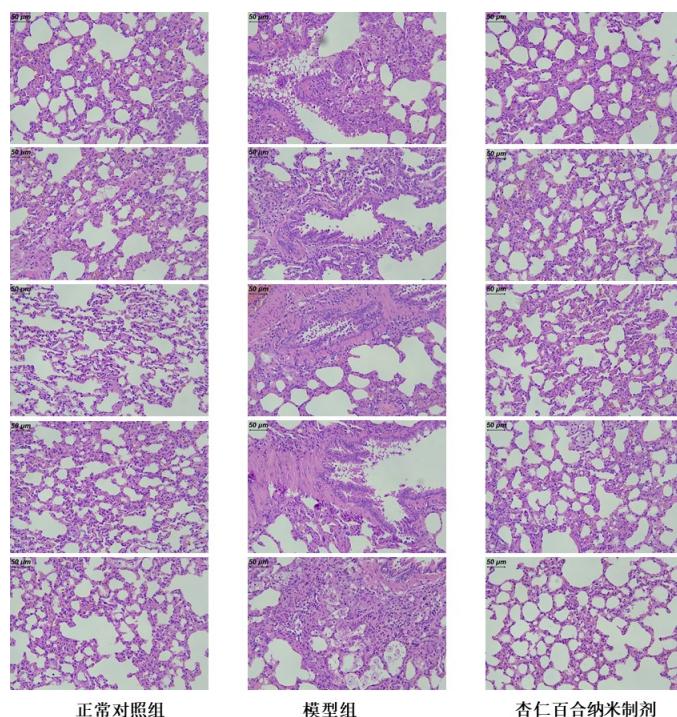


图 1 给药对模型大鼠肺组织形态的影响

如下表 4 和表 5 所示, 正常对照组在 Szapiel 和 Ashcroft 评分中均为 0 分。模型组均可见肺组织明显的肺泡炎和纤维化, 结构破坏、肺泡壁明显增厚, 全肺产生炎症浸润, Szapiel 评分多在 2-3 分, Ashcroft 评分为 4-5 分。而实验组, 杏仁百合纳米制剂治疗后肺纤维化情况得到缓解, 肺纤维化程度明显减轻, Szapiel 评分多为 1-2 分, Ashcroft 评分为 1-2 分, 表明柳沁丹杏仁百合纳米制剂具有调理修复肺纤维化的功效。并且给药组与模型组表示出显著性差异 ($P<0.01$)。

2.3 杏仁百合纳米制剂对支气管肺泡灌洗液炎症因子水平的影响

如图 2 所示, 模型组大鼠支气管肺泡灌洗液炎症因子 IL-18、IL-6 和 TNF- α 水平较正常对照组显著升高 ($P<0.01$)。与模型组相比, 给药组 3 个炎症因子水平均显著降低 ($P<0.05$), 综上, 杏仁百合纳米制剂可一定程度缓解肺组织炎症。

2.4 杏仁百合纳米制剂对大鼠肺组织 CO1-I 和 α -SMA mRNA 表达影响

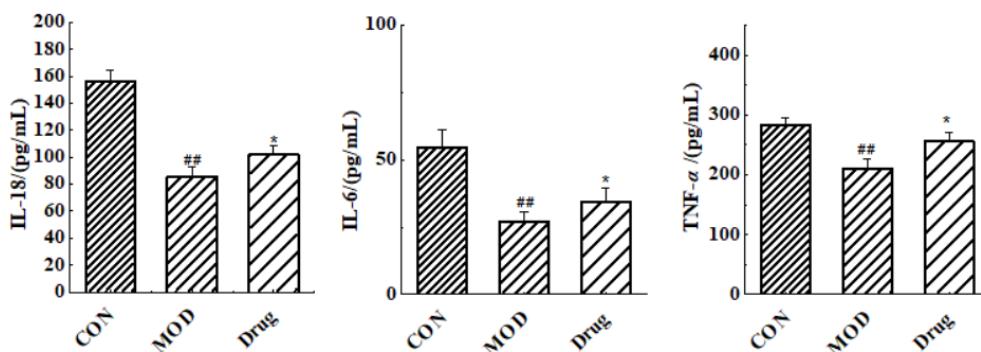


图 2 给药对支气管肺泡灌洗液炎症因子水平的影响

注: 和正对照组相比, **表示 $P<0.01$; 和模型组相比, *表示 $P<0.05$ 。

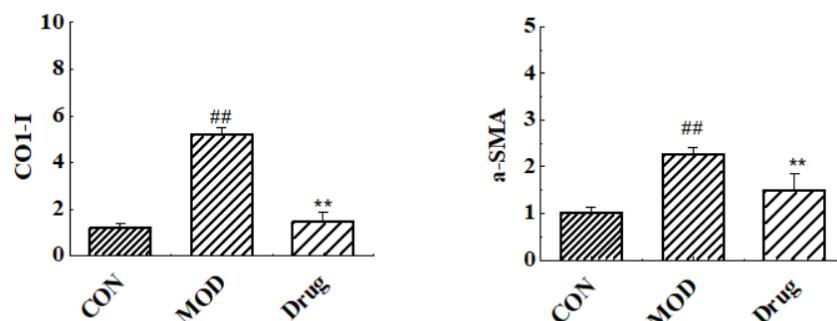


图 3 给药对大鼠肺组织 Col-1 和 α -SMA mRNA 表达影响

注: 和正对照组相比, **表示 $P<0.01$; 和模型组相比, **表示 $P<0.01$ 。

如图 3 所示, 与正常对照组相比, CO1-I 和 α -SMA mRNA 表达均显著增加 ($P<0.01$); 与模型组相比, 给药组大鼠的 CO1-I 和 α -SMA mRNA 表达均显著降低 ($P<0.01$)。综上所述, 杏仁百合纳米制剂能够显著调控大鼠肺纤维化关键基因的表达水平, 发挥抗纤维化作用。

表 4 Szapiel 评分

组别	01	02	03	04	05	均值
正常对照组	0	0	0	0	0	0
模型组	2	2	2	3	2	2.2
给药组	1	1	1	1	2	1.2**

注: 与模型组比较, ** $P<0.01$

表 5 Ashcroft 评分

组别	01	02	03	04	05	均值
正常对照组	0	0	0	0	0	0
模型组	4	4	4	5	5	4.4
给药组	1	1	2	2	1	1.4**

注: 与模型组比较, ** $P<0.01$

3 讨论

本研究结果表明, 杏仁百合纳米制剂能够显著改善肺纤维化模型大鼠的肺功能, 减轻肺组织病理损伤, 抑制炎症反应和纤维化进程。这些效果与其独特的药味组方和纳米制剂技术密切相关。

从药味组方来看, 方中杏仁、百合为君药, 杏仁宣肺降气, 百合养阴润肺, 二者共奏宣肺润燥之效。现代药理学研究证实, 杏仁中的苦杏仁苷具有抗炎作用, 能够抑制 TNF- α 等炎症因子的释放^[12]; 百合含有皂苷和多糖, 可调节免疫功能, 减轻肺组织炎症反应^[13]。白果敛肺平喘, 与杏仁配伍增强止咳平喘效果; 乌梅酸收, 与白果共制肺气耗散。山药、黄精、玉竹补益肺脾, 滋阴润燥, 其中黄精多糖和玉竹多糖具有抗氧化作用, 可减轻氧化应激对肺组织的损伤^[14]。玉米须利水消肿, 有助于改善肺间质水肿^[15]; 银耳滋阴润肺, 其多糖成分能够调节细胞外基质代谢, 抑制胶原沉积^[16]。全方配伍体现了宣肺与润燥、祛邪与扶正并重的治疗原则。

在分子机制层面, 本方通过多靶点发挥作用。给药组 IL-18、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子水平显著降低, 表明方中药物能够抑制 NF- κ B 等炎症信号通路的激活, 减轻炎症浸润。同时, Col- I 和 α -SMA mRNA 表达的下调提示该制剂能够抑制成纤维细胞的活化和增殖, 减少细胞外基质的过度沉积, 从而阻断肺纤维化的关键环节。这与黄精、玉竹等药物调节 TGF- β /Smad 信号通路的作用密切相关^[17]。

纳米制剂技术的应用进一步增强了药效。纳米化处理显著提高了药物有效成分的溶出度和生物利用度, 使药物能够更有效地到达肺组织病变部位。纳米颗粒的小尺寸效应和表面效应增强了其与肺泡上皮细胞的相互作用, 促进了药物的跨膜转运。此外, 纳米制剂的缓释特性延长了药物在肺部的滞留时间, 维持了稳定的肺组织活性成分暴露, 从而更持久地发挥抗炎和抗纤维化作用。这解释了为何纳米制剂组在改善肺功能 (PEF、VT) 和减轻病理损伤 (Szapiel、Ashcroft 评分) 方面表现出显著优势。

4 结论

综上所述, 杏仁百合纳米制剂通过其科学配伍的药味组合和先进的纳米制剂技术, 从抗炎、抑制纤维化等多个途径协同作用, 有效改善了肺纤维化模型大鼠的病理状态, 为肺纤维化的中医药治疗提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] 王珊珊, 闫瑢玓. 中药药对治疗肺纤维化药理作用的研究进展 [J/OL]. 天津中医药, 1-5[2025-12-10]. <https://link.cnki.net/urlid/12.1349.R.20251205.1406.002>.
- [2] 曾艳艳, 郑岩, 于启航, 等. 进展性肺纤维化抗纤维化治疗的临床研究新进展 [J/OL]. 世界临床药物, 1-7[2025-12-10]. <https://link.cnki.net/urlid/31.1939.R.20251126.1333.02>.
- [3] Wijsenbeek M, Kreuter M, Olson A, et al. Progressive fibrosing interstitial lung diseases: current practice in diagnosis and management [J]. Current medical research and opinion, 2019, 35(11): 2015-2024.
- [4] Sun Y, Ren Y, Song L, et al. Targeting iron-metabolism: a potential therapeutic strategy for pulmonary fibrosis [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 172: 116270.
- [5] Ren F, Aliper A, Chen J, et al. A small-molecule TNK inhibitor targets fibrosis in preclinical and clinical models [J]. Nature Biotechnology, 2025, 43(1): 63-75.
- [6] 宋丹君, 吕晓东, 庞立健, 等. 基于数据挖掘与网络药理学探究中医药治疗肺纤维化用药规律及作用机制 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(06): 44-51.
- [7] 郑东梅, 王星晨, 张莹, 等. 黄芪-知母药对对肺纤维化大鼠的抗炎作用及机制研究 [J]. 中南药学, 2022, 20(02): 297-303.
- [8] 李晗, 宋玲, 李金莲, 等. 雾化吸入黄芪多糖配伍丹酚酸 B 对博来霉素致大鼠肺纤维化模型的影响 [J]. 环球中医药, 2021, 14(08): 1377-1384.
- [9] Sun L, Fan M, Huang D, et al. Clodronate-loaded liposomal and fibroblast-derived exosomal hybrid system for enhanced drug delivery to pulmonary fibrosis [J]. Biomaterials, 2021, 271: 120761.
- [10] Zhang Y, Lu P, Qin H, et al. Traditional Chinese medicine combined with pulmonary drug delivery system and idiopathic pulmonary fibrosis: Rationale and therapeutic potential [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021, 133: 111072.
- [11] 赵世同, 崔瑗, 李东晓, 等. 肺纤维化的中医诊疗方案 [J]. 北京中医药, 2024, 43 (03): 246-249.

- [12] Cui W, Zhou H, Liu Y, et al. Amygdalin improves allergic asthma via the thymic stromal lymphopoietin-dendritic cell-OX40 ligand axis in a mouse model[J]. Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology, 2023, 22: 430-439.
- [13] 李新华, 弥曼, 李汾, 等. 百合多糖免疫调节作用的实验研究[J]. 现代预防医学, 2010, 37(14): 2708-2709.
- [14] 原丽容, 叶艺璐. 黄精多糖体外抗氧化作用研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(2): 18-21.
- [15] 宋有洪, 吴菲, 吴玉银, 等. 玉米花丝药用价值研究进展[J]. 中国农业大学学报, 2020, 25(02): 12-23.
- [16] 陈建芳, 刘思思, 张彤赫, 等. 银耳多糖的抗氧化活性及对成纤维细胞蛋白基因表达的影响[J]. 现代食品科技, 2024, 40(07): 64-71.
- [17] 余洪刚, 付大海, 杨利生, 等. 复明汤调控 TGF- β 1/Smad3 通路抑制肺成纤维细胞活化及肺上皮损伤减轻博来霉素诱导的肺纤维化[J]. 天津中医药, 2020, 37(12): 1412-1419.

版权声明: ©2025 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS