

文章编号:1004-7220(2012)05-0481-07

· 专家论坛 ·

主动脉处的血流动力学特性及其生理意义

刘 明, 刘 肖, 康红艳, 邓小燕

(北京航空航天大学 生物与医学工程学院, 生物力学与力生物学教育部重点实验室, 北京 100191)

摘要: 主动脉结构复杂成三维螺旋状, 在心脏收缩期该处流动成旋流动态。这种旋流动态也许有着积极的生理意义, 能够通过抑制湍流、促进物质传输, 从而抑制心血管疾病的发生。引起主动脉处的旋流动主要是左心室收缩的扭曲运动、主动脉的三维空间几何构型、主动脉处的脉动流特征以及主动脉的运动。基于以上研究结果, 近年来, 研究者们以期将旋流动原理应用于心血管介入治疗和心血管介入器械的设计中。本文就主动脉处的旋流动态观察、其生理意义、引起该旋流动态的原因、及旋流动在临床器械设计中的应用等进行综述。

关键词: 旋流动; 流态; 主动脉; 血流动力学

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

Hemodynamic characteristics of the aorta and its physiological significance

LIU Ming, LIU Xiao, KANG Hong-yan, DENG Xiao-yan (Key Laboratory for Biomechanics and Mechanobiology of Ministry of Education, School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China)

Abstract: The aorta is the major blood vessel with spiral-shaped geometry where the flow pattern is swirling in late systole. The swirling blood flow may have a positive physiological role in preventing cardiovascular diseases by reducing turbulent flow and enhancing mass transport. Several factors have shown to contribute to the formation of the swirling flow in the aorta such as the ventricular twisting, the 3D spiral-shaped aorta, the pulsatile blood flow in the aorta and the motion of ascending aorta. Inspired by the above basic researches, the swirling flow mechanism has been applied to the vascular interventional therapies and the design of cardiovascular interventional devices. In the present review, the observation of swirling patterns in the aorta, its physiological significance, the factors contributing to its formation and its potential clinical application are summarized.

Key words: Swirling flow; Flow patterns; Aorta; Hemodynamics

主动脉呈空间三维螺旋状, 结构复杂。Yashiro 等^[1]研究已证明, 这种非对称三维结构是由血流动力学因素决定的。近 40 年来的热线测速仪、超声、核磁共振成像等研究结果均表明, 在这种空间三维螺旋构型下, 在心脏收缩期, 主动脉处的流动成右手或左手单涡旋流动态。这种旋流动与平面弯曲管中的双涡螺旋 Dean 流明显不同; 为此, 本综述将介绍

主动脉处旋流动及生理意义, 分析产生该流态的原因, 及综述旋流动原理在心血管介入器械中的应用。

1 主动脉处的旋流动态

由于主动脉形状复杂, 且速度是脉动的, 导致该处的速度剖面很难测量。早期的研究者往往使用简单的二维对称弯曲管来研究主动脉的流动。为此,

Berger 等^[2]进行了比较全面的综述。Dean 等^[3-4]通过理论计算,推测在充分发展的定常层流情况下,离心力与朝向内的径向压力梯度之间的不平衡会导致在弯曲管中产生二次流,核心区域的流体会移动到弯曲管壁的外侧,然后沿着管壁回到弯曲管的内侧形成两个对称的 Dean 涡(见图 1)^[2]。对于主动脉处的流动,Chandran^[5-6]进行了部分综述,但是该综述的大部分内容都是基于弯曲管的模型,且基于 90 年代以前的成果。为避免重复,本文主要叙述近 20 年来主动脉处流动的研究情况。

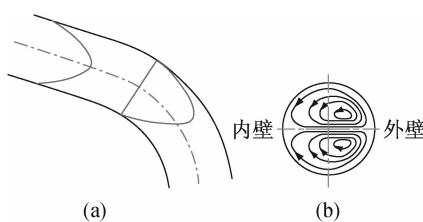


图 1 对称弯曲管中的 Dean 流的典型流态
Fig. 1 The typical Dean flow in a curved tube

使用热线测速仪逐点对狗、马等动物某一剖面的速度测量发现,升主动脉和主动脉弓速度剖面处并不均匀,沿着前壁到后壁倾斜弯曲^[7-10]。使用多普勒在体测量动物的主动脉弓处的流动,结果同样显示在主动脉弓的流动剖面是倾斜的,而且具有明显的横向分量^[11]。Segadal 等^[12]在开心外科手术中使用超声多普勒探针对人升主动脉的流动进行了测

量,结果发现,在收缩期,速度分布是倾斜的,最大的速度沿着左后壁面;在收缩末期,出现两个方向的速度剖面。Klipstein 等^[13]使用核磁共振成像(NMR)技术观察到了非常类似的流动(见图 2),有所进步的是,通过 NMR 可以观察到升主动脉截面整个剖面的速度分布。

以上研究均是对剖面的速度测量。为了得到主动脉中的三维流态,Endo 等^[14]对狗的主动脉弓进行透明化处理,然后使用高速摄像仪进行流场显示,发现在主动脉弓中有一个单一的涡。随着临床影像技术的发展,越来越多的研究者观察到主动脉处的旋流动^[15-18],从收缩末期到舒张中期,沿着血流方向看,血流成顺时针方向转动。Frazin 等^[15]使用彩色血流多普勒显像技术观察到,在主动脉弓和近主动脉处的血液流动是旋转的,且这种旋流动起始于主动脉近端流至降主动脉。对于在人体内观察到的旋流动,有些研究者提出了另外的解释。Thomas^[19]认为,由于多普勒成像技术的分辨率不高,在动脉中观察到的顺时针或逆时针流动也许是图像技术产生的伪影。随着临床图像技术的快速发展,特别是 NMR 测量血流速度的进步,旋流动的普遍存在得到了研究者的广泛认同。相差核磁共振成像(PC-MRI)技术的出现使得在体显示大血管中三维流态成为了现实。使用这种非侵入技术,Kilner 等^[16]观察到在收缩后期,主动脉弓的上部,流动呈右手螺旋状。

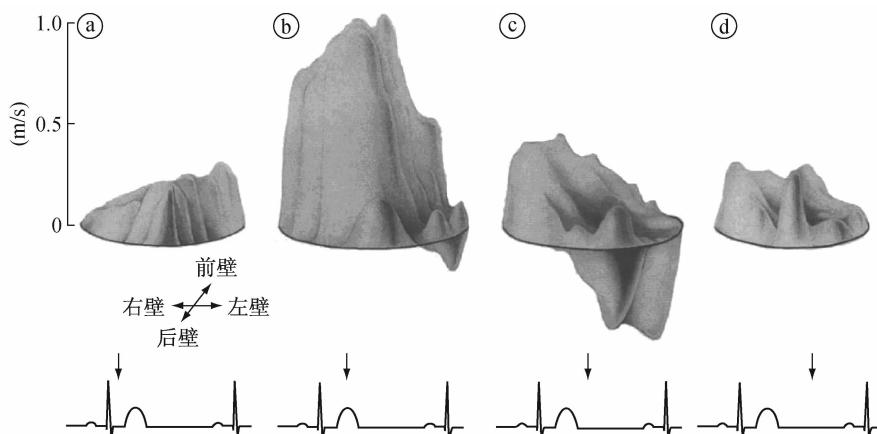


图 2 人升主动脉截面在一个心动周期的流态
Fig. 2 Two-dimensional velocity profiles in the human ascending aorta

图3显示了一个心动周期中血流的演变过程。他们认为这种流态能够保存能量,有利于血流进入到下一个地点。Bogren等^[17]使用四维NMR成像技术研究了不同年龄段人主动脉中的动态流态,结果在所有的被试者中均发现了旋流动的存在。Hous-

ton等^[18]进一步发现,主动脉弓处旋流动的存在不仅不受年龄影响,而且与性别无关,同时颈动脉动脉粥样硬化斑块的增加与主动脉处收缩期旋流动的减小有关。

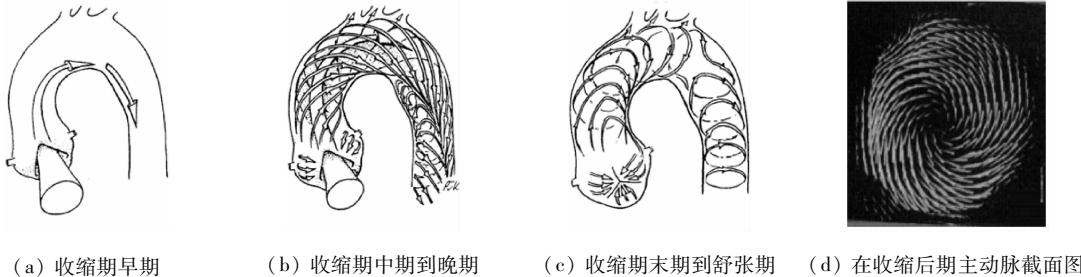


图3 主动脉在一个周期的流态示意图

Fig. 3 Schematic drawings to illustrate the typical aortic arch flow development during systole and diastole, (d) Corresponding through-plane velocity map in systole

2 人体中其他位置的旋流动流态

大量研究发现,旋流动不仅存在于主动脉,而且存在于心血管系统的其他部位。Caro等^[20]使用核磁共振血管造影术研究病人的血液流动发现,在右髂总动脉的血液流动方式是逆时针旋流动,但在左髂总动脉却是顺时针的。Stonebridge等^[21]通过血管内窥镜在人的腹股沟动脉中观测到了旋流动,且首次提出在人的外周动脉中具有旋流动的观点;他们通过多重彩色多普勒技术观察了左总股动脉、右总股动脉、远端股浅动脉3处的血液流态,结果发现尽管血流旋转的方向不同,但心脏收缩期,几乎在所有的受试者中都观察到旋流动的存在^[22]。Frazin等^[23]甚至认为,由于动脉分叉空间构型的特性,灌注人体(动物)各器官的血流形态大都是旋流动态。Houston等^[24]认为,严重肾动脉狭窄患者如果缺少腹主动脉旋流动可能会导致严重的短期肾功能衰竭。因此,可以通过检测腹主动脉旋流动的方式来诊断疑似患有肾动脉狭窄的病人肾功能损伤程度。

3 主动脉处旋流动产生原因

旋流动在人升主动脉和主动脉弓处的存在已得到了科学界的广泛证实,然而对于旋流动产生的原因,则关注较少。从流体动力学的角度考虑,主动脉

中的旋流动的产生受多种因素的影响^[25-26]。首先,左心室收缩的扭曲运动可能向主动脉中注入旋动分量^[27]。其次,动脉瓣的开合动力学及其不对称结构也可能对旋流动的产生发生作用。另外,升主动脉、主动脉弓、降主动脉的弯曲和扭曲形状加上心动过程中的血流的脉动特性,以及血管的运动和顺应性都可能对旋流动产生加强效应。

针对旋流动产生的原因,学术界开展了大量的体外实验^[28-32]。Yearwood等^[29]使用丙烯酸树脂构造了一个人主动脉,该主动脉保持了主动脉弯曲、挠曲(非平面特征)、锥度(随着流动截面减小的特征)的几何特征,但是在主动脉弓顶部没有3个分叉。结果表明,在舒张期,沿着壁面的内侧能够观察到回流;在降主动脉,沿着弯曲管的内壁能够观察到涡;在收缩期,旋流动起源于升主动脉,涡流运动会占据整个降主动脉的截面。对比之前的实验结果发现^[30],旋流动会受到主动脉弯曲和挠曲的影响,同时在收缩期,锥度能够增强脉动流。

主动脉处旋流动成因研究的另一手段是计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD),使用该方法可以得到很多流动现象的细节,包括速度场的分布、旋流动态、壁面剪切力分布等,这些数据通过试验方法难以得到。早期的CFD模型大多基于理想模型,随着医学图像技术的发展,渐渐使用基于人体图像的几何模型,这些研究发现主动脉的几何构

型、运动和脉动对旋流动的影响较大^[31-35]。例如, Zabielski 等^[31]使用无限螺旋盘旋管来模拟主动脉,发现当弯曲和扭曲都比较大时,会产生较大的流动分离,该方法并没有很好地模拟主动脉中的旋流动。Mori 等^[32]基于 CT 图像,发现主动脉弓空间构型会明显影响流动的状态。本课题组使用 CFD 技术,较为全面地探讨了主动脉 4 个形状特征:分叉、弯曲、挠曲、锥度分别对旋流动的作用。图 4 所示为 4 个计算模型和截面处的流态。模型 1 使用 MRI 图像建立得到,具有主动脉的所有特征,截面处一个大涡占据了大部分截面区域,呈现出旋流动的典型特征(见图 4(a));模型 2 除了没有分叉外,其他特征与模型 1 相同,截面处流态与模型 1 中非常相似(见图

4(b));模型 3 没有分叉和挠曲,但是具有弯曲和锥度特征,该处流动特征与旋流动不同为非充分发展的 Dean 形态(见图 4(c));模型 4 没有分叉、挠曲和锥度,成典型的 Dean 流态(见图 4(d))。由图 4 可知,分叉对于旋流动态基本没有影响;弯曲如前实验结果所示是产生端对端的双涡旋流动(Dean 流)的原因;挠曲的存在使得其中一个涡被挤到一个非常小的区域;而锥度能稳定弯曲管的流动,可能有增强单涡旋流动的作用^[34]。研究进一步发现,主动脉处的脉动特征能够显著增强旋流动^[35]。此外, Jin 等^[25]基于 MRI 建立计算模型,发现主动脉随着心脏运动影响旋流动的强度。

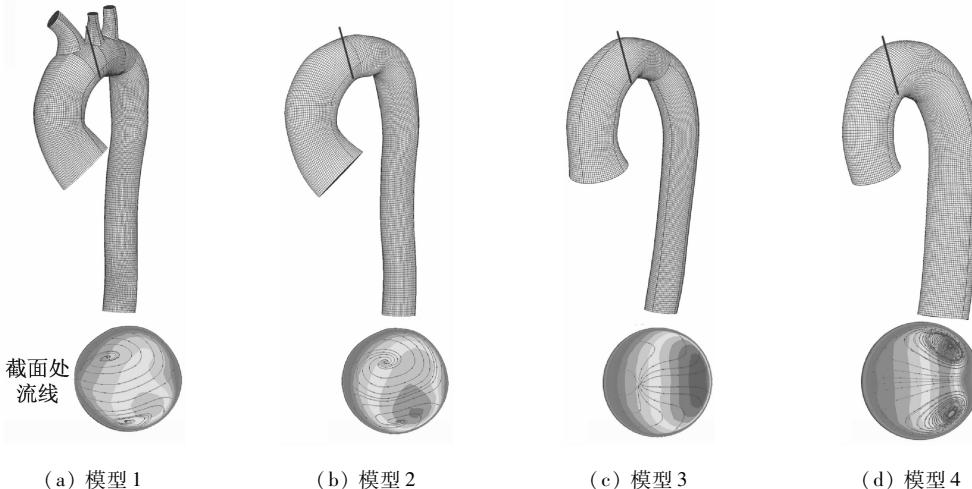


图 4 4 个计算模型和截面处的流态

Fig. 4 Four models with computational meshes and the flow patterns at cross section

4 旋流动与动脉粥样硬化

由于旋流动在心血管系统的广泛存在,研究者们对其生理意义进行了大量的研究,普遍认为旋流动具有积极的生理功能,通过抑制湍流、促进物质输运,从而抑制动脉粥样硬化的发生。尽管主动脉形状复杂,该处雷诺数较高,但是 Kilner 等^[16]从人主动脉处的 MR 结果显示分析出,主动脉处并没有湍流,这可能是由于主动脉处的旋流动减少了流动分离,从而抑制了湍流的发生。由于动脉粥样硬化容易发生在血管的低壁面剪切力,以及壁面剪切力振荡较大的区域,致动脉粥样硬化物质在该处的驻留

时间会增加。旋流动也许能提高壁面剪切力,减少颗粒的驻留时间,从而抑制动脉粥样硬化。为了验证以上设想,本课题组计算了主动脉中致动脉粥样硬化物质低密度脂蛋白(LDL)在血管壁面的沉积情况,发现与 Dean 流相比,旋流动能有效地抑制 LDL 在血管壁面的积累,在主动脉弓远端以及降主动脉的远端 LDL 壁面浓度显著增加^[34]。丁祖锋等^[36]通过动物实验也发现,旋流动能够抑制 LDL 在血管壁中的积累。另一方面,考虑到缺氧同样能够影响动脉粥样硬化的发展,本课题组还研究了主动脉处氧气的传输情况。图 5 所示为 3 个模型中壁面 LDL 的浓度(c_w)和氧气传输速率(Sh)分布。对于模型

1,除了A、B区域具有较高的 c_w ,其他区域分布较为均匀,在降主动脉处浓度较低,模型2的 c_w 分布与模型1相似,但是模型3中升主动脉的外壁和降主动脉内壁 c_w 较高。模型1、2中 Sh 分布类似,但是模型3中,区域E、H和F处氧气传输速率较低。图

5结果表明,模型1、2中的旋动流能够抑制LDL在血管壁上的积累,增加氧气的传输速率,但是在主动脉弓远端以及降主动脉的远端氧气传输效率降低^[37],而这些区域正是动脉粥样硬化容易发生的区域。

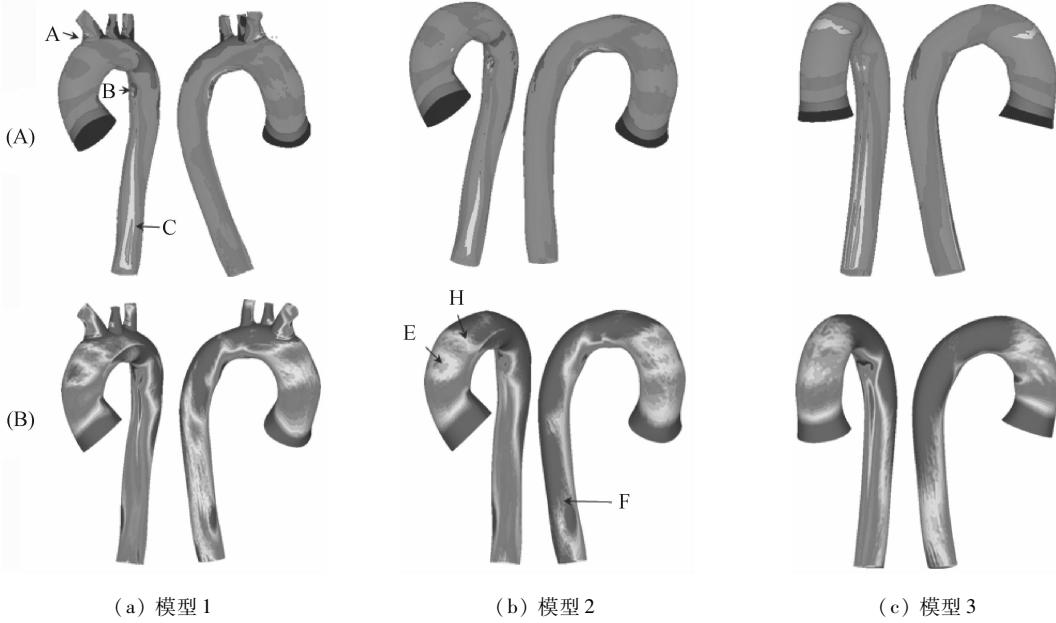


图5 3个模型中壁面LDL的浓度 c_w (A)和氧气传输速率 Sh (B)分布

Fig. 5 Distributions of luminal surface LDL concentration (c_w) and the normalized oxygen flux (Sh) to the aortic wall in three aortic models

5 旋动流原理用于心血管介入器械

基于上述研究,推测利用旋动流原理可以解决:
①由于血栓引起的小口径人造血管堵塞问题,②由于内膜增生引起的搭桥后再狭窄问题,③血管支架再狭窄问题,④腔静脉滤器的堵塞问题。

在小口径人造血管方面,占帆等^[38]比较了旋动流和直管中的流动两种情况下血小板的黏附和活化情况,发现旋动流能明显地减少血小板在壁面的黏附,故推测旋动流能抑制小口径人造血管中急性血栓的形成。Caro等^[39]基于旋动流原理设计了一种用于动脉旁路搭桥的螺旋状人造血管,并用动物实验对其进行验证。通过与传统人造血管比较发现,螺旋状的人造血管能更好抑制血栓和血液凝块形成。在此基础上,孙安强等^[40]对该人造血管进行了改进,将血管设计成非圆形,进一步提高了旋动流。在搭桥手术中,Morbiducci等^[41]对不同几何构形的

冠状动脉旁路搭桥进行了血流动力学分析,发现旋动流越大流动震荡越小,为旋动流可能会抑制血管内膜增生提供了初步证据。此外,本课题组设计了一种S型搭桥方法,发现S型搭桥能提高旋动流,动物实验显示该种搭桥方式能够抑制内膜增生^[42]。在解决血管支架再狭窄问题中,陈增胜等^[43]发现旋动流能减少血管内支架后面的扰流,从而可能会抑制再狭窄。孙安强等^[44]将旋动流原理用于冠状动脉分叉支架中,发现旋动流能提高该处的血流动力学特征。为了研究旋动流是否对腔静脉滤器设计有用,陈增胜等^[45]对比普通流态和旋动流下腔静脉滤器血栓的形成情况,发现旋动流能够抑制腔静脉滤器中血凝块的形成。

6 结语

旋动流广泛存在于主动脉以及心血管的其他部位,其具有积极的生理功能,通过抑制湍流、抑制低

密度脂蛋白在血管壁面的积累,促进氧气的传输,从而抑制动脉粥样硬化的发生。引起主动脉处的旋流动主要是左心室收缩的扭曲运动、主动脉的三维空间几何构型、主动脉处的脉动流特征以及主动脉的运动。基于上述研究,以期将旋流动原理应用于心血管介入治疗和心血管介入器械的设计中。

参考文献:

- [1] Yashiro K, Shiratori H, Hamada H. Haemodynamics determined by a genetic programme govern asymmetric development of the aortic arch [J]. *Nature*, 2007, 450(7167): 285-288.
- [2] Berger SA, Talbot L, Yao LS. Flow in curved pipes [J]. *Annu Rev Fluid Mech*, 1983, 15: 461-512.
- [3] Dean WR. Note on the motion of fluid in a curved pipe [J]. *Philos Mag*, 1927, 4(20): 208-223.
- [4] Dean WR. The stream line motion of fluid in a curved pipe [J]. *Philos Mag*, 1928, 5(30): 673-693.
- [5] Chandran KB. Flow dynamics in the human aorta: Techniques and applications. In: Biomechanic systems, techniques, and applications, volume II cardiovascular techniques. Leondes CT, ed [M]. Boca Raton: CRC Press, 2001.
- [6] Chandran KB. Flow dynamics in the human aorta [J]. *J Biomech Eng*, 1993, 115(48): 611-616.
- [7] Clark C, Schultz D. Velocity distribution in aortic flow [J]. *Cardiovasc Res*, 1973, 7(5): 601-613.
- [8] Seed W, Wood N. Velocity patterns in the aorta [J]. *Cardiovasc Res*, 1971, 5(3): 319-330.
- [9] Falsetti, H, Kiser KM, Francis GP, et al. Sequential velocity development in the ascending and descending aorta of the dog [J]. *Circ Res*, 1972, 31(3): 328-338.
- [10] Nerem RM, Rumberger JA, Gross DR, et al. Hot-film anemometer velocity measurements of arterial blood flow in horses [J]. *Circ Res*, 1974, 34(2): 193-203.
- [11] Farthing S, Peronneau P. Flow in the thoracic aorta [J]. *Cardiovasc Res*, 1979, 13(11): 607-620.
- [12] Segadal L, Matre K. Blood velocity distribution in the human ascending aorta [J]. *Circ*, 1987, 76(1): 90-100.
- [13] Klipstein RH, Firmin DN, Underwood SR, et al. Blood flow patterns in the human aorta studied by magnetic resonance [J]. *Br Heart J*, 1987, 58(4): 316-323.
- [14] Endo S, Sohara Y, Karino T. Flow patterns in dog aortic arch under a steady flow condition simulating mid-systole [J]. *Heart Vessels*, 1996, 11(4): 180-191.
- [15] Frazin LJ, Lanza G, Vonesh M, et al. Functional chiral asymmetry in the descending thoracic aorta [J]. *Circ*, 1990, 82(6): 1985-1994.
- [16] Kilner PJ, Yang GZ, Mohiaddin RH, et al. Helical and retrograde secondary flow patterns in the aortic arch studied by three-dimensional magnetic resonance velocity mapping [J]. *Circulation*, 1993, 88(5 Pt 1): 2235-2247.
- [17] Bogren, GH, Buonocore HM. 4D magnetic resonance velocity mapping of blood flow patterns in the aorta in young vs. elderly normal subjects [J]. *J Magn Reson Imaging*, 1999, 10(5): 861-869.
- [18] Houston JG, Gandy SJ, Sheppard DG, et al. Two-dimensional flow quantitative MRI of aortic arch blood flow patterns: Effect of age, sex, and presence of carotid atherosclerotic disease on prevalence of spiral blood flow [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2003, 18(2): 169-174.
- [19] Thomas JD. Flow in the descending aorta: A turn of the screw or sideways glance [J]. *Circ*, 1990, 82(6): 2263-2265.
- [20] Caro CG, Dooley DJ, Tarnawski M, et al. Non-planar curvature and branching of arteries and non-planar-type flow [J]. *Proc R Soc Lond A*, 1996, 452(1944): 185-197.
- [21] Stonebridge PA, Brophy CM. Spiral laminar flow in arteries [J]. *Lancet*, 1991, 338(8779): 1360-1361.
- [22] Stonebridge PA, Hoskins PR, Allan PL. Spiral laminar flow in vivo [J]. *Clin Sci*, 1996, 91(1): 17-21.
- [23] Frazin LJ, Vonesh MJ, Chandran KB, et al. Confirmation and initial documentation of thoracic and abdominal aortic helical flow. An ultrasound study [J]. *ASAIO J*, 1996, 42(6): 951-956.
- [24] Houston JG, Gandy SJ, Milne W. Spiral laminar flow in the abdominal aorta: A predictor of renal impairment deterioration in patients with renal artery stenosis [J]. *Nephrology Transplant*, 2004, 19(17): 1786-1791.
- [25] Jin S, Oshinski J, Giddens DP. Effects of wall motion and compliance on flow patterns in the ascending aorta [J]. *J Biomech Eng*, 2003, 125(3): 347-354.
- [26] Morbiducci U, Ponzini R, Rizzo G, et al. In vivo quantification of helical blood flow in human aorta by time-resolved three-dimensional cine phase contrast magnetic resonance imaging [J]. *Ann Biomed Eng*, 2009, 37(3): 516-531.
- [27] Baciewicz, FA, Penney DG, Marinelli WA, et al. Torsional ventricular motion and rotary blood flow. What is the clinical significance [J]. *Cardiac Chronicle*, 1991, 5(8): 1-8.
- [28] Yearwood TL, Chandran KB. Experimental investigation of steady flow through a model of the human aortic arch [J]. *J Biomech*, 1980, 13(12): 1075-1088.
- [29] Yearwood, TL, Chandran KB. Physiological pulsatile flow experiments in a model of the human aortic arch [J]. *J Biomech*, 1984, 15(9): 683-704.

- [30] Chandran KB, Yearwood TL. Experimental study of physiological pulsatile flow in a curved tube [J]. *J Fluid Mech*, 1981, 111: 59-85.
- [31] Zabielski L, Mestel AJ. Steady flow in a helically symmetric pipe [J]. *J Fluid Mech*, 1998, 370: 297-320.
- [32] Mori D, Yamaguchi T. Computational fluid dynamics modeling and analysis of the effect of 3-D distortion of the human aortic arch [J]. *Comput Method Biomech*, 2002, 5(3): 249-260.
- [33] Shahcheraghi N, Dwyer HA, Cheer AY, et al. Unsteady and three-dimensional simulation of blood flow in the human aortic arch [J]. *J Biomed Eng*, 2000, 124(4): 378-387.
- [34] Liu X, Pu F, Fan YB, et al. A numerical study on the flow of blood and the transport of LDL in the human aorta: the physiological significance of the helical flow in the aortic arch [J]. *Am J Physiol-Heart C*, 2009, 297(1): H163-H170.
- [35] Liu X, Fan YB, Deng XY. Effect of non-Newtonian and pulsatile blood flow on mass transport in the human aorta [J]. *J Biomed*, 2011, 44(6): 1123-1131.
- [36] Ding ZF, Fan YB, Deng XY, et al. Effect of swirling flow on the uptakes of native and oxidized LDLs in a straight segment of the rabbit thoracic aorta [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2010, 235(4): 506-513.
- [37] Liu X, Fan YB, Deng XY. Effect of spiral flow on the transport of oxygen in the aorta: A numerical study [J]. *Ann Biomed Eng*, 2010, 38(3): 917-26.
- [38] Zhan F, Fan YB, Deng XY. Swirling flow created in a glass tube suppressed platelet adhesion to the surface of the tube: Its implication in the design of small-caliber arterial grafts [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(5): 413-418.
- [39] Caro CG, Cheshire NJ, Watkins N. Preliminary comparative study of small amplitude helical and conventional ePTFE arteriovenous shunts in pigs [J]. *J R Soc Interface*, 2005, 2(3): 261-266.
- [40] Sun AQ, Fan YB, Deng XY. Numerical comparative study on the hemodynamic performance of a new helical graft with non-circular cross-section and SwirlGraft [J]. *Artif Organs*, 34(1): 22-27.
- [41] Morbiducci U, Ponzini R, Grigioni M, et al. Helical flow as fluid dynamic signature for atherogenesis in aortocoronary bypass. A numeric study [J]. *J Biomed*, 2007, 40(3): 519-534.
- [42] Fan Y, Xu ZP, Jiang WT, et al. An S-type bypass can improve the hemodynamics in the bypassed arteries and suppress intimal hyperplasia along the host artery floor [J]. *J Biomed*, 2008, 41(11): 2498-2505.
- [43] Chen ZS, Fan YB, Deng XY. Swirling flow can suppress flow disturbances in endovascular stents: A numerical study [J]. *ASAIO J*, 2009, 55(6): 543-549.
- [44] Sun A, Fan Y, Deng X. Intentionally induced swirling flow may improve the hemodynamic performance of coronary bifurcation stenting [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(3): 371-377.
- [45] Chen Z, Zhan F, Fan Y, et al. A novel way to reduce thrombus build-up in vena cava filters [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2011, 78(5): 792-798.