

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101999931 A

(43) 申请公布日 2011.04.06

(21) 申请号 201010581960.3

(22) 申请日 2010.12.10

(71) 申请人 上海导向医疗系统有限公司

地址 201318 上海市浦东新区周浦医谷现代
商务园天雄路 588 弄 26 号

(72) 发明人 叶萍 常兆华

(74) 专利代理机构 上海申汇专利代理有限公司
31001

代理人 吴宝根

(51) Int. Cl.

A61B 18/02(2006.01)

A61B 18/04(2006.01)

A61L 31/10(2006.01)

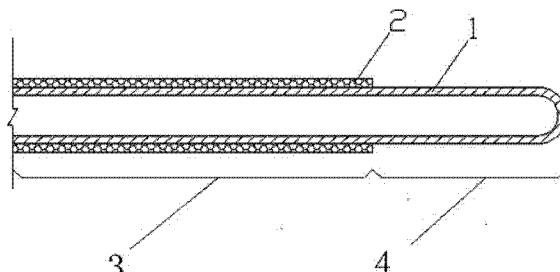
权利要求书 2 页 说明书 6 页 附图 2 页

(54) 发明名称

一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体
及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体及其制备方法，特点是它由金属制成的冷热消融探针壳体和覆盖于探针壳体上的水凝胶涂层组成，所述冷热消融探针壳体由一体的工作段和非工作段组成，所述的水凝胶涂层均匀的涂覆于冷热消融探针壳体的非工作段上，所述水凝胶涂层的厚度为 $50 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ 。水凝胶涂层是由可降解的多孔亲水性水凝胶构成，涂层吸收水分，迅速膨胀体积增大，形成水凝胶隔离膜，将消融探针与正常组织隔离开，起到了保护非靶区正常组织的作用。



1. 一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体，其特征在于，它由金属制成的冷热消融探针壳体(1)和覆盖于探针壳体上的水凝胶涂层(2)组成；所述冷热消融探针壳体(1)由一体的工作段(4)和非工作段(3)组成；所述的水凝胶涂层(2)均匀的涂覆于冷热消融探针壳体(1)的非工作段(3)上，所述水凝胶涂层(2)的厚度为 $50 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ 。

2. 根据权利要求1所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳

体，其特征是，所述构成水凝胶涂层(2)由可降解的多孔亲水性水凝胶构成；其中所述可降解的多孔亲水性水凝胶涂层原料为淀粉、纤维素、壳聚糖、海藻酸盐、果胶、琼脂糖中的一种或几种的组合。

3. 一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征

在于，具体步骤为：

(1) 水凝胶溶液的制备

将水凝胶原料用去离子水或1%醋酸去离子水溶液溶胀后得到水凝胶溶液；所述的水凝胶原料为壳聚糖、纤维素、海藻酸盐、果胶或琼脂糖；对壳聚糖、纤维素原料采用交联剂交联固化；对海藻酸材料采用将材料溶解于水溶液后用可溶性二价金属盐溶液固化；对淀粉、果胶、琼脂糖材料可直接用去离子水溶解后，固定为水凝胶；

(2) 加入制孔剂制孔

在步骤(1)所得的水凝胶溶液中加入制孔剂、乳化剂Tween80，进行搅拌，待乳化均匀后，控制温度为37℃，转速为120转/min，待使水凝胶原料完全溶解于水中后，即得经制孔后的水凝胶溶液；所述的制孔剂为油溶性有机制孔剂或水溶性有机制孔剂；

(3) 壳体涂层、固化

将步骤(1)获得的水凝胶按3mm~15mm厚度均匀涂覆于冷热消融探针壳体的非工作段(3)上形成水凝胶涂层(2)，在水凝胶涂层(2)外套有一个与冷热消融探针壳体(1)同心中空的不锈钢管为模具，用于固定水凝胶涂层(2)形状，待水凝胶形状完全固定后取下模具；

(4) 去除制孔剂

用乙醇水溶液洗去油溶性有机制孔剂，用水洗去水溶性高分子制孔剂；

(5) 采用真空干燥，获得 $50 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ 厚度的可膨胀水凝胶涂层；

控制真空干燥条件为：温度为37℃，真空气度90~100KPa，干燥2~10小时。

4. 根据权利要求1所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳

体，其特征在于，在所述的冷热消融探针壳体(1)外加有可被撕开的导管鞘(8)，通过在导管鞘内注射生理盐水或纯净水(7)使覆盖于探针壳体的水凝胶涂层(2)吸水膨胀，在注入所述的导管鞘的生理盐水或纯净水中加入抗冻蛋白、二甲亚砜、甘油，用于降低水凝胶冻结冰点。

5. 根据权利要求3所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征在于，在所述水凝胶涂层(2)表面添加胶原蛋白进行表面修饰或对水凝胶溶剂进行pH值调节，使所述覆盖于探针壳体(1)的水凝胶涂层(2)表面带有正电荷。

6. 根据权利要求3所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征在于，所述交联剂为甲醛、戊二醛。

7. 根据权利要求 3 所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征在于，所述可溶性二价金属盐为氯化钙、氯化钡、氯化铜、氯化锌中的一种或几种。
8. 根据权利要求 3 所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征在于，所述油溶性有机试剂为植物油、甲苯。
9. 根据权利要求 3 所述的一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其特征在于，所述水溶性有机试剂为葡聚糖或聚乙二醇。

一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种冷冻或热消融治疗肿瘤探针壳体，尤其涉及一种可保护非靶区正常组织的覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体及其制备方法，属于医疗器械技术领域。

背景技术

[0002] 在不影响治疗效果前提下，外科手术正在逐步向减少破坏和尽量保留功能并保持外形完美方向发展。传统的外科切除手术不再是肿瘤治疗的唯一选择，微创消融治疗开始成为肿瘤治疗的生力军，并已在肝脏、肺、前列腺等多个部位恶性肿瘤的治疗上得到广泛的应用。原发肿瘤非手术消融治疗的基础主要是依靠冷、热能转化杀灭肿瘤细胞。随着细胞生物学、分子生物学、药理学等学科的发展和消融治疗技术的推广应用，消融治疗已由浅表治疗向人体脏器深部微创手术发展，因此消融探针非工作段必须具有良好的绝热性能。以低温治疗前列腺肿瘤为例，探针需经尿道推入肿瘤处，在冷冻过程中探头要达到足够低的温度(-180℃左右)，以破坏肿瘤组织，由于尿道组织比较脆弱，在治疗过程中非工作段探针外表必须保持常温，如不能保证探针绝热性能，探针表面会出现结露和结霜现象，过低的温度会冻伤正常组织，导致并发症产生。

[0003] 目前，几乎所有的冷热消融探针通过在探针内安装绝热空气壁或真空绝热壁来维持探针所需的高绝热性能。绝热空气壁结构简单，但绝热效果一般；高真空绝热壁绝热效果良好，但结构复杂，造价高昂，在外力作用下或较长时间存储，容易造成漏气等现象，破坏真空壁，影响绝热效果。上述消融探针非工作段绝热方法，无论绝热空气壁或真空绝热壁均为降低探针壳体导热系数的被动绝热方法。由于消融治疗技术尚未完全成熟以及人为操作失误等各因素的影响，可能会导致靶区消融不彻底，残余少量肿瘤细胞在消融探针拔出的同时从原发肿瘤部位处脱落，产生所谓的针道转移现象。目前，所有的消融探针壳体结构均无法有效的阻止针道转移现象发生。

发明内容

[0004] 为了解决冷热消融治疗时保护非靶区正常组织的技术问题，本发明提供一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体及其制备方法。

[0005] 为实现上述目的，本发明的技术方案是：一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体，其特征在于，它由金属制成的冷热消融探针壳体和覆盖于探针壳体上的水凝胶涂层组成，所述冷热消融探针壳体由一体的工作段和非工作段组成，所述的水凝胶涂层均匀的涂覆于冷热消融探针壳体的非工作段上，所述水凝胶涂层的厚度为 $50 \mu\text{m} \sim 500 \mu\text{m}$ 。

[0006] 所述构成水凝胶涂层由可降解的多孔亲水性水凝胶构成，所述可降解的多孔亲水性水凝胶原料为淀粉、纤维素、壳聚糖、海藻酸盐、果胶、琼脂糖中的一种或几种的组合。

[0007] 一种覆盖可膨胀水凝胶的冷热消融探针壳体的制备方法，其具体步骤为：

(1) 水凝胶溶液的制备

将水凝胶原料用去离子水或1%醋酸去离子水溶液溶胀后得到水凝胶溶液；所述的水凝胶原料为壳聚糖、纤维素、海藻酸盐、果胶或琼脂糖；对壳聚糖、纤维素原料采用交联剂交联固化；对海藻酸材料采用将材料溶解于水溶液后用可溶性二价金属盐溶液固化；对淀粉、果胶、琼脂糖材料可直接用去离子水溶解后，固定为水凝胶；

(2) 加入制孔剂制孔

在步骤(1)所得的水凝胶溶液中加入制孔剂、乳化剂Tween80，进行搅拌，待乳化均匀后，控制温度为37℃，转速为120转/min，待使水凝胶原料完全溶解于水中后，即得经制孔后的水凝胶溶液；所述的制孔剂为油溶性有机制孔剂或水溶性有机制孔剂；

(3) 壳体涂层、固化

对于以壳聚糖、纤维素为水凝胶原料的，即在步骤(2)所得的经制孔后的水凝胶溶液中加入交联剂，同时将冷热消融探针壳体的非工作段涂层上套同心中空不锈钢管为模具，并迅速将其置于上述的加入交联剂的水凝胶溶液中进行交联固化，控制温度为37℃，30分钟后，取出中空不锈钢管模具；对以海藻酸盐为水凝胶原料的，即将步骤(2)经制孔后所得的海藻酸盐凝胶均匀涂抹于冷热消融探针壳体的非工作段上，厚度约3～15mm后，将冷热消融探针壳体的非工作段上喷洒固化剂使表面固化后并将冷热消融探针壳体的非工作段涂层上套同心中空不锈钢管为模具，并完全置于固化剂溶液中，控制温度为37℃，固定30分钟后取出中空不锈钢管模具；所述的海藻酸盐优选为海藻酸钠；对以果胶、琼脂糖为水凝胶原料的，即将步骤(2)

所得的经制孔后的果胶凝胶溶液均匀涂抹于冷热消融探针壳体的非工作段上，厚度约3～15mm，在涂层上套同心中空不锈钢管为模具固定水凝胶涂层形状，在常温下进行固化60分钟后取出中空不锈钢管模具；所述交联剂为甲醛、戊二醛；所述固化剂可溶性二价金属盐为氯化钙、氯化钡、氯化铜、氯化锌中的一种或几种；

(4) 去除制孔剂

对步骤(2)中使用油溶性有机制孔剂的，将步骤(3)所得的经涂层、固化后的冷热消融探针壳体用乙醇水溶液洗去油溶性有机制孔剂；对步骤(2)中使用水溶性有机制孔剂的，将步骤(3)所得的经涂层、固化后的冷热消融探针壳体用水洗去水溶性有机制孔剂；

(5) 真空干燥

将步骤(4)经洗去制孔剂后所得的冷热消融探针壳体真空干燥，真空干燥过程控制温度为37℃真空度90～100KPa，干燥2～10小时，最终得50μm～500μm厚度的可膨胀水凝胶涂层。

[0008] 在所述的冷热消融探针壳体外加有可被撕开的导管鞘，当进行经导管鞘引导冷热消融探针经皮穿刺手术时，通过在导管鞘内注射生理盐水或纯净水使覆盖于探针壳体的水凝胶涂层吸水膨胀，为进一步降低水凝胶冻结冰点，在注入导管鞘的生理盐水或纯净水中加入抗冻蛋白、二甲亚砜、甘油。

[0009] 当进行冷热消融探针直接经皮穿刺手术时，通过水凝胶涂层表面添加胶原蛋白进行表面修饰或对水凝胶溶剂进行pH值调节，使所述覆盖于探针壳体的水凝胶涂层表面带有正电荷。由于手术完毕后，紧贴组织的水凝胶则继续留在组织体内，带正电荷的水凝胶涂层材料表面有利于吸引细胞生长，在材料降解的同时也可作为细胞生长的支架，促进肌体组织生长、伤口愈合。

[0010] 本发明的有益效果是：

1. 当消融探针插入靶区组织，探针壳体非工作段的水凝胶涂层能吸收创面血液中的水分或通过注射生理盐水使涂层吸收水分，迅速膨胀体积增大，形成水凝胶隔离膜，将消融探针与正常组织隔离开，避免了消融探针壳体因绝热作用不佳而将漏出的冷量或热量直接作用于探针壳体接触的正常组织；

2. 当进行冷冻消融治疗时，如果有冷量从非工作段探针壳体漏出，形成的水凝胶隔离膜能有效的降低水的冰点，防止正常组织冻结受伤，即使漏出冷量较多，首先冻结的水凝胶隔离膜能释放出大量的熔融热，形成一温度梯度很大的缓冲地带，保护正常组织免受冻结伤害；

3. 由水凝胶涂层吸水膨胀形成的水凝胶隔离膜把针道创面与消融探针隔开，阻止了随消融探针拔出而脱落的肿瘤细胞种植与针道创面上，达到防止针道转移的目的；

4. 本发明的由水凝胶涂层吸水膨胀形成的水凝胶隔离膜，亲水性好，生物相容性好，生物活性优异，生物降解性好，可作为细胞生长的支架，促进肌体组织生长、促进伤口愈合，同时还具有止血、抗菌、消炎、镇痛、等功能。

附图说明

[0011] 图 1 是本发明的整体剖面结构示意图；

图 2 是本发明直接经皮穿刺插入组织后的剖面结构示意图；

示出了可膨胀水凝胶吸水膨胀后的构型；

图 3 是本发明在进行冷冻消融手术时的一个实施例图；

示出了探针冷 / 热消融工作段形成冰球后的剖面结构示意图

图 4 是本发明经导管鞘引导插入组织后的剖面结构示意图；

示出了经导管鞘注入生理盐水后可膨胀水凝胶吸水膨胀后的构型。

具体实施方式

[0012] 以下结合附图和实施例对本发明进一步阐述，但并不限制本发明。

[0013] 本发明所用的壳聚糖(脱乙酰度 >90%)、海藻酸钠(粘度为 200mpa.s)、果胶(酯化度 <10%、半乳糖醛酸 >80%)、氯化钙(分析纯)、聚乙二醇(分析纯)、甲醛(分析纯)均购自国药集团化学试剂有限公司。

[0014] 如图 1 所示，它由金属制成的冷热消融探针壳体 1 和覆盖于探针壳体上的水凝胶涂层 2 组成，所述冷热消融探针壳体 1 由一体的工作段 4 和非工作段 3 组成，所述的水凝胶涂层 2 均匀的涂覆于冷热消融探针壳体 1 的非工作段 3 上，所述水凝胶涂层 2 的厚度为 50 μm ~ 500 μm。

[0015] 实施例 1

覆盖有可膨胀海藻酸钠水凝胶涂层的冷热消融探针壳体

(1) 海藻酸钠水凝胶溶液的制备

将 10 克粘度范围在 200mpa.s 的海藻酸钠，溶于水中，配置成 3% 的水溶液；

(2) 海藻酸钠水凝胶溶液的制孔

在步骤(1)所得的海藻酸钠水凝胶溶液中加入制孔剂植物花生油 20 克，乳化剂 5 克

Tween80, 剧烈搅拌, 待乳化均匀, 置于温度为 37℃, 转速为 120 转 /min 的恒温摇床 24 小时, 使海藻酸钠完全溶解于水中, 同时为了吸引细胞生长, 必须使水凝胶涂层表面带正电荷, 用 0.1M 盐酸将海藻酸钠溶液的 pH 值调节为 3.8;

(3) 壳体涂层、固化

将步骤(2)经制孔后所得的海藻酸钠凝胶均匀涂抹于冷热消融探针壳体的非工作段上, 厚度约 5mm; 将固化剂 10% 氯化钙溶液喷洒在涂层上, 使表面固化后迅速在涂层上套同心中空不锈钢管为模具固定水凝胶涂层形状, 并将壳体完全置于 3% 氯化钙溶液中, 控制温度为 37℃, 固定 30 分钟后取出中空不锈钢管模具;

(4)、去除制孔剂

将步骤(3)所得的经涂层、固化后的冷热消融探针壳体用 50% 乙醇水溶液洗去制孔剂植物花生油及乳化剂;

(5) 真空干燥

将步骤(4)经洗去制孔剂后所得的冷热消融探针壳体进行真空干燥, 控制真空干燥过程的温度为 37℃, 真空度为 90KPa, 干燥 5 小时, 最终得覆盖有厚度为 150 μm 的可膨胀海藻酸钠水凝胶涂层的冷热消融探针壳体。

[0016] 实施例 2

覆盖有可膨胀壳聚糖水凝胶涂层的冷热消融探针壳体

(1) 壳聚糖水凝胶溶液的制备

将 0.3 克 100 目的脱乙酰度大于 90% 的壳聚糖, 溶于 9.7 克、1% 醋酸水溶液中;

(2) 壳聚糖水凝胶制孔

在步骤(1)所得的溶液中加入 2 克分子量为 5000 的制孔剂聚乙二醇, 待聚乙二醇均匀分散在壳聚糖溶液中, 置于温度为 37℃, 转速为 120 转 /min 的恒温摇床 1 小时, 使壳聚糖完全溶解;

(3) 壳体涂层、固化

在步骤(2)所得的经制孔后的壳聚糖水凝胶溶液中加入交联剂即 20% 的甲醛溶液 0.2ml; 将冷热消融探针壳体的非工作段涂层上套

同心中空不锈钢管为模具, 并迅速将加入交联剂的壳聚糖水凝胶溶液置于模具中, 常温下进行交联固化, 交联固化 0.5 小时后, 取出中空不锈钢管模具; 所述的冷热消融探针壳体的非工作段涂层上所套的同心中空不锈钢管模具之间间距为 3mm;

(4) 去除制孔剂

将步骤(3)所得的经涂层、交联后的冷热消融探针壳体用水洗去制孔剂聚乙二醇;

(5) 真空干燥

将步骤(4)经洗去制孔剂后所得的冷热消融探针壳体进行真空干燥, 控制真空干燥过程温度为 37℃, 真空度为 90KPa, 干燥 2 小时, 最终得厚度为 50 μm 的可膨胀壳聚糖水凝胶涂层的冷热消融探针壳体。

[0017] 实施例 3

覆盖有可膨胀果胶水凝胶涂层的冷热消融探针壳体

(1) 果胶水凝胶溶液的制备

将 5 克酯化度小于 10%、半乳糖醛酸大于 80% 的果胶, 溶于水中, 形成配置成 5% 的水

溶液；

(2) 果胶水凝胶溶液的制孔

在步骤(1)所得的果胶水凝胶溶液中加入制孔剂植物花生油 10 克,3 克乳化剂 Tween80, 剧烈搅拌, 待乳化均匀, 置于 95℃, 转速为 120 转 /min 的恒温摇床 0.5 小时, 使果胶完全溶解于水中；

(3) 壳体涂层、固化

将步骤(2)所得的经制孔后的果胶凝胶溶液均匀涂抹于冷热消融探针壳体的非工作段上, 厚度约 15mm, 在涂层上套同心中空不锈钢管为模具固定水凝胶涂层形状, 在常温下进行固化 60 分钟后取出中空不锈钢管模具；

(4) 去除制孔剂

将步骤(3)所得的经涂层、固化后的冷热消融探针壳体用 50% 乙醇水溶液洗去制孔剂植物花生油及乳化剂 Tween80；

(5) 真空干燥

将步骤(4)经洗去制孔剂后所得的冷热消融探针壳体进行真空干燥, 控制真空干燥过程温度为 37℃, 真空度为 100KPa, 干燥 10 小时后, 最终得厚度为 500 μm 的可膨胀果胶水凝胶涂层的冷热消融探针壳体。为有利于细胞生长, 将 3.0g/L 的 I 型胶原蛋白均匀的喷涂于可膨胀果胶水凝胶涂层上, 待自然干燥后, 再喷涂一次, 自然干燥。

[0018] 实施例 4

如图 2 所示, 当冷热消融探针壳体 1 直接经皮穿刺插入人体靶区组织 5 后, 由于覆盖壳体材料表面和材料内部具有大量贯通的多孔结构, 形成微米孔径和纳米孔径的通道, 使材料具有大的比表面积, 增强材料的吸水性能, 由于液体特有的毛细作用, 非冷 / 热消融工作段 3 上覆盖的可膨胀水凝胶涂层 2 迅速吸收创伤面上渗出的血液体液中的水分, 水凝胶涂层 2 膨胀至原有体积的 2 倍至 30 倍, 即根据实际情况形成厚度约为几毫米至数十毫米水凝胶隔离膜将组织与冷热消融探针壳体 1 隔离, 避免了正常组织与探针的直接接触。同时由于血红细胞、血小板等凝血物质比水分子体积大了很多, 难以通过微通道进入水凝胶内部, 将会堆积、凝结在创面处, 堵塞住破裂血管, 封闭渗血渗液的创面组织部位, 从而也达到了止血的目的。

[0019] 如图 3 所示, 当进行冷冻消融手术时, 经膨胀吸水后的水凝胶高分子的亲水基团与水接触, 在凝胶内外形成了结合水、束缚水、自由水三种状态的水。结合水由于结合放热量很低, 在很低温度(液氮温度下)也不冻结, 缠缚水的结合放热量也很低, 约 -20 ~ -10℃ 下能冻结为冰, 这就使形成的水凝胶隔离膜降低了水的冰点, 防止正常组织冻结受伤, 即使漏出冷量较多, 首先冻结的水凝胶隔离膜能释放出大量的熔融热, 形成温度梯度很大的缓冲地带, 保护正常组织免受冻结伤害。当探针在冷冻消融病变区 6 形成一冰球时, 由于径向导热的作用, 势必会将冷量由工作区传导至非工作区, 如果探针壳体的绝热性能不佳, 还会有冰球拖尾现像发生, 严重冻伤健康组织, 但由于探针壳体 1 在非冷 / 热消融工作段 3 上覆盖了可膨胀水凝胶涂层 2, 使工作段 4 与非工作段 3 交界的水凝胶隔离膜先被冻结, 保护了正常组织 5, 对可膨胀水凝胶涂层 2 的形状加以优化设计, 则可优化冰球在冷冻消融区的冻结形状, 增强冷冻消融治疗效果。待冷冻消融手术实施完毕, 冷冻消融区冰球完全融化后, 冷热消融从组织 5 中拔出, 涂层材料 2 经吸水膨胀形成的水凝胶隔离膜破裂分离为两部分。

紧贴探针壳体 1 水凝胶随探针壳体 1 拔出组织外,阻止了随消融探针壳体 1 拔出而脱落的肿瘤细胞种植于针道创面上。紧贴组织的水凝胶则继续留在组织体内,在降解的同时也可作为细胞生长的支架,促进肌体组织生长、促进伤口愈合。

[0020] 实施例 5

如图 4 所示,当冷热消融手术需经导管鞘引导进行时,可在冷热消融探针壳体 1 外加可被撕开的(Peel-Away 型)导管鞘 8。由于一开始覆盖于探针壳体的水凝胶涂层不直接与组织 5 接触,可以通过在导管鞘 8 内注射生理盐水 7 或其它类似人体组织体液成分溶液的方法使覆盖于探针壳体的水凝胶涂层 2 吸水膨胀。为进一步降低水凝胶冻结冰点,也可以在注入导管鞘溶液中加入抗冻蛋白等无毒低温保护剂。在冷热消融探针壳体 1 与导管鞘 8 进入体内,到达预定位置后,将可被撕开的导管鞘 8 撕开拿出组织 5。也可以不在可被撕开的导管鞘 8 注入溶液,待冷热消融探针壳体 1 与导管鞘 8 进入体内,到达预定位置后,将可被撕开的导管 8 鞘撕开拿出组织 5,由人体组织内水分的作用,导致可膨胀水凝胶涂层 2 吸水膨胀。

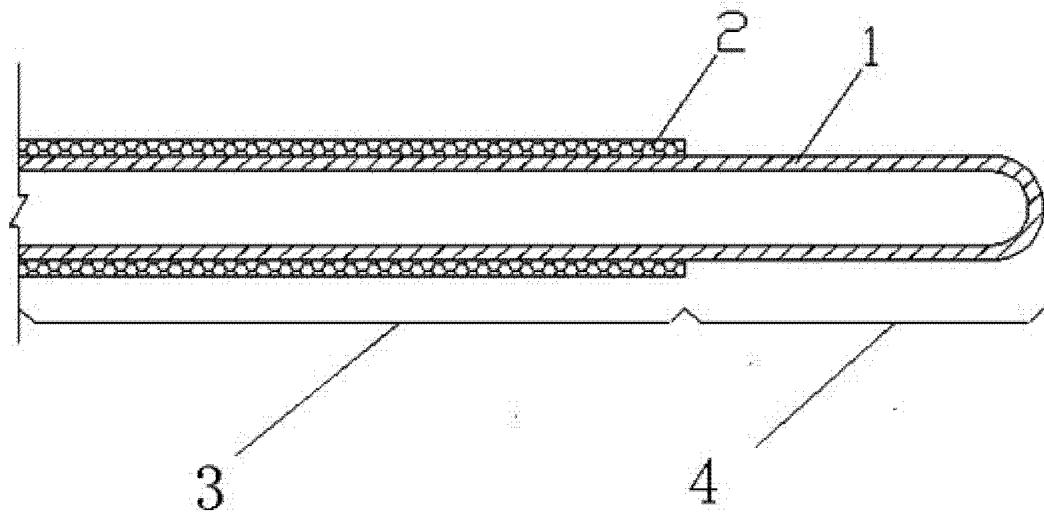


图 1

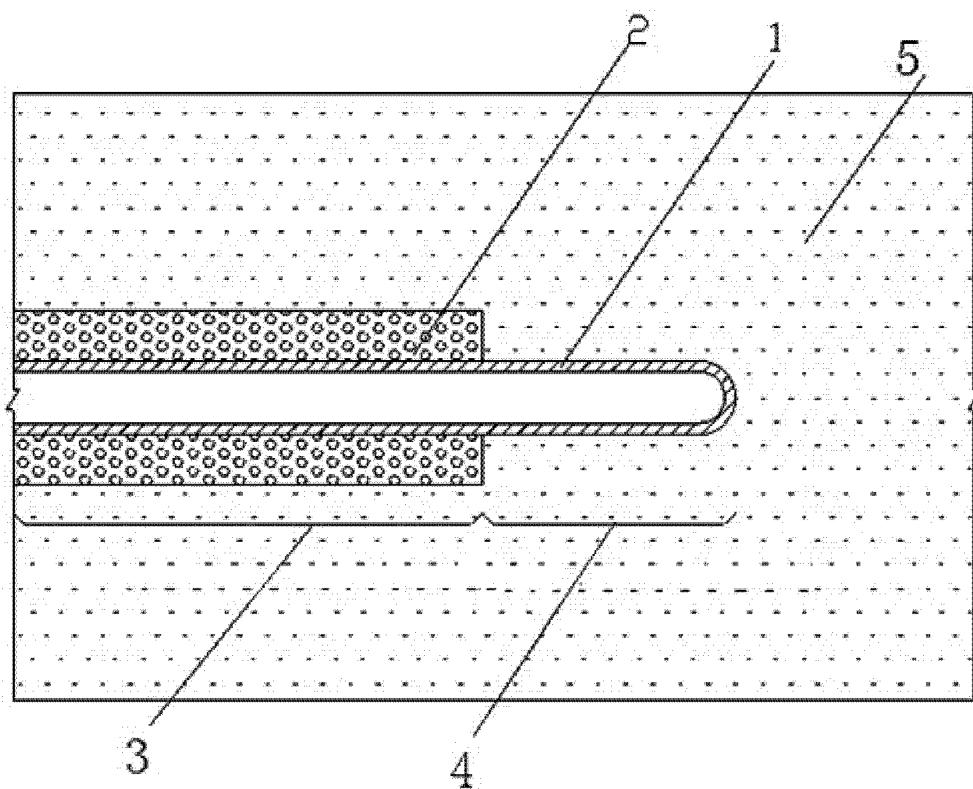


图 2

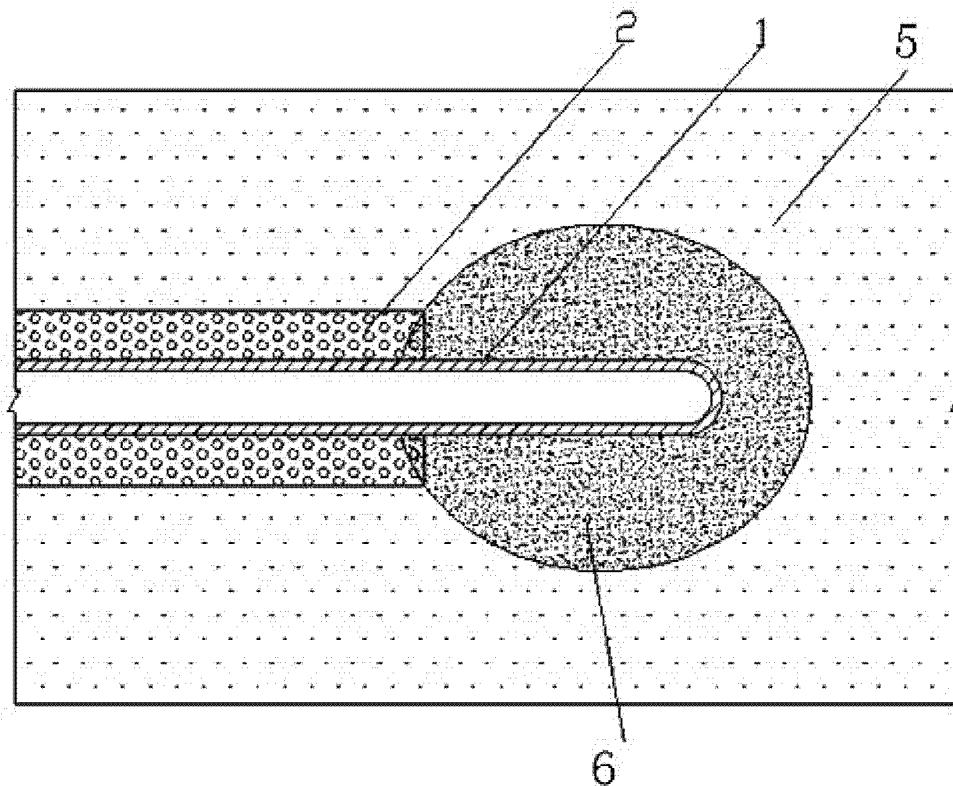


图 3

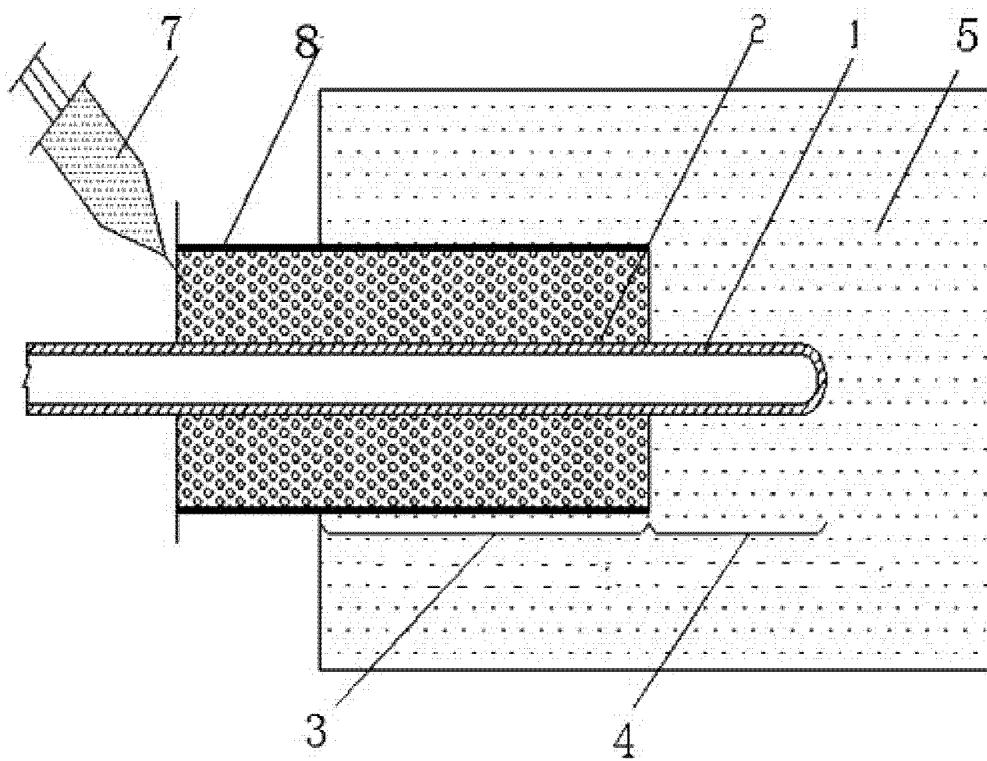


图 4