

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 01817206.7

[51] Int. Cl.

A61K 36/48 (2006.01)

A61K 35/74 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A23L 1/20 (2006.01)

A23K 1/00 (2006.01)

[45] 授权公告日 2009年10月14日

[11] 授权公告号 CN 100548320C

[22] 申请日 2001.9.28 [21] 申请号 01817206.7

[30] 优先权

[32] 2000.10.13 [33] JP [31] 313223/00

[86] 国际申请 PCT/JP2001/008486 2001.9.28

[87] 国际公布 WO2002/032441 日 2002.4.25

[85] 进入国家阶段日期 2003.4.11

[73] 专利权人 株式会社养乐多本社

地址 日本东京

[72] 发明人 松原智史 早川弘子 岛川康久

狩野光芳 曾根春惠 石川文保

[56] 参考文献

JP11346716A 1999.12.21

豆乳对骨密度增加的作用. 朱秀文译. 日本医学介绍, 第17卷第7期. 1996

审查员 王孟佳

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司

代理人 丁香兰

权利要求书1页 说明书10页 附图7页

[54] 发明名称

骨代谢改善剂

[57] 摘要

一种骨代谢改善剂,其特征是含有发酵豆浆作为活性成分,该发酵豆浆通过用一种乳酸菌或一种双歧杆菌使豆浆发酵而获得。所述骨代谢改善剂对于治疗和预防与骨代谢降低相关的疾病如骨质疏松症有效,同时满足对成本和平稳摄入的要求。

1. 一种骨代谢改善剂, 该改善剂含有发酵豆浆, 所述发酵豆浆通过用选自干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、 马里乳杆菌(*Lactobacillus mali*) 和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*) 的一种或多种微生物使豆浆发酵而获得, 其中所述菌为干酪乳杆菌 YIT9029 菌株、 马里乳杆菌 YIT0243 菌株或短双歧杆菌 YIT4065 菌株。

骨代谢改善剂

技术领域

本发明涉及一种骨代谢改善剂，尤其涉及一种含有发酵豆浆的骨代谢改善剂，其对治疗和预防与骨代谢减少相关的疾病如骨质疏松症有效。

技术背景

妇女非常容易患与骨代谢失衡相关的疾病，如骨质疏松症，尤其是在绝经期后，当雌性激素减少时更容易患上上述疾病。由于患骨质疏松症的人骨质密度低，所以他们非常容易骨折。特别是老年人，会因为骨折而卧床不起。避免这些问题已经成为迫切需要。

对骨质密度有下降趋势的人来说，由于通过改善骨代谢来提高骨质密度是令人满意的，已有一些以改善骨代谢为目的的技术报道。例如，豆浆有提高钙吸收的效果和豆浆中有提高钙吸收的物质已经在日本专利申请特开平 6-46797 和特开平 7-75525 等中有报道。然而，还没有达到一个满意的效果。

也有报道，异黄酮和一种含有异黄酮及锌或肽的组合物，可增加骨代谢（日本专利申请特开平 10-114653 和特开 2000-139411）。然而，获得这些成分需要一个复杂的过程。虽然异黄酮或这种组合物可以作为药物使用，但很难说异黄酮或这种组合物适合于长期持续施用以改善骨代谢。

目前，还没有提供一种能够改善骨代谢，并满足有效、经济且易于消化这些所有优点的方法。本发明的一个目的就是提供一种这样的方法。

发明内容

作为为达到上述目的而进行广泛实验的结果，本发明者已发现，如果已被认为有改善钙吸收效果的豆浆被发酵后，骨代谢改善的效果将快速增加。这一发现导致本发明的完成。

具体地说, 本发明提供一种骨代谢改善剂, 该改善剂含有发酵豆浆作为活性成分, 所述发酵豆浆通过用选自干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、马里乳杆菌(*Lactobacillus mali*)和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)的一种或多种微生物使豆浆发酵而获得。

本发明进一步提供一种用于改善人和动物骨代谢的方法, 该方法包括施用一种含有针对人和动物的骨代谢改善剂的吸收剂, 所述骨代谢改善剂含有对于人和动物来说作为活性成分的发酵豆浆, 所述发酵豆浆可通过用选自干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、马里乳杆菌(*Lactobacillus mali*)和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)的一种或多种微生物使豆浆发酵而获得。

附图简述

图 1 显示尿液中排泄的脱氧吡啶啉的测量结果。

图 2 显示胫骨骨质密度的测量结果。

图 3 显示股骨骨质密度的测量结果。

图 4 显示胫骨矿物质含量的测量结果。

图 5 显示股骨矿物质含量的测量结果。

图 6 显示胫骨骨质密度的测量结果。

图 7 显示股骨钙含量的测量结果。

发明详述及优选实施方式

本发明的骨代谢改善剂调节骨吸收, 因此, 可增加骨质密度和骨中矿物质含量。本发明的骨代谢改善剂中作为活性成分使用的发酵豆浆是通过在豆浆中转接入选自干酪乳杆菌(*Lactobacillus casei*)、马里乳杆菌(*Lactobacillus mali*)和短双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)的一种或多种微生物并使豆浆发酵来制备。只要大豆成分悬浮或溶解在液体中, 作为发酵豆浆原材料的豆浆可以通过任何方法获得。例如, 将完整的大豆或脱脂大豆浸泡在水或水合物中, 研磨成浆状, 然后过滤以除去不溶的成分, 这样可获得溶解或悬浮在水中的大豆蛋白质。

发酵豆浆用作本发明的骨代谢改善剂中的活性成分, 其制备可使用的乳酸菌(lactic acid bacterium)和双歧杆菌(bifidobacterium)的例子有: 乳酸杆菌属(*Lactobacillus bacteria*), 如嗜酸乳杆菌(*Lactobacillus acidophilus*)、加氏乳杆菌(*L. gasseri*)、马里乳杆菌(*L. mali*)、植物乳杆菌(*L.*

plantarum)、戊糖乳杆菌(*L. pentosus*)、布氏乳杆菌(*L. buchneri*)、干酪乳杆菌(*L. casei*)、约氏乳杆菌(*L. johnsonii*)、鸡乳杆菌(*L. gallinarum*)、食淀粉乳杆菌(*L. amylovorus*)、短乳杆菌(*L. brevis*)、鼠李糖乳酸菌(*L. rhamnosus*)、高加索酸奶乳杆菌(*L. kefir*)、类干酪乳杆菌(*L. paracasei*)、卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、保加利亚乳杆菌(*L. bulgaricus*)、发酵乳杆菌(*L. fermentum*)、路氏乳杆菌(*L. reuteri*)、消化乳杆菌(*L. alimentarius*)和麦芽香乳杆菌(*L. maltaromicus*)；链球菌属(*Streptococcus* bacteria)，如嗜热链球菌(*Streptococcus thermophilus*)；乳球菌属(*Lactococcus* bacteria)，如乳酸乳球菌(*Lactococcus lactis*)和乳脂乳球菌(*Lactococcus cremoris*)；明串珠菌属(*Leuconostoc* bacteria)，如乳脂明串珠菌(*Leuconostoc cremoris*)；双歧杆菌属(*Bifidobacterium* bacteria)，如双歧双歧杆菌(*Bifidobacterium bifidum*)、长双歧杆菌(*B. longum*)、假长双歧杆菌(*B. pseudolongum*)、球双歧杆菌(*B. globosum*)、青春双歧杆菌(*B. adolescentis*)、婴儿双歧杆菌(*B. infantis*)、短双歧杆菌(*B. breve*)、链状双歧杆菌(*B. catenulatum*)、假链状双歧杆菌(*B. pseudocatenulatum*)、乳酸双歧杆菌(*B. lactis*)、动物双歧杆菌(*B. animalis*)、角形双歧杆菌(*B. angulatum*)和高卢双歧杆菌(*B. gallicum*)等等，并无限制。

其中，优选单独或两个或多个组合使用干酪乳杆菌、马里乳杆菌、短双歧杆菌、植物乳杆菌、鼠李糖乳酸菌、类干酪乳杆菌、卷曲乳杆菌、乳酸乳球菌、青春双歧杆菌和假链状双歧杆菌，这是因为它们可增加骨代谢改善的效果和发酵豆浆好的口味。特别优选干酪乳杆菌、马里乳杆菌和短双歧杆菌。这些细菌中具体的例子有干酪乳杆菌 YIT9029 菌株 (FERM BP-1366)、YIT0078 菌株 (ATCC393) 和 YIT0123 菌株 (ATCC27216)，马里乳杆菌 YIT0243 菌株 (ATCC27304)，短双歧杆菌 YIT4065 菌株 (FERM BP-6223)、YIT4014 菌株 (ATCC15700) 和 YIT4063 菌株 (FERM BP-2823)，植物乳杆菌 YIT0103 菌株 (ATCC10241)，鼠李糖乳酸菌 YIT105 菌株 (ATCC7469)，类干酪乳杆菌 YIT0209 菌株 (ATCC25302)，卷曲乳杆菌 YIT0212 菌株 (ATCC33820)，乳酸乳球菌 YIT2027 菌株 (FERM P-16074)，青春双歧杆菌 YIT4011 菌株 (ATCC15703)，假链状双歧杆菌 YIT4072 菌株 (ATCC27919) 等等。

另外，其他微生物可以与上述的乳酸菌和双歧杆菌组合，用来生产本发明的发酵豆浆。例如，芽孢杆菌属(*Bacillus bacteria*)，如枯草芽孢杆菌(*B. subtilis*)；醋酸杆菌属(*Acetobacter bacteria*)，如醋化醋杆菌(*Acetobacter aceti*)和胶醋杆菌(*Acetobacter xylinum*)；酵母属(*Saccharomyces*)、有孢圆酵母属(*Torulaspora*)和假丝酵母属(*Candida*)的酵母菌，如酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*)、单室孢子酵母(*Saccharomyces unisporus*)、马克思克鲁维酵母(*Kluyveromyces marxianus*)、德氏有孢圆酵母(*Torulaspora delbrueckii*)和乳酒假丝酵母(*Candida kefir*)。

在本发明中使用的发酵豆浆可用传统方法生产。例如，用巴斯德杀菌法处理豆浆之后，将上述乳酸菌和双歧杆菌接种其中，培养，然后搅匀，可获得发酵豆浆。使豆浆发酵的培养条件可适当选择。例如，如果所用细菌是厌氧性的，培养基中的氧气可以用一种惰性气体替代，如二氧化碳气体或氮气，或者在培养细菌之前用一种氧反应剂除去培养基中的氧气以提供厌氧条件。如果所用细菌是好氧性的，可以选择有氧条件培养细菌。

其他条件应根据所使用的微生物的类型适当设置。例如，当使用乳酸菌或双歧杆菌时，可在25°C-37°C培养15-48小时，为了确保发酵豆浆改善骨代谢的效果，优选使用固体浓度1-20%的豆浆。

各种不同的糖类、营养素和成分，可按0.01-99重量%的比例加到用作原材料的豆浆中。举例来说，碳水化合物，如葡萄糖、蔗糖、果糖-葡萄糖糖浆和葡萄糖-果糖糖浆；营养素，如肉膏、酵母提取物、肽和矿物质；植物成分，如谷粒、谷粒幼芽、蔬菜、水果、坚果和草药；动物成分以及微生物培养成分。

制备本发明的骨代谢改善剂需提供如上获得的适当形式和适当状态的发酵豆浆，适当形式如药物或食物，适当状态如液体、膏剂或固体。发酵豆浆可按原状使用，或浓缩到一定程度，或冻干以形成固体粉末。为使本发明的骨代谢改善剂达到预想的效果，每人每天按10-1000克的剂量摄入含6%大豆固体成分的发酵豆浆，优选每人每天摄入100-300克。

当使用本发明的骨代谢改善剂作为一种改善人和动物骨代谢的方法

时，上述剂量被施用于人和动物。

当以食物形式使用骨代谢改善剂时，可加入和混合各种添加剂，例如改善口味，和提供一种需要的形态。另外，也可以加入香料。

加入到本发明的骨代谢改善剂并与之混合的添加剂包含各种碳水化合物、乳化剂、增稠剂、甜味剂、增酸剂、果汁等等。这些添加剂中具体的例子有糖类，如葡萄糖、蔗糖、果糖、塔格糖、海藻糖、trehalulose、乳果糖、寡聚木糖、寡聚异麦芽糖、乳糖、寡聚半乳糖、寡聚果糖、棉子糖、水苏糖、葡萄糖胺、菊糖、蜂蜜、枫糖浆和日式糙米糖浆(amazake)；糖醇，如山梨醇、木糖醇、赤藓醇、乳糖醇和异麦芽糖醇；高甜度甜味剂，如三氯蔗糖(sucralose)和阿斯巴甜糖；天然甜味剂，如甘草、甜菊糖和甘草酸糖苷；乳化剂，如蔗糖脂肪酸酯、甘油糖脂肪酸酯和卵磷脂；增稠剂（稳定剂），如琼脂、明胶、卡拉胶、瓜耳胶、黄原胶、果胶和刺槐豆胶。另外，矿物质，如钙、镁、锌、铁和白云石；酸类，如柠檬酸、苹果酸、抗坏血酸、乳酸、醋酸和氨基酸；填充材料，如胶原蛋白、硫酸软骨素、羟脯氨酸、黄酮、黄酮醇、异黄酮、花色素、儿茶酸和原花青素；维生素，如维生素 A、维生素 B 类、维生素 C、维生素 E、维生素 D 类、维生素 K 类、 β -胡萝卜素、视黄酸和叶酸；植物草药提取物，如黑升麻、大豆、胡桃仁、石榴子、金丝桃、西番莲、缬草、米葛、迷迭香、薄荷、蜜蜂花和金盏花；谷粒及谷粒幼芽，如水稻、小麦、大麦、黑麦、燕麦和玉米；蔬菜，如马铃薯、甘薯、紫甘薯、山药、南瓜、茄子、番茄、苦瓜、青椒、芝麻籽、卷心菜、花茎甘蓝、花椰菜、莴苣、红豆、蚕豆、大豆、毛豆、青豌豆、生姜、牛蒡、芹菜、萝卜、日本山葵、鳄梨、胡萝卜、菠菜、洋葱、大蒜、百合、葱、紫苏、韭菜、欧防风、蕨菜、竹笋、香菇和蘑菇；水果，如柠檬、苹果、葡萄、草莓、桔子、柿子、番石榴、香蕉、蓝莓、凤梨番石榴(pineapple guava)、树番茄、山楂果(acerola)、酸橙、柚子、甜瓜、桃、芒果、香橙(yuzu orange)、番木瓜、凤梨、梨、李子、葡萄柚、木瓜、杏、西瓜、石榴、猕猴桃和橘子；坚果，如花生、杏仁、椰子、腰果、澳洲坚果、可可豆、栗子、白果和核桃；乳制品，如牛奶、脱脂牛奶、乳清、奶油、发酵牛奶和酸奶

酪。可以添加这些物质以获得可口的味道。

另外，作为一种香料而被添加到本发明的骨代谢改善剂的可以有酸奶酪、浆果、桔子、木瓜、紫苏、柑橘、苹果、薄荷、葡萄、梨、乳蛋糕乳脂、桃、甜瓜、香蕉、热带植物、香草、茶、咖啡等等。这些香料可单独使用，也可两种或多种组合使用。

保存采用本方法获得的本发明的骨代谢改善剂的容器，可以用具有低或高氧气渗透率的密闭容器。另外，这些密闭容器里的气体可以用惰性气体替代。

实施例

采用实施例进一步详细描述本发明，这些实施例不应解释为限定本发明。

实施例 1

豆浆饲料和发酵豆浆饲料的生产 (1):

(1) 豆浆粉末和发酵豆浆粉末的生产

将 20 升基本豆浆 (由 Shikoku Kakoki 有限公司生产, 含有 0.8% 葡萄糖-果糖糖浆) 置于平板灭菌器中, 135°C 灭菌 3.5 秒。取此无菌豆浆 10 升 4°C 保存。在剩余 10 升中转接入含 0.01% 干酪乳杆菌 YIT 9029 菌株和 1% 马里乳杆菌 YIT 0243 菌株的细菌溶液, 然后 30°C 培养 24 小时, 得到发酵豆浆。将保存的豆浆和发酵的豆浆分别冻干、研磨, 得到豆浆和发酵豆浆的粉末。

(2) 饲料制备

下列实验使用的饲料依表 1 中的组分制备。使用 AIN-93G 组合物作为对照饲料, 该组合物被部分改变, 成为钙含量为 0.1% 的低钙饲料。分别混合入 4% 的豆浆粉末和发酵豆浆粉末以形成豆浆饲料和发酵豆浆饲料。对豆浆和发酵豆浆粉末的矿物质含量进行分析, 制成三类具有相同钙磷镁含量的饲料。

表 1

	对照饲料	豆浆饲料	发酵豆浆饲料
豆浆粉末	—	4.00	—
发酵豆浆粉末	—	—	4.00
酪蛋白	20.00	18.36	18.36
豆油	7.00	5.84	5.80
纤维素粉末	5.00	5.00	5.00
玉米淀粉	39.75	39.75	39.75
糊精化的玉米淀粉	13.20	13.20	13.20
蔗糖	9.05	7.93	7.97
酒石酸胆碱	0.25	0.25	0.25
L-半胱氨酸	0.30	0.30	0.30
维生素混合物	1.00	1.00	1.00
不含钙磷镁的矿物质混合物	3.50	3.50	3.50
碳酸钙 (CaCO ₃)	0.23	0.21	0.21
磷酸二氢钾(KH ₂ PO ₄)	0.64	0.60	0.60
氧化镁(MgO)	0.08	0.06	0.06

数值代表重量%

实施例 2

骨代谢改善能力试验 (1):

购得 36 只八周龄的 SD-型大鼠 (雌性), 对 27 只大鼠实施卵巢切除术除去双侧卵巢, 其余 9 只实施安慰剂手术。在两周的恢复阶段使用对照饲料喂养, 之后将去卵巢大鼠分为三组 (n=9): 去卵巢-对照饲料组 (以下称为对照组); 去卵巢-豆浆饲料组 (以下称为豆浆组); 去卵巢-发酵豆浆饲料组 (以下称为发酵豆浆组)。实施安慰剂手术的大鼠命名为安慰剂手术组。

8 周中, 安慰剂手术组和对照饲料组用对照饲料喂养, 豆浆组用豆浆饲料喂养, 发酵豆浆组用发酵豆浆饲料喂养。动物用对饲法饲养, 所以每组饲料摄入量基本相同, 并允许其随意摄取离子交换水。在第 8 周, 用代谢笼收集 24 小时尿液。测量体积之后, 尿液存于 -20℃ 待用。为观察角质化细胞的存在, 在解剖前一周连续 6 天提取阴道黏膜上皮细胞, 由此确证安慰剂手术组具有性兴奋, 其他组不具有性兴奋。

在戊巴比妥麻醉下, 腹主动脉放血处死大鼠, 解剖后取出子宫, 股骨和胫骨。胫骨和股骨置于 100℃, 24 小时干燥后, 通过测量骨的质量

和体积计算其骨质密度。然后，胫骨和股骨置于 550℃，24 小时灰化，称质量。此质量与体积的比值表示骨中的矿物质含量。作为统计学过程，在方差分析后用 Tukey 法进行多重比较（如图所示，带有不同字母的各组间有明显差异（ $P < 0.05$ ））。

（结果）

图 1 显示尿液中排泄的脱氧吡啶啉的测量结果，它反映骨吸收的程度。图 2 和图 3 分别显示胫骨和股骨骨质密度的测量结果。图 4 图 5 分别显示骨中矿物质含量的测量结果。使用临床检查试剂盒（Pyrilinks-D，由 Mettler-Toledo International 公司生产）测量脱氧吡啶啉含量，在此之前用肌酸酐 B 检测仪（由 Wako Pure 化学工业有限公司生产）测量并标明每单位数量肌酸酐的浓度。脱氧吡啶啉是用于交联胶原蛋白的物质，主要存在于骨中。这种物质被认为是极好的骨吸收指示剂，因为它可响应骨吸收而被释放出来，不被代谢而被排泄到尿中，不被消化道吸收，而且不受饮食影响。据报道，脱氧吡啶啉和骨减少率有明显的负相关性（Fledelius C. 等，*Calcif. Tissue Int.* 54, 381-384, 1994）。

从这些结果可明显看到，发酵豆浆组与对照组和豆浆组相比，尿液中具有明显的低浓度的骨代谢指示剂脱氧吡啶啉，这一浓度与安慰剂手术组的浓度接近。同样，发酵豆浆组的骨质密度和骨中矿物质含量的减少量比对照组和豆浆组的要少，胫骨骨质密度和股骨矿物质含量明显高于对照组。另一方面，虽然由于卵巢被切除，子宫质量降低到 11%，但在对照组、豆浆组和发酵豆浆组之间子宫质量没有明显差异。

实施例 3

发酵豆浆饲料的制备（2）：

（1） 豆浆粉末和发酵豆浆粉末的制备

170 升基本豆浆（由 Shikoku Kakoki 有限公司生产），100℃蒸气灭菌 90 分钟。取此无菌豆浆 80 升 4℃保存。在剩余 90 升中转接入含 1% 短双歧杆菌 YIT 4065 菌株的细菌溶液，然后 34℃培养 15 小时，得到发酵豆浆。保存的豆浆和发酵的豆浆冻干、研磨，得到豆浆和发酵豆浆的粉末。

(2) 饲料制备

使用 AIN-76 组合物作为对照饲料，该组合物已被部分改变，成为蛋白含量为 25%和脂肪含量为 17%的预备饲料。制备豆浆饲料和发酵豆浆饲料，其分别含有 30%的豆浆粉末和 30%的发酵豆浆粉末，（这两种粉末均含有 48%的粗蛋白和 24.3%的粗脂肪），并添加了酪蛋白、玉米油、碳酸钙、磷酸二氢钾、氧化镁和蔗糖，使粗蛋白、粗脂肪、钙、磷和镁的含量与对照饲料中的相同。

实施例 4

骨代谢改善能力试验 (2):

24 只 8 周龄的经产 Wistar 大鼠(雌性)，切除其卵巢并确证没有性兴奋，被分为三组 (n=8): 对照组、豆浆组和发酵豆浆组。同样，对八只确证有性兴奋的同类大鼠实施安慰剂手术，形成安慰剂手术组。

安慰剂手术组和对照组用对照饲料喂养，豆浆组用豆浆饲料喂养，发酵豆浆组用发酵豆浆饲料喂养，共喂养 12 周。允许大鼠随意摄取离子交换水。停止喂养四小时后，在戊巴比妥麻醉下，腹主动脉放血处死大鼠，然后解剖。取出子宫、股骨和胫骨。胫骨骨质密度测量方法与实施例 2 中一致。为测量股骨的钙含量，股骨被冻干后在 550℃灰化五小时。向灰分加入硝酸和高氯酸获得湿灰，用连续式等离子光谱仪 ICP-S2000（由 Shimadzu 公司生产）分析。

(结果)

图 6 显示胫骨骨质密度的测量结果，图 7 显示股骨钙含量的测量结果。发酵豆浆组每单位股骨干重中的钙含量和每单位体积股骨中的钙含量明显高于对照组。豆浆组的钙含量与对照组相同。同样，发酵豆浆组每单位体积胫骨中的骨质密度和钙含量明显高于对照组。豆浆组显示与对照组同样的量。另外，切除卵巢的三个组的子宫质量没有差异，初始体重、终体重和饲料摄入量没有明显差异。

从上述结果可明显看到，与未发酵豆浆相比，发酵豆浆对于避免因卵巢切除而引起的骨质密度的下降有效。这表明未发酵豆浆不能改善骨代谢，而用短双歧杆菌 YIT4065 菌株制成的发酵豆浆可有效地改善骨代

谢。

工业适用范围

上述试验显示，发酵豆浆作为一种骨代谢改善剂，对处于绝经期后，合成和分泌雌性激素能力下降的妇女是有益的。发酵豆浆作为一种食物，也有利于避免因雌性激素失调而引起发生在绝经期前的骨代谢损害。另外，从上述试验明显看到发酵豆浆与豆浆相比，对骨代谢有更突出的效果。

因此，本发明的骨代谢改善剂对于治疗和预防与骨代谢减少相关的疾病如骨质疏松症，是十分有效的。

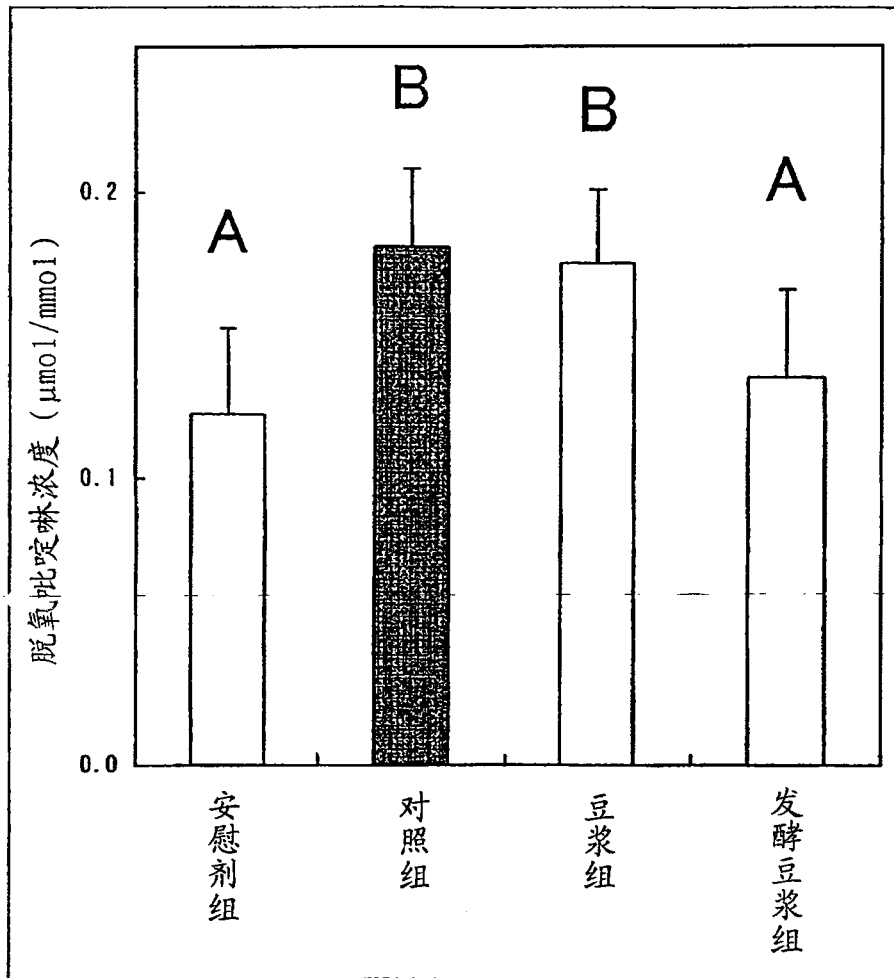


图 1

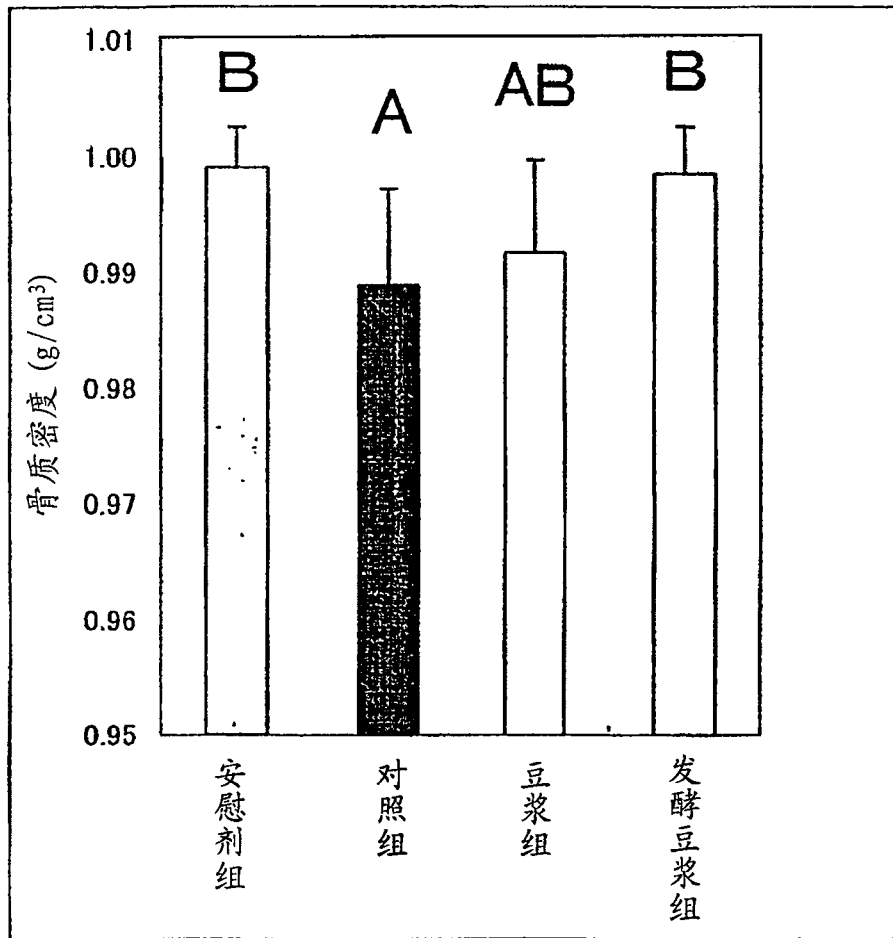


图 2

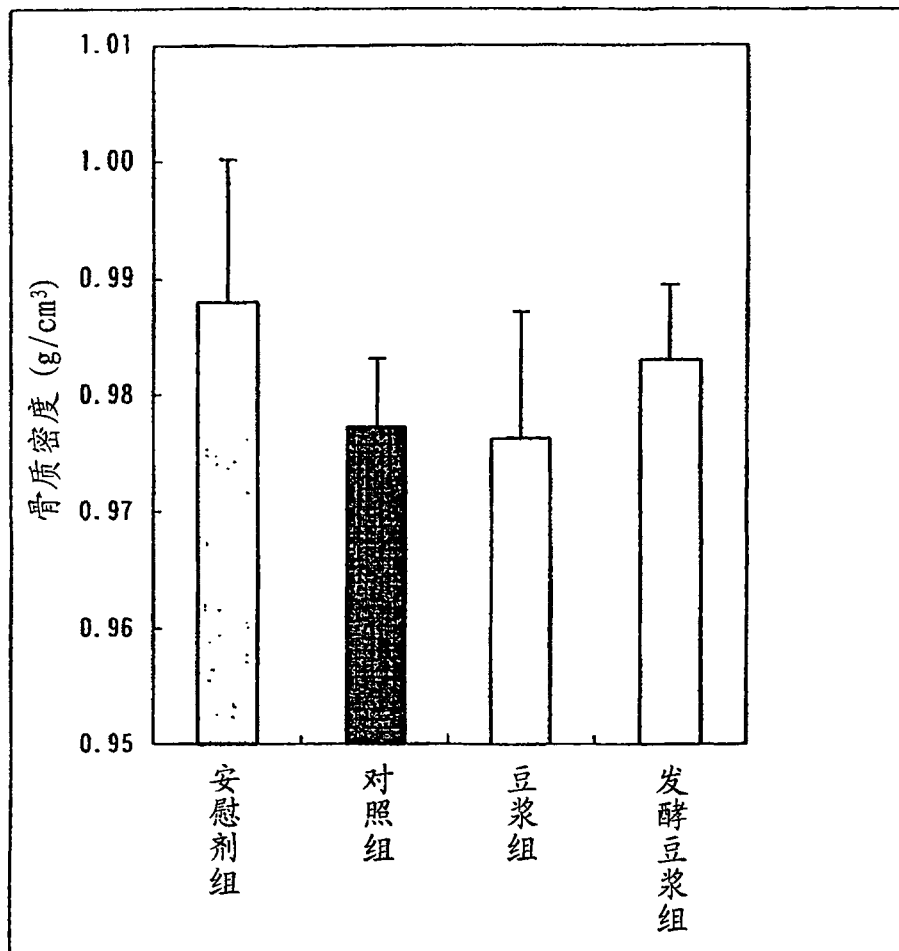


图 3

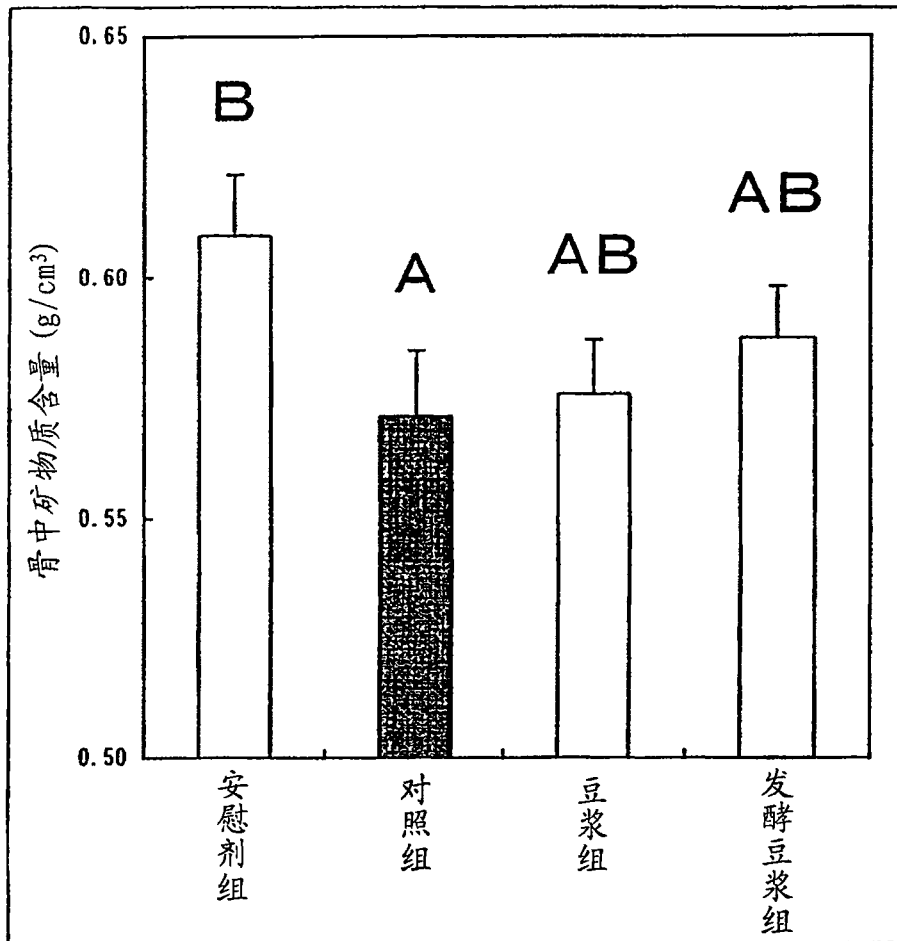


图 4

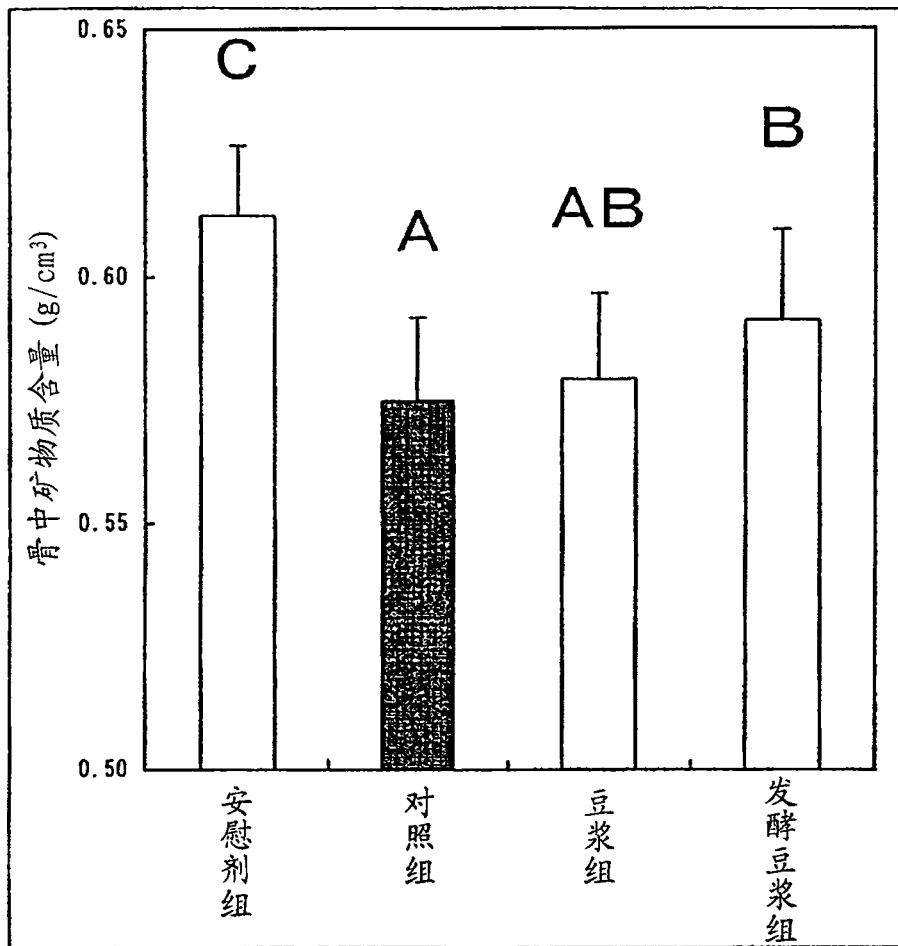


图 5

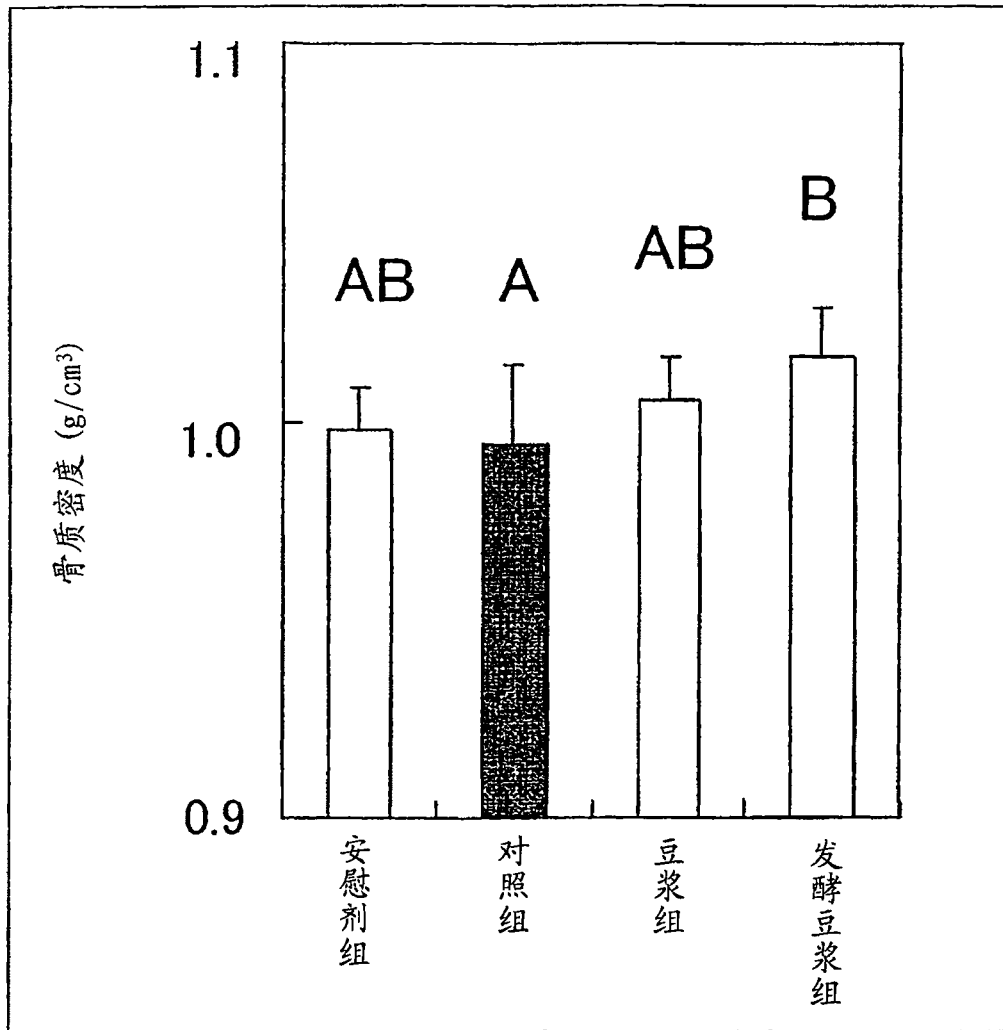


图 6

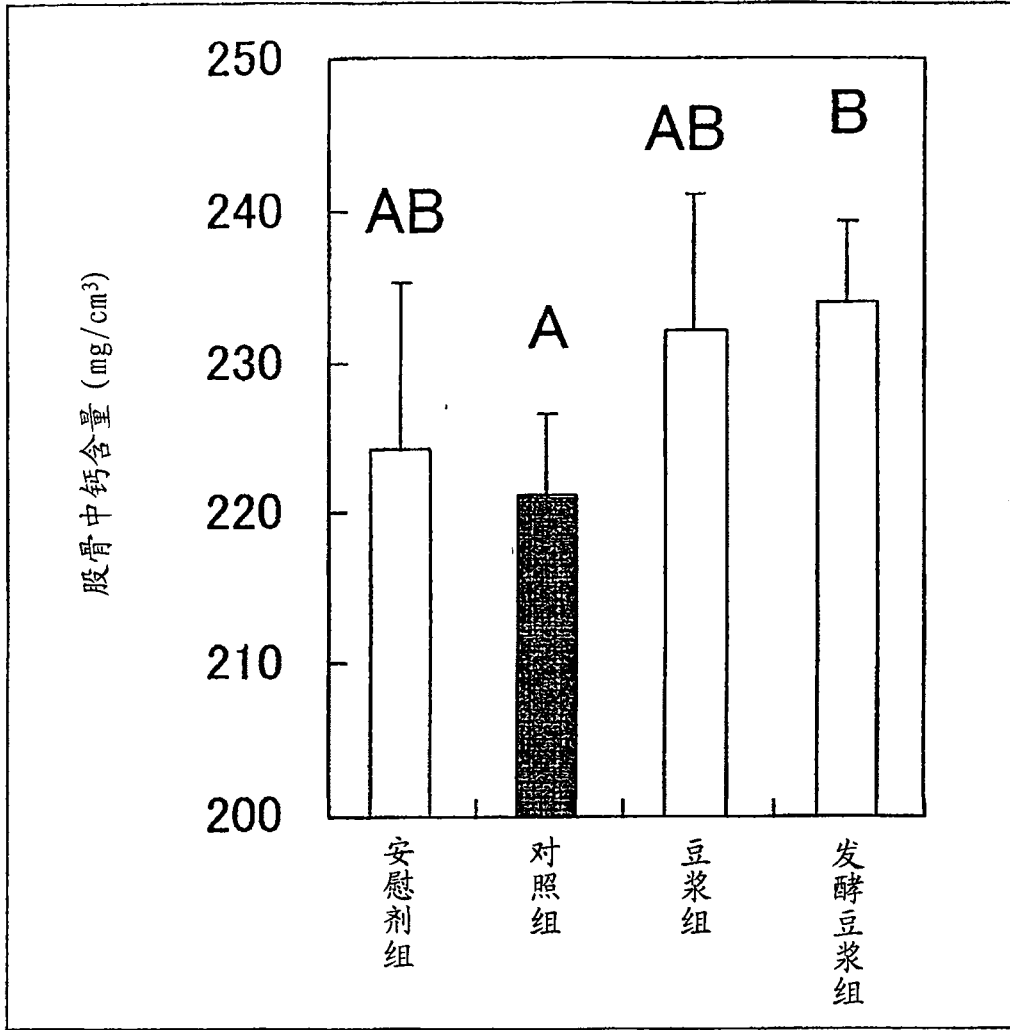


图 7