

# 分子印迹技术在中药化学成分富集分离中的应用研究进展<sup>△</sup>

廖辉\*,金晨,何玉琴,黄斌,张凌<sup>#</sup>(江西中医药大学药学院,南昌 330004)

中图分类号 R284.2;R917;R931.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0543-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.31

**摘要** 目的:介绍分子印迹技术(MIT)在中药化学成分富集分离中的应用研究进展,为天然药物化学成分靶向性富集分离提供借鉴。方法:以“分子印迹技术”“中药”“黄酮类化合物”“分离纯化”“Molecularly imprinting”“Chinese medicine”“Flavones”等为关键词,组合查询2001年1月—2016年2月在PubMed、SpecialSci、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献,对分子印迹聚合物(MIPs)的制备原理和分类、制备方法及其在中药中的应用进行总结和归纳。结果与结论:共检索到相关文献1400余篇,其中有效文献40篇。MIPs由交联剂、引发剂将特异性结合的模板分子与功能单体聚合,得到空白聚合物,其在空间和功能上与模板分子互补,能从复杂的成分中选择性地分离出目标分子。MIPs的制备主要包括共价聚合、半共价聚合和非共价聚合等;聚合物制备方法主要有本体聚合、表面印迹聚合、沉淀聚合、悬浮聚合等。MIPs可对目标化合物(目标分子)进行特异性识别,从而达到富集和分离目标化合物的目的。MIT应用在化合物分离、样品前处理、液相色谱等较为广泛,具有目标性强、性质稳定、溶剂消耗小等优点。利用MIT靶向性分离、纯化天然药物中化学成分将是研究的新方向。

**关键词** 分子印迹技术;制备;中药;黄酮类化合物;分离纯化

分子印迹技术(MIT)是指制备对某一目标化合物具有预定选择性的聚合物的技术,具有分离效率高、化学物理性质稳定、制备简单等优点,在天然药物化学成分富集、分离、纯化等方面有着很好的应用前景<sup>[1]</sup>。黄酮类化合物在中药中分布广泛,生理活性多样,是很多中药的重要有效成分之一。由于黄酮类化学成分结构相似,对单一成分分离有着一定的局限性<sup>[2]</sup>。笔者以“分子

印迹技术”“黄酮类化合物”“分离纯化”“Molecularly imprinting”“Flavones”等为关键词,组合查询2000年1月—2016年2月在PubMed、SpecialSci、SpringerLink、中国知网、万方、维普等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献1400余篇,其中有效文献40篇。现对分子印迹聚合物(MIPs)的制备原理和分类、制备方法及其在中药化学成分中的应用进行总结和归纳,并介绍MIT在

抽样单位性质等对药品质量无显著影响,本品合格率高,总体结果满意。本品种质量标准项目设置较为合理,检测方法较可靠,可控制药品质量,但对释放度的检查方法应更加严格,以提高产品质量的均一性。另外,企业需深入研究原料药辅料及胶囊壳的质量和工艺流程,以提高产品质量的均一性和稳定性。

## 参考文献

- [1] 秦丙昌,陈静,廖新成,等.双氯芬酸钠合成工艺研究[J].应用化工,2008,37(3):275-278.
- [2] 金奕,程宗琦.双氯芬酸钠片剂与胶囊剂的体外溶出度分析[J].苏州大学学报(医学版),2006,26(6):1101-1102.
- [3] 李宁,肖学成,饶泽萍,等.双氯芬酸钠缓释胶囊的制备及其释药特性研究[J].华西药理学杂志,2002,17(2):118-119.
- [4] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊 YBH-01852010[S]. 2010-05-07.

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81460595);江西中医药大学校级研究生创新专项资金项目(No.JZYC16S35)

\* 硕士研究生。研究方向:中药质量标准控制与化学成分。电话:0791-87118731。E-mail:liaohehu@qq.com

<sup>#</sup> 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:中药质量标准控制与化学成分。电话:0791-87118731。E-mail:dw64810@163.com

- [5] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊 WS1-(X-002)-2002Z-2011[S]. 2011-10-08.
- [6] 国家食品药品监督管理局.双氯芬酸钠缓释胶囊(I) WS1-(X-080)-2006Z-2011[S]. 2011-10-08.
- [7] 国家食品药品监督管理局药品审评中心.双氯芬酸钠[EB/OL].[2016-04-01].http://www.cde.org.cn/recommend.do?method=view&id=480.
- [8] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S]. 2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1204-1206.
- [9] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:522-523.
- [10] 杨晓菊,谢沐风.不同厂家格列美脲片溶出度的比较[J].中国医药工业杂志,2008,39(10):758-761.
- [11] 国家食品药品监督管理局.药品评价抽检质量分析指导原则[S]. 2009.
- [12] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308-311.
- [13] 陈艳君,胡容峰,朱双双,等. $f_2$ 法与AV值法评价国内不同厂家格列齐特缓释片与原研制剂的体外释放曲线的相似性[J].中国药房,2016,27(9):1230-1233.

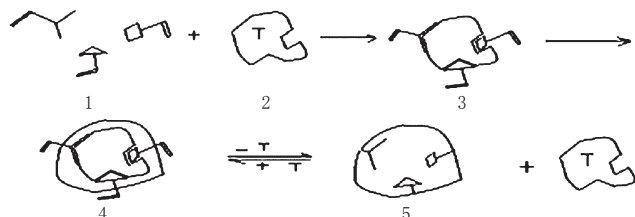
(收稿日期:2016-04-11 修回日期:2016-06-27)

(编辑:刘萍)

中药黄酮类成分富集分离中的研究进展,以期为天然药物化学成分靶向性富集分离提供借鉴。

## 1 MIPs 的制备原理和分类

MIPs 由交联剂、引发剂将特异性结合的模板分子与功能单体聚合,得到空白聚合物,其在空间和功能上与模板分子互补,能从复杂的成分中选择性地分离出目标分子。分子印迹原理见图 1。



1.功能单体;2.模板分子;3.模板聚合物单体;4.聚合物母体;5.模板聚合物

图1 分子印迹原理

根据模板分子与功能单体之间不同的作用方式,将 MIPs 制备原理分为共价聚合、非共价聚合和半共价聚合<sup>[3]</sup>。

### 1.1 共价聚合

模板分子与功能单体以共价键结合,加入交联剂和引发剂得到聚合物。这类聚合物的特异性强弱取决于交联剂的用量,但由于可逆性共价反应的局限性,使得模板分子选择非常有限,故共价聚合发展较缓慢。

### 1.2 非共价聚合<sup>[4]</sup>

目前多数采用非共价聚合制备 MIPs。模板分子与功能单体之间由氢键、离子键、偶极化、静电作用等结合,加入交联剂得到聚合物。大部分化合物都能通过非共价键作用与功能单体结合。因此,非共价聚合具有更广阔的应用前景。

### 1.3 半共价聚合<sup>[5]</sup>

半共价聚合是先将模板分子和功能单体通过共价键形成聚合物,处理得到空白聚合物后通过非共价键特异性识别目标分子。这类聚合物具有专一性强、能快速达到解-吸附平衡,结合了共价聚合和非共价聚合的双重优势。共价聚合和非共价聚合的异同点详见表 1。

表1 共价聚合和非共价聚合的异同点

制备方法	溶剂	结合方式	模板选择	功能单体	模板去除	特异性结合速度	模板分子选择性能
共价聚合	极性溶剂如水、醇	酯、缩醛、金属螯合作用	局限性大,共价键能适当,易去除	种类有限,选择性差	共价键较牢,洗脱困难	识别过程较慢	结合位点的空间和性质与模板分子特异性识别强
非共价聚合	在非极性或非极性溶剂中进行	氢键、范德瓦耳斯力、离子键	几乎没有限制,适当,易去除	选择较广泛	一般溶剂即可洗脱	平衡较快,识别速度快	识别位点不均匀,特异性结合不强

## 2 MIPs 的制备方法

聚合物制备方法主要有本体聚合、表面印迹聚合、沉淀聚合、悬浮聚合等。

### 2.1 本体聚合法

将模板分子、功能单体、交联剂和引发剂按一定比例溶解在适当溶剂中形成聚合物,经粉碎得到适当的微粒,洗脱模板分子即得。朱林敏等<sup>[6]</sup>采用本体聚合法,合成了丹酚酸 A MIPs,并进行了合成条件的最优化试验;经与空白印迹物比较吸附特性时发现,该 MIPs 特异性识别强、吸附率高,且形成两类不同的结合位点。

### 2.2 表面印迹聚合法

将模板分子、功能单体形成的复合物聚合到表面活化过的硅胶、聚三羟甲基丙烷三丙烯酸酯微粒、玻璃等介质上。如周进康等<sup>[7]</sup>将乙烯基三乙氧基硅烷聚合到硅胶表面得聚合载体,使其在引发剂作用下以 4-乙烯基吡啶为功能单体发生聚合反应,制备丹参素 MIPs,该 MIPs 对丹参素具有吸附容量大、吸附时间短和特异性强等优点。

### 2.3 沉淀聚合法

沉淀聚合是一种非均相溶液聚合,是指生成的聚合物不溶于其单体,或者单体和引发剂能溶于反应介质,而生成的聚合物不能溶于反应介质,聚合物生成后就从反应体系中沉淀出来。MIPs 分散在溶剂中,当 MIPs 在溶剂中达到平衡时产生相分离,最终得到均匀的聚合物。一般要求溶剂的黏度低、流动性好,才能使低聚物均匀分散。谢珍茗等<sup>[8]</sup>采用本体聚合法和沉淀聚合法分别制备了冬凌草甲素印迹模板,结果表明在氯仿中,采用沉淀聚合法制备的 MIPs 印迹效率高,且能很好地识别冬凌草甲素。

### 2.4 悬浮聚合法

将模板分子、功能单体以及交联剂均匀分布在溶液中,加入乳化剂和引发剂后,聚合形成均匀的球状物。丁俊红等<sup>[9]</sup>以香草醛、甲基丙烯酸、二甲基丙烯酸乙二醇酯等材料在紫外光作用下聚合制备香草醛 MIPs,该 MIPs 具有粒径均匀、稳定好、特异性强等特点。

## 3 MIT 在中药化学成分中的应用

中药大多以药材整体部位入药,以致有效、无效和有毒成分同时被摄入机体。为提高中药药效,其提取分离手段的选择最为关键。将 MIT 应用在中药化学成分研究是目前的一个新领域,文献报道较多,方法也成熟多样,根据不同研究目的和应用方法分为以下几类。

### 3.1 MIT 在中药提取分离中的应用

许多天然药物成分都有较明显的生物活性,但由于活性成分结构复杂、类型多样、含量低和不稳定等特点,导致中药活性成分的分离和纯化困难。黄酮类化学成分在中药材中分布比较广泛,且多具有生物活性。用于中药中黄酮类化学成分分离的常规方法有大孔树脂法、硅胶色谱法、聚酰胺色谱法、凝胶色谱法、高效逆流色谱法、制备色谱法等,这些方法具有溶剂消耗量大、效率低、容易使成分损失等缺点<sup>[10]</sup>。MIT 利用特异性结合这

一特点,使分离过程选择性高、操作简单、溶剂消耗量少,而且聚合物性质稳定、不易变形、使用寿命长,分离效率远高于常规方法<sup>[11]</sup>。MIT在中药化学成分分离纯化中的应用情况详见表2<sup>[12-26]</sup>。

表2 MIT在中药化学成分分离纯化中的应用

编号	应用	优点	参考文献
1	手性化合物的分离	常规手段难以分离而MIT分离效果好	[12-14]
2	活性成分的纯化和测定	前处理简单,方法可靠	[15-18]
3	生物样品的体内分析	样品处理简单	[19-20]
4	微量有效成分的富集	富集微量组分提高检测精度和准确性,解决微量成分越来越少的难题	[21-23]
5	大批量一步分离纯化目标成分	回收率高,操作简单;避免柱色谱的低效率和低收率	[24-25]
6	以特定药效的化合物为模板选择性分离具有相同药效的活性成分	发现先导化合物的有效手段,为传统的中药分离提供补充	[25-26]

## 3.2 MIT在中药中的应用

### 3.2.1 MIT在中药化合物分离中的应用

利用MIT分离中药成分,其最大特点是特异性强、选择性高、稳定性好。Xie J等<sup>[27]</sup>研究了从银杏叶提取物中利用本体聚合法制备槲皮素MIPs,其特异性结合值达12 μg/g,还分离得到山柰酚等结构类似的成分。赵景婵等<sup>[28]</sup>利用热聚合法制备染料木素印迹模板,发现其特异性识别能力强。Trotta F等<sup>[29]</sup>采用相转换法制备柚皮苷MIPs,其特异性吸附量达0.13 μmol/g,远高于常规分离方法。李礼等<sup>[30]</sup>通过丙烯酰胺制备的非瑟酮印迹物,研究聚合物在不同浓度的醇溶液中对目标分子的吸附率,并通过优化洗脱条件最终使非瑟酮与其他杂质得到较好的分离。潘胜胜等<sup>[31]</sup>以木犀草素为模板合成的MIPs,用柱层析法分离花生壳中的木犀草素,结果其对木犀草素的特异性识别很强并且吸附量明显高于常规分离方法。

### 3.2.2 MIT在中药样品前处理中的应用

MIPs可作为固相萃取的填料,对样品进行分离和富集。由于MIPs具有特异性结合的特点,适合于复杂样品中微量物质的分离和富集。近年来,MIT在固相萃取中的应用越来越广泛,萃取过程远远优于传统的固相萃取。Xie J等<sup>[32]</sup>以槲皮素为模板合成的MIPs,用于分离纯化服用银杏叶水提物的大鼠血浆中的槲皮素和鼠李糖,结果萃取液中目标物纯度足以实现直接定量测定。

### 3.2.3 MIT在中药高效液相色谱分析中的应用

在高效液相使用过程中,对分离效果起决定性作用的主要是流动相的种类和比例、色谱柱的性能,而色谱柱的性能主要取决于其中填料的种类。作为新型的吸附填料,与传统的C<sub>18</sub>比较,MIPs对模板分子有较好的识别能力,对目标分子有较大的容量,将MIPs应用于色谱柱时,是从复杂的样品中富集纯化目标成分的一种理想填料。程绍玲等<sup>[33]</sup>将制备的印迹模板用于高效液相色谱分析葛根提取物中的葛根素时发现,其能有效地将葛根素分离出来,并且分离率较常规方法存在明显优势。Xie J等<sup>[34]</sup>结合MIT与质谱技术分离检测骆驼鸚种子中的去氢骆驼

碱和二氢骆驼碱,得到了很好的分离效果,同时提出改变MIPs的模板分子可实现多种化合物的分离。

中药材中活性成分往往含量较低,在测定含量时,需进行样品的前处理。利用高效液相色谱来测定含量时,极性大的成分在C<sub>18</sub>固定相上保留时间很短,不能与极性大的干扰物质分离,而MIT则能利用其特异性结合的特点将待测物与干扰物分开。目前研究大部分集中在对水和土壤等样品中成分的检测,应用于中药材比较少。胡小刚等<sup>[35]</sup>分别以MIPs、C<sub>18</sub>为萃取填料,对三嗪类除草剂进行分离纯化,结果C<sub>18</sub>的萃取物中含有大量的杂质,从而严重影响后续分析;经MIT萃取后的产物含量则能达到原来的100倍,并且基本不含杂质。黄丹丹等<sup>[36]</sup>以长春碱为模板,合成对模板分子有特殊选择性的MIPs,并以MIPs为填料用作固相萃取柱的吸附剂,结果发现吸附剂对长春花提取物中的长春碱有明显的富集作用。王胜利等<sup>[37]</sup>研究发现,模板聚合物特异性强、选择性高,在合适的洗脱条件下,大黄酚被富集了23倍。肖淑娟等<sup>[38]</sup>在丙酮溶液中以木犀草素为模板分子聚合得到的印迹物,用来分离花生壳中的木犀草素,经测定对木犀草素的分离效率高达98%。

## 4 结语

中药在中医传统理论的指导下,讲求多靶点、全方位地治疗疾病。中药活性成分复杂多样,不仅在种类上有区别,在量上也有很大的差异,因此需对其中含量低的活性成分进行药效的物质基础研究<sup>[2]</sup>。在中药化学成分富集分离纯化过程中,MIT作为一种高效的分离技术<sup>[39]</sup>,利用目标化合物合成的特异性聚合物,能有效地将目标化合物富集和分离。但MIPs在合成过程中还存在的问题有:(1)印迹模板特异性识别的过程、聚合时各材料的比例、功能单体和交联剂的选择等问题;(2)结合位点的作用机制、传质机制仍然不够明确,利用分子水平解释识别过程需更深入地研究;(3)由于聚合时对模板分子的需求量较大,导致印迹模板往往十分昂贵<sup>[40]</sup>;(4)当前研究MIPs与目标分子之间大部分以氢键结合,局限在非极性或弱极性溶剂中,需寻找一类适用于水等强极性溶剂的功能单体。

## 参考文献

- [1] 吴伟,梅晓丽,谭丽菊,等.分子印迹聚合物的合成及其在海水分析中的应用[J].海洋湖沼通报,2015(4):181-188.
- [2] 龚雪云,张磊,缪娟.分子印迹技术在中药有效成分提取分离中的应用研究进展[J].中国药房,2012,23(19):1813-1815.
- [3] Yin XY, Shan LQ, Liu QS, et al. Preparation and recognition properties of and rographolide molecularly imprinted polymer microspheres[J]. *Adv Mater Res*, 2011, doi: 10.4028/www.scientific.net/AMR.160-162.777.
- [4] Svenson J, Zheng N, Föhrman U, et al. The role of functional monomer-template complexation on the perfor-

- mance of atrazine molecularly imprinted polymers[J]. *Anal Lett*, 2005, 38(1): 57-69.
- [5] Caro E, Masqué N, Marcé RM, *et al*. Non-covalent and semi-covalent molecularly imprinted polymers for selective on-line solid-phase extraction of 4-nitrophenol from water samples[J]. *J Chromatogr A*, 2002, 963(1/2): 169-178.
- [6] 朱林敏,朱靖博,付绍平,等.丹酚酸A分子印迹聚合物制备及识别性能研究[J]. *化学研究与应用*, 2011, 23(4): 437-443.
- [7] 周进康,李小平,吴坤,等.丹参素分子印迹聚合物的制备及吸附性能研究[J]. *化学研究与应用*, 2014, 26(4): 501-507.
- [8] 谢珍茗,何建峰,余林,等.冬凌草甲素分子印迹聚合物的制备及分子识别性能研究[J]. *化学研究与应用*, 2011, 23(10): 1349-1352.
- [9] 丁俊红,张艳,龚树文.辐射引发悬浮聚合制备香草醛分子印迹聚合物[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2012, 30(1): 21-26.
- [10] 叶陈丽,贺帅,曹伟灵,等.中药提取分离新技术的研究进展[J]. *中草药*, 2015, 46(3): 457-464.
- [11] 杨鑫,张华,董爱军,等.分子印迹技术在天然产物分离纯化中的应用[J]. *东北农业大学学报*, 2011, 42(8): 146-153.
- [12] 杨座国,范益祥,黄丽华,等.分子印迹复合膜连续拆分手性化合物的研究[C]//上海市化学化工学会2007年度学术年会论文集.上海:上海市化学化工学会.化学世界编辑部, 2007: 64-65.
- [13] 曲平.分子印迹微流控手性分离研究[D].南京:南京大学, 2010: 56-67.
- [14] 何建峰,徐莉,朱全红.氯霉素前体分子印迹聚合物的制备及结合特性研究[J]. *中国药房*, 2007, 18(22): 1713-1716.
- [15] 尹晓斐,郭秀春,陈军辉,等.分子印迹技术用于海洋微生物生物碱活性成分的发现[J]. *海洋科学进展*, 2008, 26(2): 228-233.
- [16] 周玲.分子印迹固相萃取法提取女贞叶活性成分齐墩果酸[D].长沙:中南大学, 2014: 25-37.
- [17] 孔艳月.藤茶中活性成分的改性制备与分子印迹分离纯化研究[D].长沙:中南大学, 2014: 35-41.
- [18] 李辉.超声、微波助萃取及分子印迹技术在中草药活性成分分离分析中的研究与应用[D].长沙:湖南大学, 2005: 95-107.
- [19] 朱波,陈琦君,金米聪.分子印迹固相萃取-高效液相色谱法测定尿液中甲基苯丙胺和苯丙胺[J]. *中国卫生检验杂志*, 2012, 22(6): 1217-1220.
- [20] 张毅,胡玉玲,李攻科.分子印迹技术在生化分离分析中的应用[J]. *分析测试学报*, 2008, 27(2): 215-221.
- [21] 周媛媛,孟子晖,董美伶.分子印迹技术在天然产物有效成分分离纯化中的应用[J]. *色谱*, 2009, 27(3): 359-363.
- [22] 冯喜文,杜平,张利.分子印迹技术在天然药物有效成分提取分离中的应用[J]. *广东化工*, 2011, 38(2): 71-72.
- [23] 何宏亮,顾小丽,史丽英,等.介孔分子筛SBA-15表面印迹聚合物的制备及应用研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(34): 4827-4830.
- [24] 田泽由.分子印迹膜技术分离枳实提取液的研究[D].南昌:南昌大学, 2013: 71-73.
- [25] 衣丽娜,李克琴,王秋娟,等.利用分子印迹技术从中药粗提物中定向分离黄连苷II的研究[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(13): 2136-2138.
- [26] 袁小红,徐筱杰,朱伟.柯里拉京分子印迹聚合物固相萃取叶下珠中的柯里拉京及结构类似物[J]. *中国药学杂志*, 2010, 45(8): 574-577.
- [27] Xie J, Zhu L, Luo H, *et al*. Direct extraction of specific pharmacophoric flavonoids from ginkgo leaves using a molecularly imprinted polymer for quercetin[J]. *J Chromatogr A*, 2001, 934(1/2): 1-11.
- [28] 赵景婵,梁小云,郭治安,等.染料木素分子印迹聚合物的合成与性能研究[J]. *西北大学学报(自然科学版)*, 2007, 37(4): 587-590.
- [29] Trotta F, Drioli E, Baggiani C, *et al*. Molecular imprinted polymeric membrane for naringin recognition [J]. *J Memb Sci*, 2002, 201(1): 77-84.
- [30] 李礼,胡树国,何锡文,等.应用分子印迹-固相萃取法提取中药活性成分非瑟酮[J]. *高等学校化学学报*, 2006, 27(4): 608-611.
- [31] 潘浪胜,曹红梅,高文姬,等.花生壳中黄酮类成分的识别分离与结构确定[J]. *应用化工*, 2012, 41(2): 240-241.
- [32] Xie J, Chen L, Li C, *et al*. Selective extraction of functional components derived from herb in plasma by using a molecularly imprinted polymer based on 2, 2-bis (hydroxymethyl)butanol trimethacrylate[J]. *J Chromatogr B*, 2003, 788(2): 233-242.
- [33] 程绍玲,杨迎花.利用分子印迹技术分离葛根异黄酮[J]. *中成药*, 2006, 28(10): 1484-1488.
- [34] Xie J, Zhu L, Xu X. Affinitive separation and on-line identification of antitumor components from *Peganum nigrum* by coupling a chromatographic column of target analogue imprinted polymer with mass spectrometry[J]. *Anal Chem*, 2002, 74(10): 2352-2360.
- [35] 胡小刚,李攻科.分子印迹技术在样品前处理中的应用[J]. *分析化学*, 2006, 34(7): 1035-1041.
- [36] 黄丹丹,李莉,殷勇冠,等.分子印迹聚合物选择性富集长春碱的研究[J]. *中国科学化学*, 2010, 40(6): 794-800.
- [37] 王胜利,申利红,王建森,等.大黄酚分子印迹聚合物的合成及固相萃取应用[J]. *中药材*, 2010, 33(12): 1946-1949.
- [38] 肖淑娟,李红霞,于守武.分子印迹固相萃取法提取花生壳中木犀草素[J]. *化工进展*, 2010, 29(2): 293-296.
- [39] 赖家平,何锡文,郭洪声,等.分子印迹技术的回顾、现状与展望[J]. *分析化学*, 2001, 29(7): 836-844.
- [40] 应太林,高孟姣,张晓岚.一种具有高度选择性的技术:分子烙印[J]. *分析化学*, 2001, 29(1): 99-102.

(收稿日期:2016-05-07 修回日期:2016-07-07)

(编辑:余庆华)