

血清药物化学在中药领域的应用现状^Δ

策力木格^{1*}, 张小峰¹, 苏都娜², 聂波³, 侯彦宏³, 松林^{1#}, 图雅^{4#}(1.内蒙古医科大学蒙医药学院, 呼和浩特 010110; 2.内蒙古民族大学蒙医药学院, 内蒙古通辽 028005; 3.北京中医药大学科研处, 北京 100700; 4.中国中医科学院, 北京 100700)

中图分类号 R284;R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)07-0978-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.07.33

摘要 目的:为进一步深入开展血清药物化学在中药领域的应用提供参考。方法:以“血清药物化学”“中药”“药效物质基础”“Serum pharmacochimistry”“Traditional Chinese medicine”“Material basis of efficacy”等为关键词,组合查询2004年1月—2016年4月在PubMed、SpringerLink、中国知网、万方等数据库中的相关文献,对血清药物化学研究的关键技术和在中药领域的应用概况进行综述。结果与结论:共检索到相关文献184篇,其中有效文献41篇。血清药物化学研究的关键技术在于含药血清的制备及其一系列分析手段的确定,包括口服样品成分的分析及品质评价、实验动物的选择、给药方案的确定、采血时间及采血方式的确定、含药血清样品的前处理及血清样品分析方法的选择等方面。血清药物化学的研究为鉴定中药药效物质基础和完善中药质量控制标准、中药给药方案的规范化及对新药开发等中药领域的应用提供了技术支持,已取得显著成果,但也存在含药血清的制备方法不成熟、对检测仪器的精密度要求高等不足之处。今后应重点探讨进入体内的化学成分群与中药固有化学成分群之间的关系。

关键词 中药;血清药物化学;应用现状

血清药物化学是一门基于检测含药血清中药源性物质从而研究药效物质基础的新学科^[1]。自20世纪90年代以来,我国血清药物化学研究迅速发展,并取得了许多有价值的研究成果,使得传统中药及中药复方的研

究模式和研究方法走出困境,给中药现代化、标准化和国际化提供了新的研究方法。笔者以“血清药物化学”“中药”“药效物质基础”“Serum pharmacochimistry”“Traditional Chinese medicine”“Material basis of effica-

3.309%~5.657%^[10];另外,绿原酸在杜仲叶中含量也较高,据报道,在年周期中,7月份药材含量最高(可达3.1%),11月份药材最低(1.4%)^[11],表明其在不同生长时期含量也不同。本文建立的提取工艺,所得山杏花中绿原酸含量为7.738%~8.333%,杏花中含量为6.312%~7.022%,含量均较上述文献报道的药材高,故二者可为绿原酸提取的药材资源。另外,本试验优化的提取工艺高效便捷、快速环保、合理可行、结果稳定,且所需设备简单、操作性强,检测手段也较为常用,适宜大规模工业化生产,可为今后充分利用杏花资源提供理论依据。

参考文献

[1] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1977:1103.

[2] 肖培根. 新编中药志:第2卷[M]. 北京:化学工业出版社,

Δ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81360677, 81274192)

* 硕士研究生。研究方向:蒙药配伍规律。E-mail:875061667@qq.com

#a 通信作者:教授,硕士生导师。研究方向:蒙药配伍规律与炮制规范化。电话:0471-6657613。E-mail:songlinwps@163.com

#b 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:民族药质量标准及药效物质基础。电话:010-64014411。E-mail:tuya126@126.com

2002:365-370.

[3] 刘颖,郭明晔,白根本. 绿原酸的研究进展[J]. 中药材, 2012, 35(7):1180-1185.

[4] 魏明,杨晓梅,刘佳红,等. 绿原酸的药理作用研究进展[J]. 陕西中医, 2016, 37(4):511-512.

[5] 王丽萍,郭栋,王果,等. 中药绿原酸的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4):961-963.

[6] 薛峰,李春娜,李鹏收,等. 超声提取在中药化学成分提取中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(18):231-234.

[7] 冯子旺,俞力超,李峰,等. 正交试验优选桑黄多酚超声提取工艺[J]. 中国药房, 2012, 23(3):221-222.

[8] 邱婧然,王志祥,周黎明. 正交试验优选白芷中总香豆素的超声提取工艺[J]. 中国药房, 2014, 25(7):618-620.

[9] 朱秀丽,皇甫磊落,陈日平. 超声技术在中草药提取中的应用[J]. 西安文理学院学报(自然科学版), 2007, 10(2):33-36.

[10] 李红霞,王雪芹,李振国,等. 不同产地金银花与山银花主要成分的含量比较[J]. 中国药房, 2011, 22(31):2935-2937.

[11] 茹建永,乔孝伟. HPLC法测定不同采收时期杜仲叶中绿原酸的含量[J]. 中国药房, 2008, 19(27):2112-2113.

(收稿日期:2016-06-19 修回日期:2016-07-24)

(编辑:刘萍)

cy”等为关键词,组合查询2004年1月—2016年4月在PubMed、SpringerLink、中国知网、万方等数据库中的相关文献。结果,共检索到相关文献184篇,其中有效文献41篇。现对血清药物化学研究的关键技术和在中药领域中的应用概况进行综述,以期为进一步深入研究血清药物化学在中药中的应用提供参考。

1 血清药物化学研究的关键技术

血清药物化学研究的关键技术在于含药血清的制备及其一系列分析手段的确定,包括口服样品成分的分析及品质评价、实验动物的选择、给药方案的确定、采血时间及采血方式的确定、含药血清样品的前处理及血清样品分析方法的选择等几个方面。

在对口服样品进行成分分析及品质评价时,需建立给药前药物样品的全成分指纹图谱,明确给药样品中所含原型成分的同时,测定主要成分的含量,控制给药样品质量的稳定性和均一性,保证研究结果的实用性及可重复性^[1]。在选择实验动物时,依据所研究中药所含有的成分,从动物对药物作用的选择性角度去考虑,主要选择药物体内过程与人相似,从而选择能够模拟人体内代谢过程的动物^[2]。选择大鼠^[3-5]为实验动物的研究居多,还有部分选择小鼠^[6]、家兔、豚鼠等,也有个别选择犬^[7-8]或鸡。给药方案及采血时间的确定是为了达到稳态血药浓度,从而便于药物作用机制的研究。具体给药方式及采血时间应按照受试药物及实验动物的不同以及预实验的结果来确定。由于血清样品中内源性杂质多、样品浓度低、样品量受限,所以需要分离基质和共存的干扰物质,经过分离、纯化和富集等前处理后再测定有效成分^[9]。常用的血清处理方法包括沉淀蛋白法和纯化富集法。沉淀蛋白时可加入和水相混合的有机溶剂,如甲醇、乙腈等^[10];也可加入强酸,热水浴法去除蛋白。纯化富集方法有液-液萃取法、固相萃取法^[11]及超滤法等。在进行前处理方法选择时,主要考虑浓缩富集能够使待测成分有效地从样品基质中释放出来,并制成便于分析测定的稳定试样^[9]。在选择血清样品的分析方法时,依据检测物质的理化性质等选择对成分分离能力较好、检测较为灵敏的分析技术,包括气相色谱法、气-质联用法^[12]、高效液相色谱法^[13]、液-质联用法^[14-15]、毛细管电色谱法、薄层扫描法、分光光度法、原子吸收光谱法等。

2 血清药物化学在中药领域的应用概况

2.1 在鉴定中药药效物质基础中的应用

中药药效物质基础研究是中药现代化研究的核心,但由于中药所含成分的复杂性及各成分间相互关系的复杂性,以及药物与人体相互关系的复杂性,导致中药现代化发展面临着如药效物质基础不明确等问题。虽然中药成分众多,体内吸收、代谢过程复杂,但只有那些被消化、吸收进入血液的成分及其代谢产物才有发挥药效的可能。黄财顺等^[16]查阅了2003—2013年关于中药血清药物化学的研究文献,对统计出的88个中药复方或单味中药运用血清药物化学方法进行了研究,共检测到

血中移行成分970个,其中原型成分582个,代谢产物388个;鉴定结构的原型成分270个,占入血原型成分的46.4%;鉴定结构的代谢产物37个,占代谢产物的9.53%;80.37%的被鉴定结构的原型成分有活性报道。

2.1.1 在单味中药药效物质基础研究中的应用 吴贤波等^[17]对比分析乌梅给予大鼠后的入血成分及其代谢产物,得出乌梅药材原型入血的成分有3个,入血后的代谢产物有10个。五味子的13个成分进入血液中,其中8个为药材原型成分,5个为代谢产物^[18]。马琰岩等^[19]为明确浙贝母药物吸收入血的有效物质,采用血清药物化学方法检测到9个已知成分,其中6个成分被吸收入血。付燕伟等^[20]在细毡毛忍冬乙醇提取物的含药血清中发现了8个移行成分,其中2个为原型成分,6个是代谢产物。田友清等^[21]结合血清药物化学及血清药理学的方法研究香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤的物质基础,发现香青兰在血清中出现4个移行成分,其中3个为原型成分,1个可能为代谢产物;与模型组或空白血清组比较,香青兰提取物、含药血清及不同因素影响下的血清处理物能显著降低缺氧/复氧心肌细胞乳酸脱氢酶释放量和丙二醛含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$),显著增强总超氧化物歧化酶活性及细胞活力($P<0.05$ 或 $P<0.01$);最终认为香青兰提取物4个入血成分可能为香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤的物质基础。此外,还有葛根有效成分的研究^[22]。

2.1.2 在中药复方药效物质基础研究中的应用 肖作奇等^[23]对盆炎灵进行血清药物化学研究的结果显示,盆炎灵血清中可检出19个移行成分,含药肝中发现7个成分,含药肾中发现8个成分,含药子宫中发现2个成分。唐锋等^[24]结合血清药物化学和血清药理学相结合的方法探讨麻黄附子细辛汤抗炎和免疫抑制的物质基础,结果显示,大鼠血清中有32个成分,其中27个为原型成分(10个来自麻黄,13个来自附子,4个来自细辛),其他5个为未知成分。李强等^[25]对三黄汤的血清药物化学进行研究发现,三黄汤的血中移行成分主要来源于茵陈和黄芩。He JL等^[26]从附子汤血清中检测出19个皂苷类成分及16个生物碱类成分。雷志丹等^[27]从舒胸片血清中检出15个血中移行成分。戴琪等^[28]对大青龙汤抗流感病毒有效部位正丁醇萃取物的血清药物化学进行研究发现,含药血清指纹图谱呈现45个指纹峰,其中25个为原型成分,2个指纹峰被指认为甘草苷和甘草酸单铵盐。刘菊燕等^[29]利用血清药物化学研究复方制剂泻肺平喘灵的主要药效物质基础,检测并鉴定出大鼠血中移行成分18个,其中10个成分被机体直接吸收入血,其余8个可能为原型成分经过机体代谢新产生的成分。桑冉等^[30]对骨疏灵血清药物化学进行研究时发现,有21个入血成分,其中11个来自该复方的原型,4个是新产生的物质,其余均为代谢物。此外,还有当归补血汤^[31]、少腹逐瘀汤^[8]、茵陈术附汤^[32]、生脉散^[33]、芍药甘草汤^[34]等有效成分检测的报道。

2.2 在阐明中药复方配伍机制中的应用

由于中药复方组成复杂,多数是口服给药,药物经过消化道吸收、分布等过程,真正起到药效作用的物质跟提取出来的成分不完全相同,这些因素在一定程度上造成对其配伍规律研究的滞后。近年来,应用血清药物化学的方法研究复方配伍机制已经取得了一些成果。杨波等^[35]应用血清药物化学的方法对酸枣仁汤不同配伍对其血中移行成分的影响进行研究时发现,酸枣仁汤血中移行成分7个,这些血中移行成分在全方配伍的情况下可被机体选择性吸收。

2.3 在完善中药质量控制标准中的应用

通过中药血清药物化学确定中药真正入血直接发挥作用的成分,以此为指标建立国际标准化的定性、定量方法,从而使中药质量控制标准化。王亚丽等^[36]通过血清药物化学鉴定当归的血中移行成分,认为目前只以阿魏酸一种指标成分并不足以控制当归质量。Chen HG等^[37]通过血清药物化学的方法建立了黄芪颗粒质量标准。

2.4 在中药给药方案规范化中的应用

中药给药方案主要包括确定的剂型、给药途径、给药剂量、给药间隔、给药时机和疗程及药物的配伍等。传统中药的服用通常没有规定的用药时间、给药时间间隔,也无严格的给药剂量和疗程说明,一般按照医师个人的经验来制订,而科学给药方案的设计应该是基于人体血药浓度的检测来实现的。

2.5 在新药开发中的应用

从植物药、动物药、矿物药中提取有效成分或有效成分群是开发中药新药的重要途径。根据血清药物化学的方法分析血清中药源性的小分子物质及其次生代谢产物,结合血清药理学的方法验证其药理作用,从而获得有效成分或有效成分群,再以此有效成分或有效成分群为原料进行新药开发与申报是指导新药开发的一条较好的思路。比如在枣提取物化学成分和红枣灌胃大鼠血清化学成分的比较时新发现了17种成分^[38]。

3 结语

中药血清药物化学跳过了中药在体内复杂的代谢过程,将研究目标直接定为入血成分,更大程度上模拟了药物的人体代谢过程,实现体外试验的有效性。采用血清药物化学的方法在基本能检测鉴定出中药药效物质基础的同时,可以进一步分析配伍使原有的某些成分发生的量或质的变化。但是血清药物化学研究也存在不足之处,如含药血清的制备方法不成熟、对检测仪器的精密度的要求高等,尚需不断地进行规范和完善^[39]。血清药物化学主要适用于研究通过血液而起治疗作用的中药^[9],如治疗糖尿病、调节内分泌、降血脂、改善或治疗动脉硬化、抗病毒等药物;不适用于有效成分不通过血液起作用的药物,如一些外用药、靶向制剂和直接刺激胃肠道的药物。因此,血清药物化学在血栓与止血领域的研究中受到限制^[40]。

今后应重点探讨进入体内的化学成分群与中药固

有化学成分群之间的关系。另外,将微透析技术用于血样的采集分析能够达到活体连续取样、实时监测、定量分析、采样量小及微创等技术要求^[41]。

参考文献

- [1] 王喜军.中药血清药物化学的研究动态及发展趋势[J].中国中药杂志,2006,31(10):789-793.
- [2] 曹岗,张云,丛晓东,等.中药血清药物化学应用研究进展[C]//中华中医药学会中药炮制分会2009年学术研讨会论文集.武汉:中华中医药学会中药炮制分会,2010:155-159.
- [3] Yan Z, Chen Y, Li T, *et al.* Identification of metabolites of Si-Ni-San, a traditional Chinese medicine formula, in rat plasma and urine using liquid chromatography/diode array detection/triple-quadrupole spectrometry[J]. *J Chromatogr*, 2012, doi: 10.1016/j.jchromb.2011.12.017.
- [4] Yan R, Wang Y, Shen W, *et al.* Relative determination of dehydroevodiamine in rat plasma by LC-MS and study on its pharmacokinetics[J]. *J Chromatogr Sci*, 2012, 50(7): 582-585.
- [5] Qu KK, Dai JN, Zhao LS, *et al.* A sensitive liquid chromatographic-mass spectrometric method for simultaneous quantification of six iridoid glycosides from Zhi-zi-chi decoction in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, doi: 10.1016/j.jpba. 2013.01.039.
- [6] Huang H, Yang Y, Lv C, *et al.* Pharmacokinetics and tissue distribution of five bufadienolides from the Shexiang Baoxin pill following oral administration to mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, doi: 10.1016/j.jep.2014.07.056.
- [7] Qiu F, Li ZX, He L, *et al.* HPLC-ESI-MS/MS analysis and pharmacokinetics of luteoloside, a potential anticarcinogenic component isolated from *Lonicera japonica*, in Beagle dogs[J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, doi: 10.1002/bmc.2793.
- [8] Huang XC, Su SL, Cui WX, *et al.* Simultaneous determination of paeoniflorin, albiflorin, ferulic acid, tetrahydropalmatine, protopine, typhaneoside, senkyunolide I in Beagle dogs plasma by UPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study after oral administration of Shaofu Zhuyu decoction[J]. *J Chromatogr*, 2014, doi: 10.1016/j.jchromb.2014.05.032.
- [9] 杨会锦,尹华.中药血清药物化学研究进展[J].中国医院药学杂志,2013,33(5):399-402.
- [10] Long ZM, Zhang RW, Zhao X, *et al.* Determination and pharmacokinetics of geniposidic acid in rat plasma after oral administration of *Gardenia jasminoides* fruit crude extract and Zhi-zi-chi decoction[J]. *Biomed Chromatogr*, 2013, doi: 10.1002/bmc.2871.
- [11] 晋齐中,汪宁,刘亚芳.中药生物样品分析前处理方法研究[J].亚太传统医药,2014,10(4):67-69.
- [12] Song LL, Liu HY, Wang Y, *et al.* Application of GC/MS-based metabonomic profiling in studying the thera-

- peutic effects of Huangbai-Zhimu herb-pair (HZ) extract on streptozotocin-induced type 2 diabetes in mice [J]. *J Chromatogr*, 2015, doi: 10.1016/j.jchromb.2015.05.003.
- [13] Yin XY, Luo YM, Fu JJ, *et al.* Determination of hyperoside and isoquercitrin in rat plasma by membrane-protected micro-solid-phase extraction with high-performance liquid chromatography[J]. *J Sep Sci*, 2012, doi: 10.1002/jssc.201100867.
- [14] Li SJ, Lin H, Tang YP, *et al.* Comparative metabolomics analysis on invigorating blood circulation for herb pair Gui-Hong by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition approach[J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2015, doi: 10.1016/j.jpba.2015.01.029.
- [15] Gu J, Li H, Pei K, *et al.* Determination of liquiritigenin by ultra high performance liquid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry: application to a linear pharmacokinetic study of liquiritigenin in rat plasma [J]. *J Chromatogr*, 2014, doi: 10.1016/j.jchromb.2014.09.002.
- [16] 黄财顺, 向诚, 李宝才, 等. 基于中药血清药物化学的活性成分筛选的现状和问题[J]. *中草药*, 2014, 45(20): 3009-3014.
- [17] 吴贤波, 董培智, 周海, 等. 基于HPLC-MS和主成分分析的乌梅血清药物化学研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(24): 118-121.
- [18] 窦志华, 罗琳, 安莉萍, 等. 五味子血清药化学初步研究[J]. *中药材*, 2013, 36(7): 1146-1148.
- [19] 马琰岩, 温庆辉, 佟晓琳, 等. 浙贝母大鼠血清药物化学的质谱分析[J]. *中国药物警戒*, 2014, 11(12): 714-716.
- [20] 付燕伟, 黎豫川, 陀扬凌, 等. 细毡毛忍冬血清药物化学初步研究[J]. *中药与临床*, 2014, 5(4): 7-9.
- [21] 田友清, 尚靖, 何婷, 等. 基于中药血清化学及血清药理学方法探讨香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤物质基础[J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(5): 620-624.
- [22] Yan Y, Chai CZ, Wang DW, *et al.* Simultaneous determination of puerarin, daidzin, daidzein, paeoniflorin, albiflorin, liquiritin and liquiritigenin in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study of Ge-Gen decoction by a liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2014, doi: 10.1016/j.jpba.2014.02.013.
- [23] 肖作奇, 文晓柯, 潘涛, 等. 盆腔炎颗粒的血清药物化学研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2015, 35(22): 2012-2015.
- [24] 唐锋, 梁少瑜, 陈飞龙, 等. 血清药物化学和血清药理学相结合的方法探讨麻黄附子细辛汤抗炎和免疫抑制的物质基础[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(10): 1971-1976.
- [25] 李强, 朱晓红. 三黄汤的血清药物化学初步研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(10): 1332-1335.
- [26] He JL, Zhao JW, Ma ZC, *et al.* Serum pharmacochemistry analysis using UPLC-Q-TOF/MS after oral administration to rats of shenfu decoction[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, doi: 10.1155/2015/973930.
- [27] 雷志丹, 黄莺, 雷志钧, 等. 舒胸片血清药物化学[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(1): 77-80.
- [28] 戴琪, 邱千, 邵晓虹, 等. 大青龙汤抗病毒有效物质部位血清药化研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(11): 902-905.
- [29] 刘菊燕, 巢建国, 谷巍, 等. 泻肺平喘灵的血清药物化学成分[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2014, 20(17): 110-113.
- [30] 桑冉, 王肖肖, 朱妍妍, 等. 骨疏灵的大鼠血清药物化学分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(21): 78-81.
- [31] Wang P, Liang Y, Zhou N, *et al.* Screening and analysis of the multiple absorbed bioactive components and metabolites of Dangguibuxue decoction by the metabolic fingerprinting technique and liquid chromatography/ diode-array detection mass spectrometry[J]. *Rapid Commun Mass Spectr*, 2007, 21(2): 99-106.
- [32] Wang Q, Jiang P, Ye FY, *et al.* Identification and pharmacokinetics of multiple constituents in rat plasma after oral administration of Yinchenzhufu decoction[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, doi: 10.1016/j.jep.2014.03.039.
- [33] 吴芳芳, 王喜军, 韩莹, 等. 基于UPLC-HDMS技术的生脉散血清药物化学初步研究[J]. *世界科学技术: 中医药现代化*, 2010, 12(4): 657-665.
- [34] Wang P, Yin QW, Zhang AH, *et al.* Preliminary identification of the absorbed bioactive components and metabolites in rat plasma after oral administration of Shaoyao-Gancao decoction by ultra-performance liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. *Pharmacogn Mag*, 2014, 10(40): 497-502.
- [35] 杨波, 张爱华, 董巍, 等. 酸枣仁汤的血清药物化学及不同配伍变化对血中移行成分的影响研究[J]. *中医药信息*, 2013, 30(4): 44-47.
- [36] 王亚丽, 梁逸曾, 陈练, 等. 当归活性成分的血清药物化学研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2004, 18(增): 75-79.
- [37] Chen HG, Zhou X, Zhao Y, *et al.* HPLC-DAD-ELSD combined pharmacodynamics and serum medicinal chemistry for quality assessment of Huangqi Granule[J]. *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123176.
- [38] Wang S, Zhang J, Zhang Z, *et al.* Identification of chemical constituents in the extract and rat serum from Ziziphus Jujuba Mill. by HPLC-PDA-ESI-MSn[J]. *IJPR*, 2014, 13(3): 1055-1063.
- [39] 张灵娜, 林兵, 宋洪涛. 中药血清药理学、血清药物化学的研究概况及展望[J]. *中草药*, 2015, 46(17): 2662-2666.
- [40] 丁金龙, 郭姣, 朴胜华. 血清药物化学及其在功能性食品研发中应用展望[J]. *现代食品科技*, 2008, 24(6): 613-616.
- [41] 李骏飞, 李清林. 血清药物化学在中药质量控制领域中的研究进展[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(26): 145-147.

(收稿日期: 2016-06-17 修回日期: 2016-08-05)
(编辑: 余庆华)