

doi:10.3969/j.issn.1001-3539.2021.02.010

个性化多层结构气道支架设计与3D打印

李荣荣,潘均安,阳范文,苏昊桦,卞崧菱,邹洁,郑桂芸,丁蕊蕊,田秀梅

(广州医科大学基础医学院生物医学工程系,广州 511436)

摘要:针对现有气道支架在临床应用时存在再狭窄发生率高、组织感染和容易移位等缺点,提出了一种基于3D打印技术的气道支架个性化定制方案。借助计算机进行三维建模,设计形状和尺寸与患者气道局部解剖结构精准匹配、具有3层结构和表面分布有钉状凸起的个性化气道支架模型。以医用级热塑性聚氨酯为材料,采用3D打印机制备气道支架,研究打印温度、打印速度和移动速度对打印效果的影响,在打印温度为220℃、打印速度为5 mm/s、移动速度为120 mm/s和回退速度为10 mm/s条件下,制备出外观良好、结构完整、内外表面平滑的气道支架样品。研究了径向压缩率对气道支架力学性能的影响,当径向压缩率为20%时径向支撑力、压缩强度和压缩弹性模量分别达到156.16 N,1.20 MPa和8.71 MPa。为新型气道支架的产品开发提供一种制备新技术,具有良好的市场应用前景。

关键词:气道狭窄;气道支架;3D打印个性化;三层结构;压缩性能

中图分类号: TB34, TQ324 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-3539(2021)02-0055-06

Design and 3D Printing of Personalized Multi-layer Airway Stent

Li Rongrong, Pan Junan, Yang Fanwen, Su Haoyuan, Bian Songling, Zou Jie, Zheng Guiyun, Ding Ruirui, Tian Xiumei

(Department of Biomedical Engineering, School of Basic Medicine, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China)

Abstract : In view of the high incidence of restenosis, tissue infection and easy displacement of existing airway stents in clinical application, a personalized customization scheme of airway stent based on 3D printing technology was proposed. With the help of computer 3D modeling, the shape and size of the individualized airway stent model accurately matched with the local anatomical structure of the patient's airway, with three-layer structure and nail like protrusions on the surface. Using medical grade thermoplastic polyurethane as material, airway stent was prepared by 3D printer. The effects of printing temperature, printing speed and moving speed on printing effect were studied. Under the conditions of printing temperature 220℃, printing speed 5 mm/s, moving speed 120 mm/s and fallback speed 10 mm/s, the airway stent samples with good appearance, complete structure and smooth internal and external surfaces were prepared. When the radial compression ratio is 20%, the radial support force, compressive strength and compressive elastic modulus reach 156.16 N, 1.20 MPa and 8.71 MPa respectively. It provides a new preparation technology for the development of new airway stent, and has a good market application prospect.

Keywords : airway stenosis ; airway stent ; 3D printing personalization ; three-layer structure ; compression performance

3D打印作为一种先进制造技术,具有生产成本低、精准个性化定制和快速成型等特点,目前已广泛应用于航空航天、汽车工业、生物医学与日用品等领域^[1-2]。3D打印技术在医学领域中的应用主要包括组织工程支架、个性化医疗器械、骨科和口腔修复材料等^[3-4]。特别是在个性化医疗器械产品的研制与应用方面逐渐成为研究热点与重要发展方向^[5]。

将3D打印技术应用于气道支架的制备有望解决传统气道支架存在的尺寸匹配不佳、容易移位等不足^[6-8]。气道狭窄是由于先天性畸形、肿瘤、结核等原因引起的气道外部受压或气管内部增生的呼吸道疾病,可造成患者呼吸困难甚至死亡,严重威胁患者的生命安全^[9-10]。植入支架是一种常用的微创介入疗法,可以立即解除患者的呼吸困难症状,因其对

基金项目: 广医大-广州睿康医疗科技有限公司联合研发项目(J20172011)

通信作者: 阳范文,博士,教授,主要从事生物医学高分子材料研究 E-mail: yangfanwen@163.com

收稿日期: 2020-11-21

引用格式: 李荣荣,潘均安,阳范文,等. 个性化多层结构气道支架设计与3D打印[J]. 工程塑料应用,2021,49(2): 55-60.

Li Rongrong, Pan Junan, Yang Fanwen, et al. Design and 3D printing of personalized multi-layer airway stent[J]. Engineering Plastics Application, 2021, 49(2): 55-60.

患者的心肺功能要求低,近年来已经逐渐成为治疗良性气道狭窄的首选方法^[11-13]。临床上常用的气道支架有硅酮和金属及其覆膜支架。金属支架刺激大,再狭窄发生率高;金属覆膜支架由于阻碍了粘膜纤毛运动,容易引起局部感染^[14-15]。硅酮支架虽然具有良好的生物相容性,但其形状、管径基本固定,无法满足不同患者气道形状各异的个性化需求,使用时容易出现移位,疗效不够理想^[16-17]。

笔者针对现有气道支架的缺点与不足,设计了一种具有多层结构的个性化气道支架3D模型。以医用级热塑性聚氨酯(TPU)为打印材料,采用熔融沉积3D打印制备气道支架,探索了最佳打印参数,为新型气道支架的产品开发提供一种新技术。

1 实验部分

1.1 主要原材料

TPU: TB-40D, 美国 Lubrizol 公司。

1.2 主要仪器与设备

3D 打印机: TT1 型, 广州畅德科技有限公司;

电子拉力试验机: UTM2203 型, 深圳三思纵横科技股份有限公司;

3D 打印线材实验机: SESI-20/28 型, 广州普同实验分析仪器有限公司。

1.3 3D 打印线材的制备

采用3D打印线材实验机制备3D打印所需的线材,控制线材直径为 (1.75 ± 0.05) mm。挤出工艺为: 温度为190℃, 主机转速为30 r/min, 牵引速度为7 r/min。

1.4 气道支架的制备

采用熔融沉积3D打印制备气道支架,在初始设定温度为200~240℃、打印速度为20 mm/s、移动速度为50 mm/s和回退速度为20 mm/s条件下进行打印,根据打印效果优化上述工艺参数,以获得打印效果较为理想的气道支架。

由于气道支架的中层空腔结构不方便直接观察,打印研究分三步进行。首先,去掉气道支架模型的最外层和钉状凸起,打印内层、中层空腔结构,优化打印参数;然后,采用优化后的打印参数打印气道支架的外层和钉状凸起,最后进行气道支架整体打印。

1.5 性能测试

将打印好的气道支架放置24 h后,采用电子拉力试验机,按照GB/T 1041-2008测试其径向支撑力、压缩强度和压缩弹性模量。径向压缩速率为

10 mm/min, 径向压缩率分别为10%, 20%, 30%, 40% 和 50%。

2 结果与讨论

2.1 气道支架的结构设计

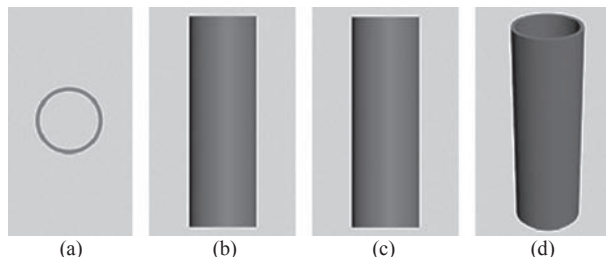
理想的气道支架不仅要具有足够的强度能够支撑狭窄的气道,还应能够预防并发症以及对病因起到辅助治疗的作用,在解除患者呼吸困难症状的同时避免感染,抑制再狭窄和预防组织增生。

根据上述目的和要求,设计了一种三层结构气道支架,具有如下特点:(1)具有载药结构且不影响支架的支撑性能,一方面装载药物能进行局部治疗,另一方面具有足够的支撑力扩张狭窄气道,承受周围组织挤压;(2)气道支架尺寸大小、厚度适宜,载药结构空间大小合适,空间太小不能装载足够治疗需求的药物量,空间太大则容易造成气道支架径向支撑力不足而塌陷;(3)气道支架外表面具有钉状凸起,有利于植入部位的局部微循环,以及气道支架固定于狭窄部位,防止发生移位。

气道支架确定为中空管状三层结构:内层是致密管状体层,赋予支架一定的强度和径向支撑力;中层是相互连通的“十字”网状载药空腔结构,用于装载药物;外层是致密管状体层,其外表面设计有钉状凸起,具有防止移位和释放药物的功能。

基于3ds Max 2019软件,对气道支架模型进行绘制。综合气道支架的三维结构和尺寸、实验室3D打印机分辨率以及人体气管大小等多种因素的考虑,设定了3D打印气道支架的参数范围:

(1) 气道支架内层。其直径范围是9~15 mm,厚度为1 mm,具体设计直径和长度根据患者实际狭窄程度定制。设计模型的内、外半径分别为6.5, 7.5 mm, 长度为45 mm, 如图1所示。



a—俯视图; b—侧视图; c—主视图; d—透视图

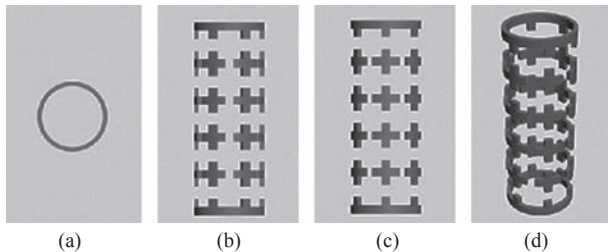
图1 气道支架内层三视图

(2) 气道支架中层。设计模型的内、外半径分别为7.5, 8.5 mm, 长度为45 mm, 如图2所示。

(3) 气道支架外层。设计模型的内、外半径分别为8.5, 9.5 mm, 长度为45 mm, 如图3所示。

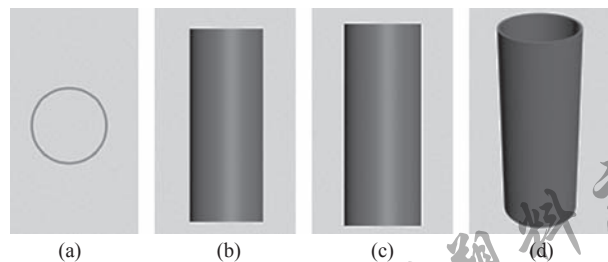
(4) 在气道支架外层加上钉状凸起,钉状凸起分布在中层网状结构横竖交叉的“十字”中心,凸起圆锥的半径为 2 mm,高度为 2 mm,圆锥顶点设计成圆滑结构,以防止凸起尖头刺伤组织,如图 4 所示。

(5) 将各层结构和钉状凸起组合,形成一个完整的载药结构气道支架。如图 5 所示。



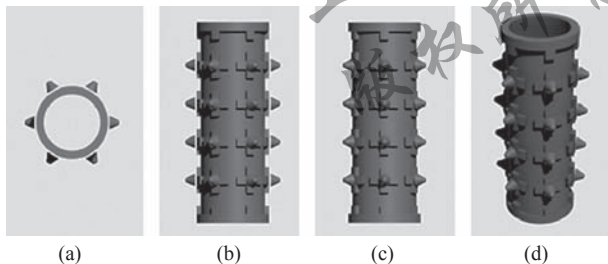
a—俯视图; b—侧视图; c—主视图; d—透视图

图 2 气道支架中层三视图



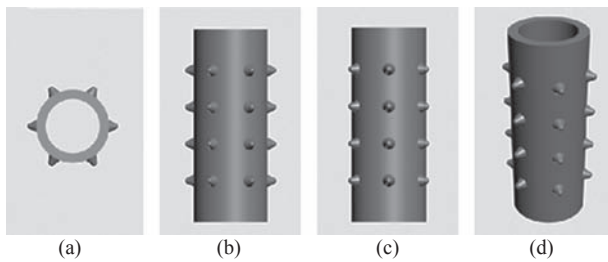
a—俯视图; b—侧视图; c—主视图; d—透视图

图 3 气道支架外层三视图



a—俯视图; b—侧视图; c—主视图; d—透视图

图 4 气道支架外层钉状凸起三视图



a—俯视图; b—侧视图; c—主视图; d—透视图

图 5 气道支架整体结构三视图

(6) 将该模型导出保存到存储卡,保存类型为“*.STL”格式。

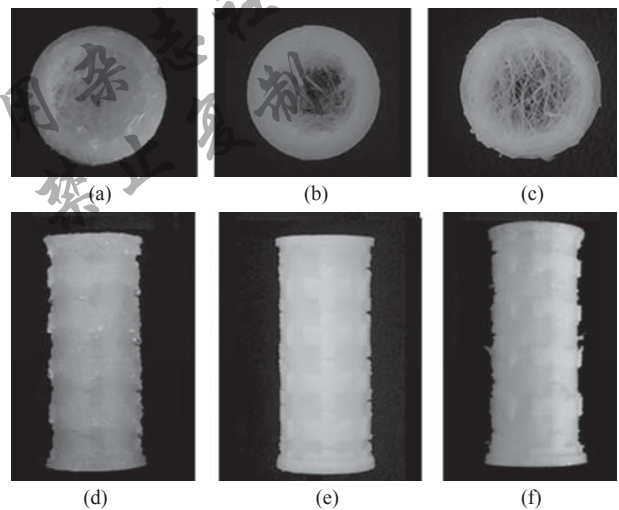
按上述方法建立气道支架的 3D 模型,其直径大小、长度以及表面凹凸等具体参数都可以根据患者气道解剖结构进行治疗需要进行个性化设计。

2.2 气道支架的 3D 打印

将从 3ds Max 2019 软件输出的“*.STL”模型文件采用广州畅德科技有限公司的数据处理软件 TrenEasy 进行切片处理,设置打印参数,导出切片数据到存储卡后进行 3D 打印。首先将气道支架的内层和中层模型加载到处理软件“TrenEasy”中,分别改变打印温度、喷头移动速度和打印速度,研究其对支架打印效果的影响,在此工艺基础上对气道支架的外层和钉状凸起进行打印,观察打印效果,最后进行气道支架的整体打印。

(1) 打印温度对打印效果的影响。

保持打印速度为 20 mm/s、移动速度为 50 mm/s 和回退速度为 20 mm/s 不变,设定打印温度分别为 200, 220, 240℃,打印温度对气道支架内壁和中层网状结构打印效果的影响如图 6 所示。



位置及打印温度: a—内壁, 200℃; b—内壁, 220℃; c—内壁, 240℃;

d—中层网状结构, 200℃; e—中层网状结构, 220℃;

f—中层网状结构, 240℃

图 6 不同打印温度下气道支架内壁和中层网状结构的打印效果

由图 6a~图 6c 可以看到,在不同打印温度下打印的各气道支架管腔内严重堵塞,内壁上出现了较多的拉丝。出现拉丝的原因是由于 3D 打印机在执行打印命令进入非打印命令这一回退过程中,因 TPU 黏度较大,喷头处的 TPU 没有完全退回,喷头在移动时就会导致拉丝现象。打印温度为 200℃时,熔体黏度较大,回退比较困难,故拉丝严重;打印温度升高到 220℃时,熔体黏度降低,回退容易,故拉丝现象减轻;进一步升高温度到 240℃,拉丝现象较 220℃时严重。

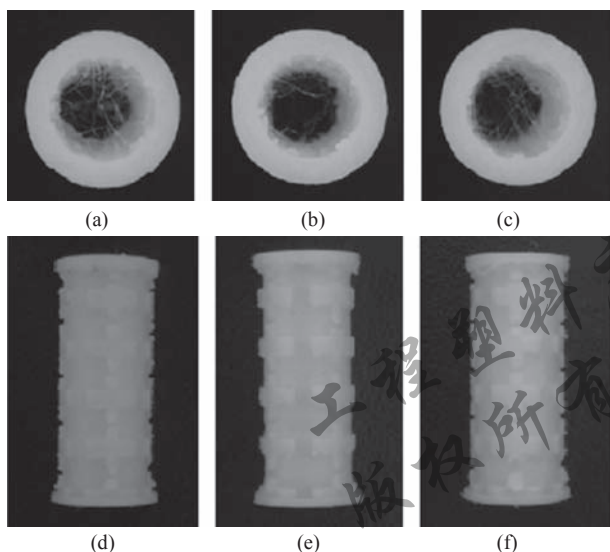
由图 6d~图 6f 可以看到,200℃打印的中层网状结构出现毛刺,比较粗糙,结构呈现不清晰。

220℃和240℃打印的中层网状结构完整,清晰可见,无多余材料堆积,毛刺不明显。出现上述情况的原因是由于TPU在200℃时的流动性较小,在打印喷头挤出不够顺畅造成气道支架表面不完整和粗糙,或者熔体流动不畅造成喷头堵塞所致。

综合考虑打印效果和材料的热稳定性,选择打印温度为220℃。

(2) 移动速度对打印效果的影响。

保持打印温度为220℃、打印速度为5 mm/s和回退速度为10 mm/s不变,设定移动速度分别为150,120,90 mm/s,移动速度对气道支架内壁和中层网状结构打印效果的影响如图7所示。



位置及移动速度: a—内壁,150 mm/s; b—内壁,120 mm/s;
c—内壁,90 mm/s; d—中层网状结构,150 mm/s;
e—中层网状结构,120 mm/s; f—中层网状结构,90 mm/s

图7 不同移动速度下气道支架内壁和中层网状结构的打印效果

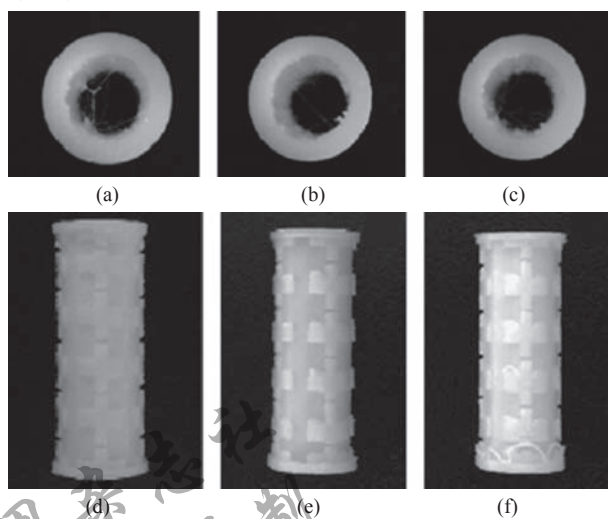
由图7a~图7c可以看到,气道支架内壁的打印效果比图6有较大改善,气道支架内壁上拉丝减少,变得通畅。移动速度对气道支架内壁的打印效果存在一定差异:在移动速度为150 mm/s时,气道支架内壁上出现了相对较多的拉丝;当移动速度降到120 mm/s时,拉丝现象减少;当移动速度进一步降低到90 mm/s时,拉丝基本没有变化。产生上述结果的原因可能是由于喷头移动速度太快,喷嘴处残留的熔体来不及回退所致。

由图7d~图7f可看到,在不同移动速度下,均能完整打印出气道支架中层网状结构。不同移动速度对气道支架中层网状结构的打印效果差别不大。

综合考虑打印效果和打印效率,确定移动速度为120 mm/s。

(3) 打印速度对打印效果的影响。

保持移动速度为120 mm/s、回退速度为10 mm/s、打印温度220℃不变,设定打印速度分别为10,5,2 mm/s,对气道支架内壁和中层网状结构打印效果的影响如图8所示。



位置及打印速度: a—内壁,10 mm/s; b—内壁,5 mm/s;
c—内壁,2 mm/s; d—中层网状结构,10 mm/s;
e—中层网状结构,5 mm/s; f—中层网状结构,2 mm/s

图8 不同打印速度下气道支架内壁和中层网状结构的打印效果

由图8a~图8c可以看到,当打印速度为10 mm/s时,气道支架内壁上存在少量拉丝,随着打印速度降低到5 mm/s及其以下时,气道支架内壁上基本上没有拉丝,打印效果良好。说明打印速度慢时,喷嘴给料和回退时间充足,熔体按照程序的要求准确给料或者回退到位,拉丝减少。

由图8d~图8f可以看到,打印速度对气道支架中层网状结构的影响很小。

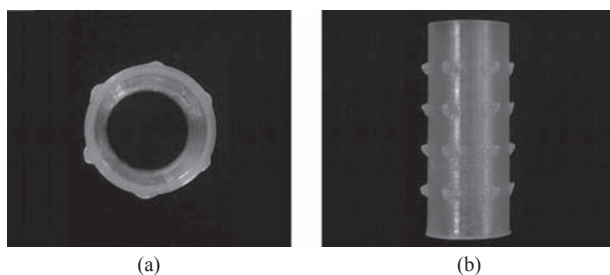
综合考虑打印效果和打印效率,确定打印速度为5 mm/s为宜。

(4) 气道支架外层打印效果。

在上述工艺确定打印温度220℃、移动速度为120 mm/s、打印速度为5 mm/s和回退速度为10 mm/s的条件下进行气道支架外层打印,观察打印效果,打印效果如图9所示。从图9可知,在该打印条件下,气道支架外层表面良好,外层凸起完整,说明在该条件下气道支架外层的打印效果良好。

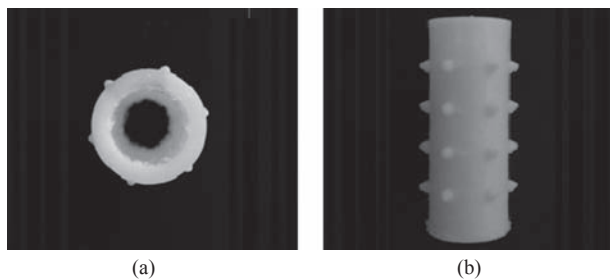
(5) 气道支架的最终打印效果。

经上述打印工艺调整,确定最佳打印参数为:打印温度220℃、移动速度120 mm/s、打印速度5 mm/s和回退速度10 mm/s。在上述条件下对气道支架进行整体打印,打印效果如图10所示。



a—俯视图;b—正视图

图9 气道支架外层的打印效果



a—内壁;b—外层

图10 个性化载药结构气道支架

从图10可知,气道支架结构完整,外表面和内壁平滑完整,内壁上无多余拉丝,外层的钉状凸起饱满精细,总体打印效果理想。

2.3 气道支架的力学性能

(1) 气道支架的径向支撑力。

在不同径向压缩率下,3D打印气道支架的径向支撑力如图11所示。

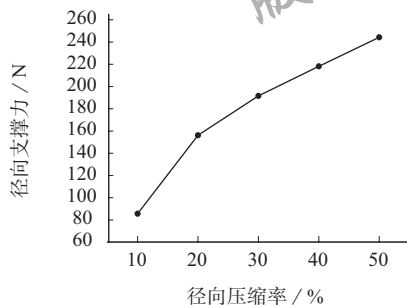


图11 不同压缩率下气道支架的径向支撑力

由图11可知,随着径向压缩率的增加,气道支架被压缩时需要的径向支撑力逐渐增大。当径向压缩率为10%时,气道支架的径向支撑力为85.68 N;当径向压缩率为20%时,径向支撑力明显增加,达到156.16 N,其径向支撑力比径向压缩率为10%时提高了近两倍;随后进一步增加径向压缩率,径向支撑力逐步增大,增幅逐步变小。

(2) 气道支架的径向压缩强度和压缩弹性模量。

不同径向压缩率下,3D打印气道支架的径向压缩强度和压缩弹性模量如图12所示。

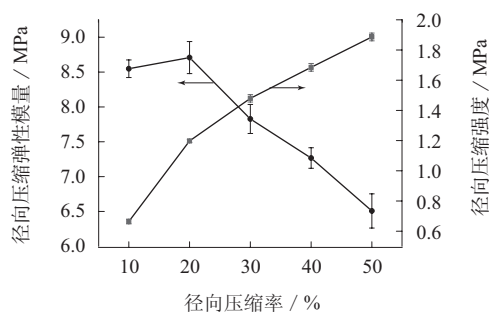


图12 不同压缩率下气道支架的压缩弹性模量和压缩强度

由图12可知,随着径向压缩率增加,气道支架径向压缩弹性模量先增大后减小。当径向压缩率为10%时,气道支架径向压缩弹性模量为8.55 MPa;当径向压缩率为20%时,径向压缩弹性模量达到最大值,为8.71 MPa;进一步增大径向压缩率,其径向压缩弹性模量逐渐减小。气道支架径向压缩强度随着气道支架径向压缩率的增加而逐渐增大,当径向压缩率为10%时,气道支架径向压缩强度为0.66 MPa;当径向压缩率为20%时,径向压缩强度增加到1.20 MPa,提高了将近两倍;进一步增加径向压缩率,径向压缩强度提高,增幅略有变小。

对临床上使用的钛合金气道支架(网格状,直径12 mm、长度60 mm)进行测试,径向压缩率为10%时的径向支撑力、压缩强度和压缩弹性模量分别为1.65 N,0.18 MPa和2.45 MPa;径向压缩率为20%时的径向支撑力、压缩强度和压缩弹性模量分别为3.32 N,0.92 MPa和6.02 MPa。可以看出,与钛合金气道支架相比,采用3D打印制备的TPU气道支架具有良好的力学性能。

3 结论

(1) 采用计算机三维设计出气道支架模型,其结构为中空管状的内中外三层结构,外表面设计有钉状凸起,具有防止移位功能;中层为空腔结构,具有载药功能;内层为光滑致密层。

(2) 打印温度、打印速度和移动速度对气道支架打印效果有较大的影响,在打印温度220℃、移动速度120 mm/s、打印速度5 mm/s和回退速度10 mm/s的条件下,可制备出结构完整、内外表面平滑、效果良好的气道支架。

(3) 在径向压缩率为20%时,气道支架的径向支撑力、压缩强度和压缩弹性模量分别达到156.16 N,1.20 MPa和8.71 MPa。

参考文献

- [1] 韩淑芬,陈伟伟,于洁. 3D打印高分子材料研究进展[J]. 工程塑

- 料应用,2017,45(10):146-150.
- Han Shufen, Chen Weiwei, Yu Jie. Research progress of 3D printing polymer materials[J]. Engineering Plastics Applications, 2017, 45(10):146-150.
- [2] Chuen W K. 3D-printed patient-specific applications in orthopedics[J]. Orthopedic Research & Reviews, 2016, 8:57-66.
- [3] Mishra S. Application of 3D printing in medicine[J]. Indian Heart Journal, 2016, 68:108-109.
- [4] Yeazel T R, Becker M L. Advancing toward 3D printing of bioresorbable shape memory polymer stents[J]. Biomacromolecules 2020, 21(10):3 957-3 965.
- [5] Lee K H, Kim D K, Cha Y H, et al. Personalized assistive device manufactured by 3D modelling and printing techniques[J]. Disability and Rehabilitation Assistive Technology, 2018, 14:1-6.
- [6] Guvendiren M, Molde J, Soares R M D, et al. Designing biomaterials for 3D printing[J]. ACS Biomaterials Science & Engineering, 2016, 2 (10):1 679-1 693.
- [7] 白路遥,惠延波,周颖,等.基于3D打印技术的个性化鼻罩设计[J].工程塑料应用,2020,48(3):78-82.
- Bai Luyao, Hui Yanbo, Zhou Ying, et al. Personalized nose mask design based on 3D printing technology[J]. Engineering Plastics Applications, 2020, 48(3):78-82.
- [8] 陈海莲,梁宇熙,阳范文,等. PCL 抑菌改性及其在肿瘤放疗体位固定器 3D 打印中的应用 [J]. 工程塑料应用, 2020, 48(5):29-33, 45.
- Chen Hailian, Liang Yuxi, Yang Fanwen, et al. Antibacterial modification of PCL and its application in 3D printing of position fixator for tumor radiotherapy[J]. Engineering Plastics Application, 2020, 48(5):29-33, 45.
- [9] Wang Jiwang, Yang Yang, Zha Wangjian, et al. The clinical feasibility of flexible bronchoscopy interventional therapy in patients with central airway stenosis and respiratory failure caused by malignancy[J]. Onco Targets and Therapy, 2018, 11:7 709-7 714.
- [10] 张峰. 气道肿瘤造成气管狭窄经支气管镜介入治疗的临床疗效研究 [J]. 影像研究与医学应用, 2020, 4(6):8-10.
- Zhang Feng. Clinical effect of bronchoscopic interventional treatment of tracheal stenosis caused by airway tumor[J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2020, 4(6):8-10.
- [11] Weems A C, Pérez-Madrigal M M, Arno M C, et al. 3D printing for the clinic:Examining contemporary polymeric biomaterials and their clinical utility[J]. Biomacromolecules, 2020, 21(3):1 037-1 059.
- [12] Zhu Jin, Chen Zhaoyang, Wu Keqin, et al. Investigation of migration-preventing tracheal stent with high dose of 5-fluorouracil or paclitaxel for local drug delivery[J]. ACS Appl Bio Mater, 2018, 1(5):1 328-1 336.
- [13] Ma Gang, Wang Daofang, Su Quanguan, et al. Tracheal stent implantation for the treatment of tumor-induced acute airway stenosis[J]. Chinese Journal of Cancer, 2008, 27(8):851-855.
- [14] Han Xinwei, Li Lei, ZhaoYanshi, et al. Individualized airway-covered stent implantation therapy for thoracogastric airway fistula after esophagectomy[J]. Surgical Endoscopy, 2017, 31:1 713-1 718.
- [15] Lee H J, Labaki W, Yu D H, et al. Airway stent complications:The role of follow-up bronchoscopy as a surveillance method[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(11):4 651-4 659.
- [16] 赵志夫. 硅酮支架置入与金属覆膜支架置入治疗良性气道狭窄的疗效及并发症临床分析 [D]. 石家庄:河北医科大学, 2019.
- Zhao Zhifu. Clinical analysis of the efficacy and complications of silicone stent implantation and metal covered stent implantation in the treatment of benign airway stenosis[D]. Shijiazhuang:Hebei Medical University, 2019.
- [17] 陈智德,柯明耀,吴雪梅,等. 硅酮支架与覆膜金属支架并发症的对比观察 [J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(9):1 583-1 586.
- Chen Zhide, Ke Mingyao, Wu Xuemei, et al. Comparative observation on complications of silicone stent and covered metal stent[J]. Journal of Clinical Pulmonary Science, 2016, 21(9):1 583-1 586.
- the synthesis of aliphatic-aromatic polyesters dedicated to biodegradable film applications[J]. Polymer, 2015, 59:234-242.
- [11] Heidarzadeh N, Rafizadeh M, Taromi F A, et al. Preparation of random poly(butylene alkylate-co-terephthalate)s with different methylene group contents:Crystallization and degradation kinetics[J]. Journal of Polymer Research, 2017, 24(10):163.doi:10.1007 /s10965-017-1318-0.
- [12] 李鑫,田志峰,赵彩霞,等. 热塑性可生物降解 PBSeT 共聚酯的合成及性能研究 [J]. 中国塑料, 2019, 33(4):72-80.
- Li Xin, Tian Zhifeng, Zhao Caixia, et al. Synthesis and properties of thermoplastic biodegradable PBSeT copolyesters[J]. China Plastics, 2019, 33(4):72-80.
- [13] Heidarzadeh N, Rafizadeh M, Taromi F A, et al. Biodegradability and biocompatibility of copoly(butylene sebacate-co-terephthalate)s [J]. Polymer Degradation & Stability, 2017, 135:18-30.
- [14] Witt U, Einigb T, Yamamotoa M, et al. Biodegradation of aliphatic-aromatic copolyesters:evaluation of the final biodegradability and ecotoxicological impact of degradation intermediates[J]. Chemosphere, 2001, 44(2):289-299.
- [15] Müller R J, Kleeberg I, Deckwer W D. Biodegradation of polyesters containing aromatic constituents[J]. Journal of Biotechnology, 2001, 86(2):87-95.
- [16] 邹俊,李芷,张竞,等. 生物可降解聚(对苯二甲酸丁二酯/己二酸丁二酯)共聚酯的合成与表征 [J]. 江苏科技大学学报:自然科学版, 2013(3):289-294.
- Zou Jun, Li Zhi, Zhang Jing, et al. Synthesis and characterization of the biodegradable poly(butylene adipate-co-butylene terephthalate) copolyesters[J]. Journal of Jiangsu University of Science and Technology:Natural Science Edition, 2013(3):289-294.