

Research Progress of Active Polysaccharides from *Laminaria japonica*

Wensi Li¹, Chennan Liu¹, Anyu Wang², Jingxue Yan¹, Kunlai Sun^{1*}

¹School of Food and Pharmacy, Zhejiang Ocean University, Zhoushan Zhejiang

²Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd., Linhai Zhejiang

Email: *sunqinlai@163.com

Received: Feb. 19th, 2019; accepted: Mar. 5th, 2019; published: Mar. 12th, 2019

Abstract

Laminaria japonica is a lower plant that lives on the coast and in the bay. It is rich in nutrients and contains not only a variety of minerals, but also three major polysaccharides with certain biological activities, including fucoidan, alginate, and brown algae starch. These three polysaccharides have different main components and therefore have different biological activities. In this paper, the types of *L. japonica* polysaccharides, the extraction method of *L. japonica* polysaccharides, the purification technology of *L. japonica* polysaccharides and the different biological activities of different *L. japonica* polysaccharides were reviewed, in order to provide reference for the further development and utilization of *L. japonica* polysaccharides and the development of marine drugs.

Keywords

L. japonica Polysaccharides, Extraction Method, Isolation and Purification, Biological Activity

海带活性多糖研究进展

李文思¹, 刘陈楠¹, 王安宇², 颜景雪¹, 孙坤来^{1*}

¹浙江海洋大学食品与医药学院, 浙江 舟山

²浙江华海药业股份有限公司, 浙江 临海

Email: *sunqinlai@163.com

收稿日期: 2019年2月19日; 录用日期: 2019年3月5日; 发布日期: 2019年3月12日

摘要

海带是生活在沿海和海湾的一种低等植物。其营养丰富, 不仅含有多种矿物质, 还含有具有一定生物活

*通讯作者。

文章引用: 李文思, 刘陈楠, 王安宇, 颜景雪, 孙坤来. 海带活性多糖研究进展[J]. 自然科学, 2019, 7(2): 45-51.

DOI: 10.12677/ojns.2019.72008

性的三种主要多糖,包括褐藻糖胶、褐藻胶、褐藻淀粉。这三种多糖的主要成分不同,因此具有不同的生物活性。本文对海带多糖的类型、海带多糖的提取方法、海带多糖的纯化技术以及不同海带多糖的不同生物活性进行了综述,以期对海带多糖的深入开发利用及海洋药物的研发提供借鉴。

关键词

海带多糖, 提取方法, 分离纯化, 生物活性

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着生活水平的提高和生活、工作节奏的改变,所谓的“富贵病”——“三高”(即高血压、高血糖、高血脂)已经普遍地发生在每个家庭中。同时,据一些医疗数据调查显示我国“三高症”的人数呈上升趋势,并且其年轻化趋势越来越严重。其中,高血压流行呈现患病率上升、城乡差距减少以及地域分布格局变化的特点[1]。由此可见,我国三高的预防和治疗面临巨大的困难,因此研制出具有预防和治疗三高的药物就尤为重要。研究表明,海带中提取的多糖有抗肿瘤、抗菌抗病毒、降血压、降血糖、降血脂的作用[2],同时,海带中还含有大量的微量元素[3]。依据海带这些作用,我们对海带的生物活性展开研究,并进行总结,以期对海带活性多糖的深入研究提供借鉴。

海带又名纶布、昆布、江白菜,是多年生大型食用藻类[4],属褐藻门,海带科,是生活在沿海和海湾的一种低等植物。因其边缘较薄,波浪形,表面光滑,棕褐色或绿褐色,所以又称为褐藻。海带营养丰富,不仅含有碘、钙、磷、铁、钴等多种矿物质,而且还含有丰富的维生素B、维生素C、维生素E、褐藻酸、纤维素、甘露醇等[3]。其中,海带多糖是海带中最主要的活性成分,与细胞的分裂和分化及代谢密切相关[5],主要包括褐藻糖胶、褐藻胶、褐藻淀粉;还含有酸性聚糖类物质、岩藻半乳糖硫酸酯、大叶藻素、半乳糖醛酸等其他多种糖类活性成分[6]。海带多糖存在于海带细胞间和细胞内,结构复杂,性质不同,具有抗肿瘤、抗病毒、抗氧化、防辐射、降血糖、降血脂和排毒等生物活性[2]。海带多糖可采取水浸提取法、酸提取法等进行提取,进而可用分级沉淀法、柱层析法等进行分离,最后去除杂质即可得以纯化,得到三种均一多糖。

2. 海带多糖概述

海带中的主要成分有[7]: 1) 糖类: 褐藻糖胶、褐藻胶和褐藻淀粉等; 2) 氨基酸: 谷氨酸、蛋氨酸、天冬氨酸、脯氨酸、组氨酸和半胱氨酸等; 3) 微量元素和维生素: 如碘、钾、钙、铁、镁、锌、钠、硒、磷、核黄素、尼克酸、维生素B、维生素C、维生素E等; 4) 其他成分: 如牛磺酸类、色素类和脂肪酸类等。其中海带多糖是从海带属藻类中分离提取到的一些多糖的总称,它作为海带中的主要活性成分具有较大的研究价值,受到各界科研人员的关注和研究,积极开发利用海带多糖的生物活性。

海带多糖主要包括: 褐藻糖胶、褐藻胶和褐藻淀粉。

2.1. 褐藻糖胶

褐藻糖胶(Fucoidan)是1913年Kylin在褐藻掌状海带中首次发现的一种细胞间多糖,特别在细胞壁外

层占优势。它主要是由鼠李糖、岩藻糖、木糖、甘露糖、半乳糖、葡萄糖、葡萄糖醛酸、硫酸根及蛋白质构成的复合物[8]，进一步研究表明褐藻糖胶[9]由 α -L-褐藻糖(Fucose)以C-1,2或C-1,3链接起来的有分枝结构的含硫酸根的高分子聚合物。它能与重金属离子相结合，也能溶于水或稀酸，不溶于乙醇、丙酮、氯仿等溶剂中。因此，可通过水提醇沉的方法得到褐藻糖胶。

2.2. 褐藻胶

褐藻胶(Alginate)是1881年Stanford在褐藻中发现的一种细胞间多糖,存在于细胞质中,是由 α -1,4-D-甘露糖醛酸和 β -1,4-L-古罗糖醛酸不规则地连接起来的线型长链分子[10]。其次,它包括水溶性褐藻酸钠、钾、铵盐以及水不溶性褐藻酸及其钙、铁盐等,但在市场上褐藻胶主要是指褐藻酸钠[9]。褐藻胶是一种水溶性高粘度胶体,且呈酸性,可通过碱提酸沉的方法得到。

2.3. 褐藻淀粉

褐藻淀粉(Laminaran)是1885年Schmiedebegr首先从褐藻中提取出来的一种胞内多糖。1939年Barry根据对海带淀粉结构的研究结果提出,它主要是由 β -1,3-D-葡萄糖组成[11]。褐藻淀粉是一种中性葡萄糖,其磺化产物为褐藻淀粉硫酸酯;研究表明褐藻淀粉硫酸酯有较多生物活性如:抗凝血、抗血栓和降低血清胆固醇等,在临床上对防治动脉粥样硬化和血栓形成具有重要意义,具有研究和开发新药的前景[12]。

3. 海带多糖提取与分离

3.1. 提取方法

海带多糖的提取方法有很多,主要包括:水浸提取法、酸提取法、碱提取法、酶提取法和超声、微波辅助提取法等;其主要原理都是通过破坏细胞壁和细胞膜,使海带多糖游离出来而得到[13]。其中水提取法是海带多糖的传统方法,可通过增加水量、提取时间、提取次数和改变提取温度等来提高提取效率,操作简单且较经济,但是温度过高会破坏多糖活性[14]。酸提取法是常用的海带多糖提取方法,多糖的提取率较大,但此方法容易使多糖水解[15]。碱提取法较常用,褐藻胶在碱性条件下以其盐的形式存在,增大提取率[14]。酶提取法相比于其他方法较温和,不易破坏多糖,并且酶具有专一性和高效性等特点,海带多糖的提取率较高[16]。超声波的空化效应能增加对原料的破碎效果,增加多糖溶出率[17];另微波的热效应有效地使细胞破裂,提高多糖的提取率;可见超声波和微波可作为有效的辅助条件,结合其他提取方法提高海带多糖的得率[18]。每个提取方法都有不同的优缺点,因此经常两或三个方法结合起来提取海带多糖,效率更高,得率更大。

3.2. 分离纯化

通过以上方法提取得到的海带多糖一般为多糖混合物,需要经过分离纯化得到均一的多糖。常用的分离方法有:分级沉淀法、季铵盐沉淀法、盐析法、金属络合法以及柱层析法等,其中属于分级沉淀法中的乙醇醇沉法最为常用[19]。分离后得到的多糖依然为粗品,里面还有许多杂质如:蛋白质、色素以及其他小分子杂质等,因此,需要进一步的对其进行纯化。

传统的脱蛋白一般采用溶剂沉淀法,常用的方法有:Savage法、三氯乙酸法、三氟三氯乙烷法等;此外复合酶法也可有效地脱除蛋白,色谱柱法除蛋白也逐渐兴起。多糖脱色的方法主要有:乙醇洗涤法、活性炭处理法、双氧水法和色谱柱吸附脱色法等[19]。除去小分子物质的方法主要是透析法,利用半透膜去除多糖液中的小分子化合物,其操作简便[20]。通过上述分离纯化方法可得到较纯的均一多糖,如褐藻糖胶、褐藻胶和褐藻淀粉等,以备下一步实验需要。

4. 海带多糖的生物活性

4.1. 抗肿瘤作用

多项研究证明, 海带多糖具有抗肿瘤作用[21]。海带多糖抗肿瘤作用的机理较多, 最主要的作用机制是直接抑制肿瘤细胞的生长, 将从海带等褐藻中提取的高纯度 U2 岩藻多糖类物质注入人工培养的骨髓性白血病细胞和胃癌细胞后, 其细胞内的染色体就会被胞内酶所分解, 而正常细胞不受影响[22]。还可通过调动或增强免疫细胞的活性而达到抑制或杀死肿瘤细胞。它不仅能激活 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞、自然杀伤细胞、杀伤性 T 细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)等免疫细胞, 还能促进白细胞介素 21 (IL21)、白细胞介素 22 (IL22)、肿瘤坏死因子(TNF)和干扰素(IFN)等细胞因子的生成, 调节抗体和补体, 从多个方面抑制肿瘤[22]。另外也可通过抑制自由基产生和清除自由基等方式来预防癌症、肿瘤的发生[23]。

4.2. 抗菌、抗病毒作用

海藻中所含抗菌活性物质的活性有显著的季节性变化, 海带类型以冬季海带的活性物质含量最高[24]。其中, 褐藻酸银[25]是由海带中的褐藻酸钠制备的, 当该盐的加入量大于 0.6%时, 能抑制处于旺盛生长期的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌这两种细菌的生长。

海带多糖具有抗 HIV 作用, 可以用于艾滋病的治疗中。从海带中水提得到的具有一定浓度的多糖作用于 HIV, 并与淋巴细胞温育后, 则不存在抗原阳性的细胞, 病毒的逆转录酶活性被 50~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的多糖强烈抑制[26]。虽然海带多糖的抗病毒作用未应用于临床, 但它可作为一种潜在的抗病毒药。

4.3. 免疫调节作用

巨噬细胞是机体内一种能够分泌细胞毒效应分子并对肿瘤细胞与入侵到机体的外来病原微生物具有抑制或清除作用的免疫效应细胞。但是没有活化的巨噬细胞, 其吞噬杀伤作用是有限的[27]。

海带多糖是一种对巨噬细胞、T 细胞有直接作用的免疫调节剂, 对免疫低下的小鼠的免疫功能有促进作用, 对于改善机体免疫机能具有重要意义[28]。王庭欣等[29]探究结果显示, 海带多糖对正常和免疫抑制小鼠 T 淋巴细胞增殖能力具有明显的增强作用, 且可以使自然杀伤细胞(NK)的活性增强[30]。同时从细胞免疫、体液免疫、非特异性免疫等三个方面研究了海带多糖的免疫功能, 海带多糖能明显增强巨噬细胞吞噬功能, 且随剂量的增加其功能有增殖趋势[24]。

4.4. 降血糖作用

王美华等[31]在小鼠糖耐量试验中发现, 海带多糖能够有效的降低小鼠的血糖。姜文等[32]通过给患有 2 型糖尿病的小鼠进行昆布多糖灌胃治疗, 结果发现经海带多糖处理的小鼠比未经处理的小鼠的血液中胰岛素含量高。由此可以得出, 海带多糖与胰岛素有协同作用, 能够降低血糖。王庭欣[13]发现海带多糖不仅能明显降低糖尿病小鼠血糖和尿素氮, 而且能增加糖尿病小鼠的血清钙和血清胰岛素含量, 对四氧嘧啶所致的胰岛损伤具有明显的恢复作用, 有降血糖及保护胰岛细胞的功能。

因此, 海带多糖可通过促进胰岛细胞分泌胰岛素、提高 InsR 蛋白和 CrIR 蛋白表达水平、调节蛋白质代谢、增强机体抗氧化作用以及降低体内游离脂肪酸水平等途径来降低机体血糖, 是一种安全无毒的降糖因子[33]。

4.5. 降血脂作用

高脂血症的主要危害是导致动脉粥样硬化[34], 从而促进其他疾病的发生。体内一氧化氮代谢异常及

氧化和抗氧化系统的动态平衡发生紊乱或破坏,将加速细胞衰老而诱发疾病[35]。徐新颖[28]等发现海带多糖的降血脂作用机制,可能是通过提高机体 SOD 抗氧化酶的活性,降低体内氧化产物的含量而起到降血脂的作用。流行病学调查表明,血浆低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)水平与动脉粥样硬化的发生呈显著正相关($P < 0.001$) [36],而 LDL 含量升高是心肌梗死的危险因素,高密度脂蛋白(HDL)能将外周血中多余的胆固醇带回肝脏代谢生成胆汁酸,因此 HDL 升高是抗心肌梗死的安全因子[37]。近年研究表明,氧化低密度脂蛋白(oxidized LDL, ox-LDL)是损伤血管内皮细胞的真正因素,也是最重要的致粥样硬化因子[38] [39]。

5. 结论与展望

随着“三高症”发生率日益升高,解决当前预防和治疗该类疾病的难题也显得尤为迫切。海带中主要成分有:糖类、氨基酸、微量元素和维生素以及其它成分等。其中最主要的活性成分为海带多糖,包括:褐藻糖胶、褐藻胶和褐藻淀粉;而对于海带多糖的提取纯化已经有许多较成熟有效的方法。同时,对海带多糖生物活性的研究也还在持续进行,甚至可以说这一直是一个研究热点。本文通过查阅和搜集大量文献,整理总结出较全面的海带多糖的生物活性及研究历程。研究表明海带多糖具有抗肿瘤、抗菌、抗病毒、降血糖、降血脂、免疫调节等作用,其对于新药的开发和临床的应用具有较大的价值和前景。

相较于现在常用的一些降“三高”、抗肿瘤的药品,都普遍存在一些不可忽视的毒副作用,而海带作为一种广泛使用的可药食两用的褐藻,具有高产、天然、低价等特点,并且海带多糖在降“三高”、抗肿瘤、抗菌、抗病毒、调节免疫等方面的作用可观,所以在人人追求健康绿色生活的当下,海带多糖对于新药的开发和临床的应用具有较大的价值和前景。我们需要合理且尽可能地充分利用海带多糖重要的生物学功能,以及海带的产量大、价格低等优势,以达到海带的最大利用化,从中挖掘巨大的财富、提高海洋资源的价值。

基金项目

本论文由浙江海洋大学 2018 年“挑战杯”大学生课外学术科技作品竞赛、浙江海洋大学大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)资助。

参考文献

- [1] 郑荣寿,顾秀瑛,牵雪婷,张思维,曾红梅,孙可欣,邹小农,夏昌发,杨之洵,李贺,陈万青,赫捷. 2000-2014 年中国肿瘤登记地区癌症发病趋势及年龄变化分析[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 593-600.
- [2] 姚骏,张弘,郭森,等. 海带的生物活性及系列产品开发研究进展[J]. 食品研究与开发, 2018, 39(8): 198-202.
- [3] 王小军,刘昌衡,袁文鹏,等. 风味海带酱的研制[J]. 农产品加工·学刊, 2008, 21(6): 39-41.
- [4] 程艳,陈丽娇,肖欣欣,等. 国内外海带加工现状与福建省的发展对策[J]. 渔业研究, 2011, 33(2): 89-92.
- [5] Mertens, A. and Holvoet, P. (2001) Oxidized LDL and HDL: Antagonists in Atherothrombosis. *The FASEB Journal*, **15**, 2073-2084. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0273rev>
- [6] Wang, L.C., Wang, X.Y., Wu, H., *et al.* (2014) Overview on Biological Activities and Molecular Characteristics of Sulfated Polysaccharides from Marine Green Algae in Recent Years. *Marine Drugs*, **12**, 4984-5020. <https://doi.org/10.3390/md12094984>
- [7] 杨晓雪. 海带多糖综合提取纯化工艺的研究[D]: [硕士学位论文]. 泰安: 山东农业大学, 2017.
- [8] 李林,罗琼,张声华. 海带中褐藻糖胶的组成分析[J]. 中国食品学报, 2001, 1(1): 46-49.
- [9] 纪明侯. 海藻化学名词解释[J]. 海洋科学, 1981(3): 63.
- [10] 张海容. 褐藻多糖[J]. 生物学通报, 2006(4): 7-8.

- [11] 纪明侯. 海藻化学研究的进展[J]. 海洋与湖沼, 1965(3): 306-328.
- [12] 范曼芳, 陈琼华. 褐藻淀粉和褐藻淀粉硫酸酯的制取、分析及生物活性比较[J]. 中国药科大学学报, 1988(1): 30-34.
- [13] 程晓芳, 袁丹丹, 张余慧, 王琤(韦华). 海带多糖的生理活性及其在食品中的应用研究进展[J/OL]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1759.TS.20181113.1857.018.html>, 食品工业科技: 1-14, 2019-01-17.
- [14] 吴凤娜, 张玲. 海带多糖及其提取方法[J]. 山东食品发酵, 2011(3): 36-38.
- [15] 张慧玲. 海带多糖的提取方法综述[J]. 科技创新导报, 2009(24): 8.
- [16] 任壮, 赵基思, 郑钧源, 武文洁. 超声波协同酶法提取海带多糖工艺优化及海带饮料配制[J]. 现代化工, 2018, 38(3): 182-186.
- [17] 刘志新, 刘金富, 徐凤, 潘欣, 李荣, 丁国芳. 超声波复合酶法提取海带多糖的工艺优化[J]. 安徽农业科学, 2013, 41(20): 8467-8469.
- [18] 何传波, 魏好程, 熊何健, 汤凤霞, 吴国宏. 酶与微波处理对海带多糖提取及抗氧化活性的影响[J]. 食品科学, 2013, 34(18): 51-55.
- [19] 赵瑞希. 海藻多糖提取、纯化及其补体结合活性的研究[D]: [硕士学位论文]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2015.
- [20] 刘欢, 陈胜军, 杨贤庆. 海藻多糖的提取、分离纯化与应用研究进展[J]. 食品工业科技, 2018, 39(12): 341-346.
- [21] Kaeffer, B., Benard, C., Lahaye, M., *et al.* (1999) Biological Properties of Ulvan, a New Source of Green Seaweed Sulfated Polysaccharides, on Cultured Normal and Cancerous Colonic Epithelial Cells. *Planta Medica*, **65**, 527-531. <https://doi.org/10.1055/s-1999-14009>
- [22] 牛文, 赵云峰, 徐承水. 海带多糖生物活性的研究进展[J]. 科技信息(科学教研), 2008(22): 343-345.
- [23] Takashi, K., Toshihiro, Y., Noriko, M., *et al.* (2005) Inhibitory Effects of Laminaran and Low Molecular Alginate against the Putrefactive Compounds Produced by Intestinal Microflora *in Vitro* and in Rats. *Food Chemistry*, **91**, 745-749. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.06.047>
- [24] 谭雯文, 秦宇. 海带多糖生物活性的研究进展[J]. 广西轻工业, 2009, 25(7): 5-7.
- [25] Lee, H.S., *et al.* (2003) Preparation of Antibacterial Agent from Sea-Weed Extract and Its Antibacterial Effect. *Hanguk Susan Hakhoechi*, **33**, 32-37.
- [26] Muto, S. (1988) Polysaccharides from Marine Algae and Antiviral Drugs Containing the Same as Active Ingredient. European Patent Application, EP295956, 1988-12-21.
- [27] Robertson, R.C., Guihéneuf, F., Bahar, B., *et al.* (2015) The Anti-Inflammatory Effect of Algae-Derived Lipid Extracts on Lipopolysaccharide (LPS)-Stimulated Human thp-1 Macrophages. *Marine Drugs*, **13**, 5402-5424. <https://doi.org/10.3390/md13085402>
- [28] 钱风云, 傅德贤, 等. 海带多糖功用研究进展[J]. 精细与专业化学品, 2003, 11(8): 11-15.
- [29] 王庭欣, 夏立娅, 吴广臣, 等. 海带多糖对小鼠 T 淋巴细胞及 NK 细胞活性的影响[J]. 河北大学学报, 2008, 28(6): 656-658.
- [30] 张悦, 王静, 李铁军. 海带多糖抗肿瘤活性研究进展[J]. 药学实践杂志, 2016, 34(5): 393-395, 473.
- [31] 王美华, 查保国, 许敏. 海参肽与海带多糖对小鼠血糖水平的影响[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(24): 145-146.
- [32] 姜文, 王亚男, 于竹芹, 等. 海带多糖对在 2 型糖尿病小鼠血糖水平的影响[J]. 临床医学工, 2012, 19(9): 1465-1466.
- [33] 王庭欣, 赵文, 蒋东升, 秦淑贞, 马晓彤. 海带多糖对糖尿病小鼠血糖的调节作用[J]. 营养学报, 2001, 23(2): 137-139.
- [34] Iversen, A., Jensen, J.S., Scharling, H., *et al.* (2009) Hyper Cholesterolaemia and Risk of Coronary Heart Disease in the Elderly: Impact of Age: City Heart Study. *European Journal of Internal Medicine*, **20**, 139-144. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2008.06.003>
- [35] 徐新颖, 秦丽华, 郭云良, 栾丽菊. 海带多糖在高脂血症大鼠中的降血脂和抗氧化作用[J]. 解剖学报, 2010, 41(5): 693-697.
- [36] Holvoet, P., Jenny, N.S., Schreiner, P.J., *et al.* (2007) The Relationship between Oxidized LDL and Other Cardiovascular Risk Factors and Subclinical CVD in Different Ethnic Groups: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*, **194**, 245-252. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.08.002>
- [37] 魏碧娜. 海带多糖的提取及生物活性研究[D]: [硕士学位论文]. 福州: 福建农林大学, 2016.

-
- [38] Puddu, G.M., Cravero, E., Arnone, G., *et al.* (2005) Molecular Aspects of Atherogenesis: New Insights and Unsolved Questions. *Journal of Biomedical Science*, **12**, 839-853. <https://doi.org/10.1007/s11373-005-9024-z>
- [39] 吴伟, 齐若梅, 李睿, 等. 阿司匹林抑制 ox-LDL 诱导内皮细胞炎症分子表达的研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(4): 472-475.

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2330-1724, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ojs@hanspub.org