



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116570629 A

(43) 申请公布日 2023. 08. 11

(21) 申请号 202310325765.1

(22) 申请日 2023.03.30

(71) 申请人 艾兰得营养品泰州有限公司

地址 225300 江苏省泰州市健康大道805号  
G101栋

(72) 发明人 闫述模 钱忠旭 姜子辰 孙圣涛

(74) 专利代理机构 北京华夏博通专利事务所  
(普通合伙) 11264

专利代理师 赵立萍

(51) Int. Cl.

A61K 35/747 (2015.01)

A61P 1/12 (2006.01)

A61K 35/745 (2015.01)

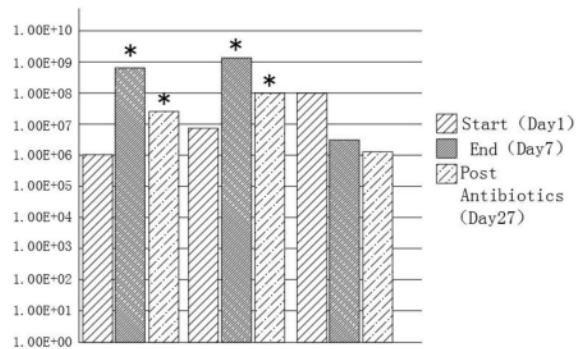
权利要求书1页 说明书7页 附图1页

(54) 发明名称

一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法

(57) 摘要

本发明属于微生物技术领域,尤其为一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法,所述益生菌组合物包括组分A和组分B,所述组分A包括4株菌株组成的益生菌组合物,杆菌CUL60、嗜酸乳杆菌CUL21、动物双歧杆菌乳亚种其中组分A主要由嗜酸乳CUL34和两歧双歧杆菌CUL20的四株功效菌株组成,所述分B包括糖醇、益生元、果粉、香精、维生素C以及制成常见药药剂型必须添加的辅料,所述常见药药剂型包括片剂、粉剂、颗粒剂、硬胶囊剂和丸剂。本发明提供的预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法,制得的益生菌组合物可以抑制抗生素治疗期间或治疗后潜在有害菌的生长,并降低抗生素治疗后艰难梭菌及艰难梭菌毒素阳性引起的腹泻发生率。



1. 一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物,其特征在于:所述预防和治疗腹泻的益生菌组合物包括组分A和组分B。

2. 根据权利要求1所述的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物,其特征在于:所述组分A包括4株菌株组成的益生菌组合物,具体菌株包括嗜酸乳杆菌CUL60、嗜酸乳杆菌CUL21、动物双歧杆菌乳亚种CUL34和两歧双歧杆菌CUL20。

3. 根据权利要求1所述的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物,其特征在于:所述组分B包括糖醇、益生元、果粉、香精、维生素C以及制成常见药药剂型必须添加的辅料;

所述常见药药剂型包括片剂、粉剂、颗粒剂、硬胶囊剂和丸剂。

4. 根据权利要求1所述的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物:所述预防和治疗腹泻的益生菌组合物每日服用剂量建议 $0.2-1.0 \times 10^{11}$ 亿cfu总活菌数。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物的制备方法,其特征在于:主要包含预防和治疗腹泻的益生菌组合物粉剂、硬胶囊和片剂的制备工艺。

6. 根据权利要求5所述的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物的制备方法,其特征在于:所述预防和治疗腹泻的益生菌组合物粉剂制备工艺包括以下步骤:

S1、控制车间的温湿度;

S2、将组分A和组分B混合均匀;

S3、进行真空干燥,控制干燥后的水活度;

S4、通过真空上料至分装机料斗内,由分装机分装成3g/条。

## 一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及微生物技术领域,具体为一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 随着近几十年来大量应用广谱抗生素,抗生素引起腹泻的发病率和死亡率不断提高,医院中的病人服用抗生素后有3%~29%的病人会引起腹泻;而艰难梭菌(*Clostridium difficile*,CD)则是引起这些腹泻的主要致病菌。艰难梭菌在健康成人体内的定植率为3%,然而在医院中则达到15%~35%。艰难梭菌是一种革兰氏阳性芽孢杆菌,在1935年第一次发现,并于1978年被认定为条件致病菌。艰难梭菌引起的腹泻症状从温和性腹泻到急性腹泻、中毒性巨结肠炎,甚至能够引起死亡。有许多临床实验证明,益生菌可以辅助治疗和预防艰难梭菌引起腹泻(*Clostridium difficile*—associated diarrhea,CDAD)。

[0003] 益生菌,根据近些年的描述总体上可以总结为:活的微生物,当有足够数量到达人体或动物肠道仍然保持活性并能发挥对宿主有益健康的作用。2001年FAO/WHO对益生菌的概述进行了规范,“益生菌(Probiotics)是一类活的微生物,当有足够数量的活菌体到达宿主肠道、定殖从而改变宿主肠道菌落平衡,进而对宿主起健康效应”。益生菌是人体肠道中的重要微生物,肠道内益生菌在调节免疫应答、维持粘膜屏障、抑制病原体过度生长和炎症因子生成中具有重要作用。

[0004] 现有专利《CN 111088181 B》公开了一株短双歧杆菌BK55,可显著抑制艰难梭菌的生长、孢子产生、毒力基因表达和毒素产量,还可以破坏艰难梭菌细胞膜通透性、完整性,从而使艰难梭菌细胞胞内物质外泄而致菌体死亡。

[0005] 目前已发现的可用于预防和治疗腹泻的益生菌组合物仍然较少,缺少可以抑制抗生素治疗期间或治疗后潜在有害菌的生长,并降低抗生素治疗后艰难梭菌及艰难梭菌毒素阳性引起的腹泻发生率的益生菌组合物。

[0006] 因此我们提出了一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法来解决上述问题。

### 发明内容

[0007] (一)解决的技术问题

[0008] 针对现有技术的不足,本发明提供了一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法,解决了现有技术已发现的可用于预防和治疗腹泻的益生菌组合物仍然较少,缺少可以抑制抗生素治疗期间或治疗后潜在有害菌的生长,并降低抗生素治疗后艰难梭菌及艰难梭菌毒素阳性引起的腹泻发生率的益生菌组合物的问题。

[0009] (二)技术方案

[0010] 本发明为了实现上述目的具体采用以下技术方案:

[0011] 一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法,包括组分A和组分B。

[0012] 进一步的,组分A包括4株菌株组成的益生菌组合物,具体菌株包括嗜酸乳杆菌 CUL60 (*Lactobacillus acidophilus*CUL60),菌株保藏编号为NCIMB 30157;嗜酸乳杆菌 CUL21 (*Lactobacillus acidophilus*CUL21),菌株保藏编号为NCIMB 30156;动物双歧杆菌乳亚种CUL34 (*Bifidobacterium animalis* subsp.*Lactis* CUL34),菌株保藏编号为NCIMB 30172、两歧双歧杆菌CUL20 (*Bifidobacterium bifidum*CUL20),菌株保藏编号为NCIMB 30153。

[0013] 优选的,将4株菌株的组合物命名为Lab4益生菌;其中嗜酸乳杆菌CUL60和嗜酸乳杆菌CUL21是共生发酵菌,动物双歧杆菌乳亚种CUL34和两歧双歧杆菌CUL20是共生发酵菌;优选菌株进行共生发酵,可以提高菌粉的稳定性。

[0014] 优选的,Lab4益生菌的单位质量菌落总数为 $1.0-4.5 \times 10^{11}$ cfu/g。

[0015] 优选的,Lab4益生菌的每日服用剂量建议 $0.2-1.0 \times 10^{11}$ 亿cfu总活菌数。

[0016] 进一步的,组分B包含糖醇、益生元、果粉、香精、维生素C以及制成常见药学剂型必须添加的辅料。

[0017] 优选的,益生元包含抗性糊精、聚葡萄糖、菊粉、低聚木糖、低聚果糖、低聚异麦芽糖、低聚半乳糖、大豆低聚糖。

[0018] 优选的,糖醇包含赤藓糖醇、木糖醇、山梨糖醇、甘露糖醇、乳糖醇、麦芽糖醇、异麦芽糖醇。

[0019] 优选的,果粉包含苹果果汁粉、芒果果汁粉、百香果果汁粉、橘子果汁粉、菠萝蜜果汁粉、荔枝果汁粉、香蕉果汁粉、山竹果汁粉、菠萝果汁粉、哈密瓜果汁粉、金桔果汁粉、葡萄果汁粉、奇异果果汁粉、酸梅果汁粉、西瓜果汁粉、水蜜桃果汁粉、柠檬果汁粉、文旦柚果汁粉、红葡萄果汁粉、甜橙果汁粉、石榴果汁粉、黑加仑果汁粉、蓝莓果汁粉、蔓越莓果汁粉、覆盆莓果汁粉、草莓果汁粉、西印度樱桃果汁粉、巴西莓果汁粉、红心芭乐果汁粉、青梅果汁粉、洛神果汁粉、乌梅果汁粉、樱桃果汁粉、雪梨果汁粉、桑葚果汁粉。

[0020] 优选的,上述药学剂型包含片剂、粉剂、颗粒剂、硬胶囊剂、丸剂。

[0021] 优选的,上述辅料包含药学上通常使用的填充剂、粘合剂、润湿剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂中的一种或多种

[0022] 优选的,所述产品包含在药品、保健品、食品中的应用。

[0023] 为了解决上述第二个技术问题,上述一种具有缓解便秘型肠易激综合症的益生菌组合物制剂的制备方法,主要包含粉剂、片剂、硬胶囊的制备工艺。

[0024] 优选的,所述预防和治疗腹泻的益生菌组合物粉剂制备工艺,包括以下步骤:1)控制车间的温湿度;2)将组分A和组分B混合均匀;3)然后进行真空干燥,控制干燥后的水活度;4)通过真空上料至分装机料斗内,由分装机分装成3g/条。

[0025] 优选的,上述车间温湿度要求为:温度 $18 \sim 26^\circ\text{C}$ ,相对湿度低于30%RH。

[0026] 优选的,上述组分A中Lab4益生菌 $\geq 250$ 亿cfu/包。

[0027] 优选的,上述组分B中包含维生素C用量为1-10mg。

[0028] 优选的,上述组分B中包含益生元重量百分比为10%-50%。

[0029] 优选的,上述组分B中包含果粉重量百分比为2%-20%。

[0030] 优选的,上述真空干燥工艺中,水活度要求0.05-0.3。

[0031] (三)有益效果

[0032] 与现有技术相比,本发明提供了一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物及其制备方法,具备以下有益效果:

[0033] 本发明,提供一种主要四株功效菌株包括嗜酸乳杆菌CUL60、嗜酸乳杆菌CUL21、动物双歧杆菌乳亚种CUL34和两歧双歧杆菌CUL20的益生菌组合物,经过临床实验验证,该益生菌组合物可以抑制抗生素治疗期间或治疗后潜在有害菌的生长,并降低抗生素治疗后艰难梭菌及艰难梭菌毒素阳性引起的腹泻发生率;具体表现在:1)艰难梭菌阳性安慰剂组患者与益生菌组患者的毒素检测有32%的差异;2)益生菌组中,艰难梭菌相关毒素阳性发生腹泻的比例较安慰剂组降低4.35%;3)根据对幽门螺杆菌患者使用抗生素治疗后,粪便中菌群的统计分析,发现益生菌可以降低潜在有害菌的过度生长;因此,将其用于制备用于预防和/或治疗抗生素相关性腹泻或抗生素相关性腹泻的食品或药品具有很好的前景。

## 附图说明

[0034] 图1为本发明xx结构示意图。

## 具体实施方式

[0035] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

### [0036] 实施例1

[0037] 本发明一个实施例提出的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物硬胶囊,其制备方法如下:1)控制车间的温湿度:温度18~26℃,相对湿度低于30%RH;2)将Lab4益生菌和辅料混合均匀;3)然后进行真空干燥,控制干燥后的水活度低于0.2;4)充填选丸后分装到相应的包材中。制得益生菌总活菌数为250亿cfu/粒的硬胶囊。

### [0038] 测试例1临床资料

[0039] 艰难梭菌试验研究:补充益生菌对于艰难梭菌腹泻发病率的影响

[0040] 该研究在剑桥的Addenbrooke医院进行,招募了138名需要抗生素治疗的老年患者,随机平均分为两组。第一组每天接受250亿Lab4益生菌与其处方抗生素一起使用20天,第二组则使用安慰剂与其处方抗生素一起使用20天。在开始抗生素处方后36h内开始服用益生菌或安慰剂,益生菌组26.88h开始服用,安慰剂组26.4h开始服用。通过记录排便习惯和分析粪便样本来评估Lab4益生菌预防CDAD的功效。

[0041] 在治疗期间,益生菌组和安慰剂组各出现15名腹泻患者,其中安慰剂组中有5名艰难梭菌毒素测定阳性,益生菌组中有2名患者艰难梭菌毒素测定阳性。对这些数据进行统计分析,益生菌组中,艰难梭菌相关毒素阳性发生腹泻的比例较安慰剂组降低4.35%。

[0042] 通过分析第20天的粪便样本分析发现,有20名患者被检出艰难梭菌阳性,而这138名老年患者入院时仅有4名患者被检出艰难梭菌阳性。这20名艰难梭菌阳性的患者在安慰剂组中有9名,其中7名患者被检出艰难梭菌毒素阳性,6人出现腹泻症状;剩下益生菌组中的11名中,有5名患者被检出艰难梭菌毒素阳性,2名出现腹泻症状。经过数据统计分析发现,现艰难梭菌阳性安慰剂组患者与益生菌组患者的毒素检测有32%的差异。数据见下表

1。

	安慰剂组	益生菌组
[0043] 艰难梭菌阳性	9 人	11 人
艰难梭菌毒素阳性	7 人	5 人
腹泻症状	6 人	2 人

[0044] 表1数据表明补充Lab4益生菌可以减少住院患者中艰难梭菌腹泻的发生率。

[0045] 测试例2临床资料

[0046] 益生菌对预防抗生素治疗后肠道菌群破坏的影响：双盲，安慰剂对照试验研究

[0047] 该研究在剑桥的Addenbrooke医院进行，招募了30位被诊断为幽门螺杆菌感染的患者。患者在其他方面健康，除了消化性溃疡，没有其他胃肠道疾病，被认为与他们的幽门螺杆菌感染有关。在研究前的6周内，他们没有接受过任何抗生素治疗或接受过任何饮食干预。根据剑桥当地研究伦理委员会批准的程序，所有参与者都给予了参与试验的书面知情同意。

[0048] 将30名志愿者随机分为3组，每10例一组。所有参与患者接受7天根除三联治疗：阿莫西林500mg q.i.d, 甲硝唑400mg t.i.d. 和兰索拉唑30mg b.i.d., 持续7天。I组的治疗方案为第1天至第15天使用安慰剂；II组的治疗方案为第1天至第7天使用安慰剂，第8天至第15天补充益生菌；III组的治疗方案为第1天至第15天补充益生菌。益生菌每日服用量为250亿cfu Lab4益生菌，安慰剂包括一个惰性载体麦芽糊精。在实验过程中，由于有8名患者未遵循服用要求被剔除，剩余22名患者重新分组：I组有7人，包括4位男性，3名女性；II组有9人，包括1名男性，8名女性；III组有6人，包括2名男性，4名女性。分别在Day1、Day7、Day12、Day17、Day27等5个时间点取粪便样品进行分析，以评估肠道微生物群中不同的细菌群体。数据见下表2。

微生物群体	I 组 (n=7)				
	Day1	Day7	Day12	Day17	Day27
[0049] 厌氧菌总数	9.3±0.3(7)	8.8±0.6(7)	9.7±0.1(7)	9.2±0.6(7)	9.5±0.6(7)* <sup>y</sup>
Total anaerobes					
拟杆菌属	8.9±0.4(7)	7.6±1.3(6)	8.7±0.4(7)	6.7±1.3(6)	5.6±1.8(5)
Bacteroides spp.					

	总乳酸菌	8.5±0.4(7)	8.4±0.8(7)	9.0±0.7(7)	7.1±1.3(6)	6.7±1.6(6)
	Total lactic acid bacteria					
	双歧杆菌属	5.6±1.5(5)	6.2±1.7(5)	8.7±0.8(7)* <sup>y</sup>	5.1±1.5(5)	6.6±1.6(6)
	Bifidobacterium spp.					
	乳酸菌属	6.8±1.3(6)	6.6±1.3(6)	8.0±0.7(7)	4.7±1.7(4)	4.0±1.9(4)
	Lactobacillus spp.					
	总兼性厌氧菌	6.1±0.5(7)	8.8±0.6(7)*	8.0±0.5(7)* <sup>y</sup>	7.4±0.8(7) <sup>y</sup>	7.6±0.7(7)*
	Total facultative anaerobes					
	肠杆菌	4.8±1.3(5)	8.6±0.6(7)*	7.7±0.5(7)* <sup>y</sup>	6.8±1.2(6) <sup>y</sup>	5.5±1.2(6)
	Enterobacteriaceae					
	肠球菌/链球菌属	2.1±1.0(3)	5.5±1.5(5)	5.4±1.1(6)	6.4±0.8(7)*	5.8±0.6(7)
	Enterococcus/Streptococcus spp.					
	葡萄球菌属	<2.0(2)	6.5±1.4(6)	5.0±1.1(6) <sup>y</sup>	4.8±1.3(6)	4.0±1.2(6)
	Staphylococcus spp.					
[0050]	微生物群体	II 组 (n=9)				
	Microbial population	Day1	Day7	Day12	Day17	Day27
	厌氧菌总数	9.1±0.4(9)	9.4±0.5(9)	9.7±0.3(9)	8.9±0.3(9)	8.9±0.4(9)
	Total anaerobes					
	拟杆菌属	7.8±1.1(8)	6.4±1.6(6)	5.9±1.5(8)	6.4±1.4(7)	6.2±1.2(7)
	Bacteroides spp.					
	总乳酸菌	7.7±1.0(8)	9.2±0.3(9)	8.6±0.3(8) <sup>y</sup>	8.4±0.4(9) <sup>y</sup>	8.1±0.6(9)
	Total lactic acid bacteria					
	双歧杆菌属	4.8±1.5(5)	7.0±1.3(7)	5.6±1.4(5) <sup>y</sup>	5.2±1.5(6) <sup>y</sup>	6.2±1.3(7)
	Bifidobacterium spp.					
	乳酸菌属	6.4±1.3(7)	5.9±1.5(6)	6.4±1.2(7)	6.7±1.0(8)	7.1±0.4(8)
	Lactobacillus spp.					
	总兼性厌氧菌	6.9±0.9(8)	9.2±0.4(9)**	8.6±0.3(8)*	7.8±0.7(9)* <sup>y</sup>	7.0±0.4(9) <sup>z</sup>
	Total facultative anaerobes					
	肠杆菌	6.8±0.9(8)	7.9±1.1(6)*	6.0±1.2(8)	4.6±1.5(6) <sup>y</sup>	4.1±1.3(6) <sup>y</sup>
	Enterobacteriaceae					

肠球菌/链球菌属	4.8±1.0(7)	7.7±1.0(9)*	7.8±0.5(7)*	6.7±0.6(9) <sup>y</sup>	6.0±0.3(9) <sup>z</sup>
Enterococcus/Streptococcus spp.					
葡萄球菌属	3.5±0.9(6)	6.4±1.2(7)*	5.8±1.2(6)*	4.4±0.8(8)	3.9±0.8(7) <sup>y</sup>
Staphylococcus spp.					
微生物群体	III 组 (n=6)				
Microbial population	Day1	Day7	Day12	Day17	Day27
厌氧菌总数	10.0±0.2(6)	8.9±0.5(6)*	9.3±0.5(6)	9.0±0.6(6)	9.3±0.7(6) <sup>y</sup>
Total anaerobes					
拟杆菌属	7.5±1.9(5)	2.9±1.8(2)	4.0±1.9(3)	4.5±2.6(3)	4.4±2.0(3)
Bacteroides spp.					
总乳酸菌	8.8±0.3(6)	8.6±0.4(6)	9.3±0.6(6)	8.9±0.5(6)	8.1±0.5(6)
Total lactic acid bacteria					
双歧杆菌属	5.1±0.9(4)	4.2±1.9(3)	5.5±1.8(4)	6.3±2.1(5)	6.8±1.4(5)
Bifidobacterium spp.					
乳酸菌属	6.8±1.7(5)	6.7±1.5(5)	6.0±2.0(4)	6.4±2.2(5)	6.0±1.9(4)
Lactobacillus spp.					
总兼性厌氧菌	7.9±0.9(6)	6.6±1.6(5)	8.5±1.0(6)	8.4±0.8(6)	6.2±0.5(6)
Total facultative anaerobes					
肠杆菌	7.7±0.9(6)	5.5±1.6(5)	8.3±1.0(6)	8.1±0.7(6)	2.7±1.4(2)
Enterobacteriaceae					
肠球菌/链球菌属	3.7±1.6(4)	6.2±1.5(5)	5.3±1.8(4)	6.4±2.2(5)	5.3±0.2(6)
Enterococcus/Streptococcus spp.					
葡萄球菌属	3.5±1.5(4)	5.6±1.8(4)	4.7±1.6(4)	6.2±2.1(5)	3.8±1.3(4)
Staphylococcus spp.					

[0052] 图示说明:数据以平均计数(对数cfu/g粪便干重)±标准误差表示,括号中显示了携带量(携带特定细菌种群的患者数量)。第一组从第1-15天接受安慰剂,II组从第1-7天接受安慰剂,第8-15天接受益生菌,III组从第1-15天接受益生菌。三组第1-7天都接受幽门杆菌根除治疗。\*代表与第一天相比P<0.05,\*\*代表与第一天相比P<0.01。<sup>y</sup>代表与第7天相比P<0.05,<sup>z</sup>代表与第七天相比P<0.01。

[0053] 结果分析:对于兼性厌氧菌总数来说,

[0054] 1) 与服用抗生素前相比,抗生素治疗结束时,患者的兼性厌氧菌总数显著增加(P<0.05),抗生素治疗后至27天,兼性厌氧菌总数仍然显著增加(P<0.05)(I组)。



[0055] 2) 在抗生素治疗结束时抗生素和安慰剂组患者显著增加(\* $P < 0.05$ ),但在抗生素后引入Lab4益生菌补充剂后数量显著下降(\*\* $P < 0.05$ ) (II组)。

[0056] 3) 整个研究期间,服用抗生素的同时补充Lab4益生菌,兼性厌氧菌总数保持稳定(III组)。

[0057] 结论:补充Lab4益生菌降低了抗生素治疗期间和治疗后的潜在有害菌的过度生长。

[0058] 实施例2

[0059] 本发明一个实施例提出的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物粉剂。

[0060] 制备方法:将450mg Lab4益生菌、4mg 维生素C、100mg 低聚半乳糖、100mg 聚葡萄糖、100mg 低聚果糖、1210mg 抗性糊精混合均匀,然后进行真空干燥降低水活度低于0.2,最后真空上料分装为2g、含有250亿cfu活菌数的条包。

[0061] 实施例3

[0062] 本发明一个实施例提出的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物片剂。

[0063] 制备方法:将200mg Lab4益生菌、50mg 维生素C、200mg 低聚果糖、50mg 草莓、果粉、3mg 的草莓香精、10mg 的硬脂酸镁、487mg 的山梨糖醇混合均匀后进行真空干燥至水活度低于0.20,然后压成1g、含有100亿cfu活菌数的片子,最后包装至合适塑料瓶中即可。

[0064] 实施例4

[0065] 本发明一个实施例提出的一种预防和治疗腹泻的益生菌组合物硬胶囊。

[0066] 制备方法:将200mg Lab4益生菌、200mg 微晶纤维素、4.5mg 硬脂酸镁、45.5mg 低聚果糖混合均匀后超低水活度真空干燥工艺至水活度低于0.20,然后进行胶囊充填,制成450mg、0#、含有100亿cfu活菌数的硬胶囊,最后装进泡罩板中即可。

[0067] 最后应说明的是:以上所述仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,对于本领域的技术人员来说,其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

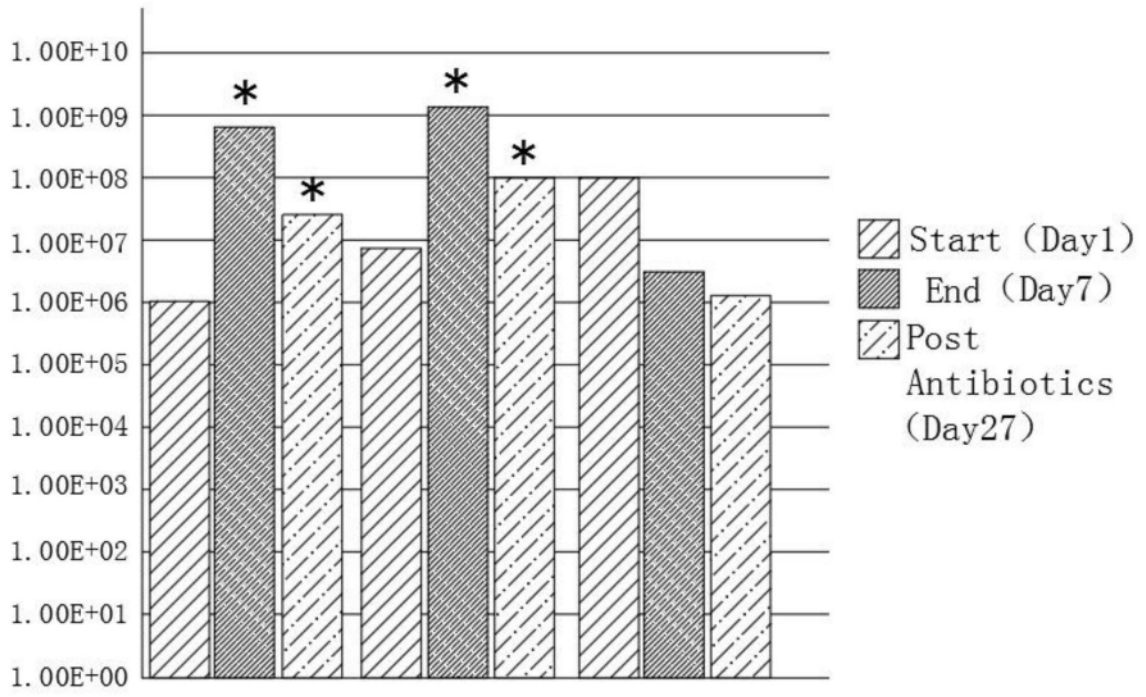


图1