

国外名校最新教材精选

PEARSON
Prentice
Hall

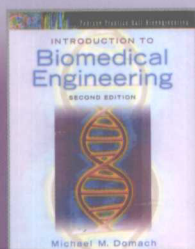
生物医学工程概论

Introduction to Biomedical Engineering

(Second Edition)

[美] 迈克尔·M·多马克 著

(第2版影印版)



Michael M. Domach



西安交通大学出版社
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS

国外名校最新教材精选

Introduction to Biomedical Engineering

生物医学工程概论

(第2版影印版)

ISBN 7-111-25000-0
I·D·1
中图
类
号
出
版
社
定
价
元



西安交通大学出版社

Xi'an Jiaotong University Press

Original edition, entitled INTRODUCTION TO BIOMEDICAL ENGINEERING, 2E, 9780135094013 by DOMACH, MICHAEL M., published by Pearson Education, Inc, publishing as Prentice Hall, Copyright © 2010, 2004 by Pearson Education, Inc., Upper Saddle River, New Jersey 07458.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

China edition published by PEARSON EDUCATION ASIA LTD., and XIAN JIAOTONG UNIVERSITY PRESS Copyright © 2010.

This edition is manufactured in the People's Republic of China, and is authorized for sale and distribution in the People's Republic of China exclusively (except Taiwan, Hong Kong SAR and Macau SAR).

本书英文影印版由培生教育出版集团授权西安交通大学出版社独家出版发行。未经出版者预先书面许可,不得以
任何方式复制或发行本书的任何部分。

本书封面贴有培生教育(Pearson Education)出版集团激光防伪标签,无标签者不得销售。

陕西省版权局著作权合同登记号 图字 25-2010-020 号

图书在版编目(CIP)数据

生物医学工程概论:影印版:英文/(美)多马克(Domach, M. M.)著.
—2版. —西安:西安交通大学出版社,2010.3
书名原文:Introduction to Biomedical Engineering, 2e
ISBN 978-7-5605-3451-0

I. ①生… II. ①多… III. ①生物医学工程-英文 IV. ①R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 020947 号

书 名	生物医学工程概论(第2版影印版)
著 者	(美)迈克尔·M·多马克
策划编辑	赵丽平
责任编辑	鲍 媛
出版发行	西安交通大学出版社 (西安市兴庆南路10号 邮政编码 710049)
网 址	http://www.xjtupress.com
电 话	(029)82668357 82667874(发行中心) (029)82668315 82669096(总编办)
传 真	(029)82668280
印 刷	西安东江印务有限公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
印 数	0001~2000
版次印次	2010年3月第1版 2010年3月第1次印刷
书 号	ISBN 978-7-5605-3451-0/R·103
定 价	42.00元

读者购书、书店添货、如发现印装质量问题,请与本社发行中心联系、调换。

订购热线:(029)82665248 (029)82665249

投稿热线:(029)82665380

读者信箱:banquan1809@126.com

版权所有 侵权必究

推荐者序

生物医学工程的目标就是利用工程方法解决生物学与医学中的科学与技术问题。其研究领域十分广泛,并在不断扩展,已经成为了世界各国最为重视以及最有可能影响社会经济结构与模式的学科之一。正如 MIT 校长 Susan Hockfield 女士指出的“在生命科学方面,人们看到的将是生命科学与物理学和工程学融合所带来的第三次生物革命”。由于涉及生物学、医学、工程学、物理学、化学、数学等众多学科,我们似乎已经无法对生物医学工程学科进行精确的描述,也经常为如何让一个初学者在短时间内较好地掌握该学科的基础知识与基本概念,以及如何让已经在生物医学工程某一领域取得一定成就的学者短时间内较全面地了解该学科全貌等问题而困惑,呈现在读者面前的《生物医学工程概论》(*Introduction to Biomedical Engineering*)较好地解决了上述问题,并试图通过在从分子水平到人体水平这样宽泛的视野内观察生命体,试图通过一些实例设计来使读者能从多个角度更好地认识该学科,并进一步进行实践。本书由美国卡内基梅隆大学的迈克尔·M·多马克教授根据其数十年从事生物医学工程教学与研究经验编著,主要包括了十四章的内容。

开篇讲述了工程与科学的区别,介绍了生物工程、生物化学工程与生物医学工程的研究范畴,同时也对生物工程师所要面对的伦理问题以及生物工程专业学生的就业前景等进行了阐述。

第 1 章对细胞的起源、分类与组成,信息分子 DNA 与基因表型,朊病毒与病毒的区别等生命系统中的基本问题进行了阐述。

第 2 章对开放与封闭系统、定常与非定常状态、质量守恒以及动力学等概念进行了描述,并重点分析了体内相关成分的再利用与

净化等问题,最后,结合质量守恒定律,通过实例定量地分析了生命过程中的物质代谢等过程。

第3章介绍了催化剂在化学反应过程中的作用以及生物系统中酶与反应物之间的关联,同时也介绍了耦合在非自发过程中的意义,最后以ATP生成为例介绍了生物过程中反馈以及反馈控制原理。

第4章对热力学第一定律及其应用、细胞储存和产生能量的机制等进行了量化描述,同时还介绍了能量的测量以及自由能、电势、能斯特方程等内容,本章还对生命过程中释能与产能的耦合特性进行了分析。

第5章首先描述了生物学中结合的特点,接着对酶与底物、代谢调节、基因表达以及免疫反应与细胞信号转导等四种不同过程的结合特性进行了分析。

第6章首先阐述了定量分析结合过程的策略,在此基础上,介绍了平衡常数与单配体单结合位点结合过程之间的关系,重点讲述了酶结合过程,本章最后还对配体与具有多结合位点的蛋白质之间的结合过程进行了分析。

第7章对上述两章介绍的原理进行了实际应用分析。首先对荧光探针技术检测细胞表面分子的类型和含量、利用流式细胞仪筛选细胞、利用酶和蛋白结合设计药物等进行了详细介绍,接着对通过酶溶液检测血液中葡萄糖浓度、利用酶进行食品加工、植物淀粉与纤维素等的降解利用以及酶在化学武器防御和毒性化学药品销毁方面的应用分别进行了描述。

第8章对相关生物技术方法进行了阐述。在微生物工程方面介绍了如何应用细菌生产人胰岛素、如何降低生产过程中细胞的能耗以及如何降低生产过程中废物的产生;另外还介绍了组织工程、DNA疫苗、基因芯片等概念与原理;生物信息学的计算主要以基于特征值的计算方法为例讲述了如何从DNA阵列中提取信息,并如何对这些数据进行处理等问题。

第9章给出了人体的一些基本参数,并分析了消化系统、循环系统、内分泌系统,还基于血液中物质的储存与清除介绍了人工肾的应用。

第10章通过生物力学原理介绍了几个人机工效学的问题,第11章介绍了应力、应变、血液本构方程以及直管道中血液流动等生物流体力学的基本知识,举例分析了心脏做功、注射器推动、红细胞受力等问题,并对心脏辅助设备给与了详细介绍。

第12章首先介绍了弹性模量、表面粗糙度、表面接触角三个生物材料中的重要概念,以及生物材料中需要考虑的血液凝固以及免疫防御问题,另外还结合实例指明在材料可靠和无毒的前提下,可以通过降低植入材料的表面粗糙度、给植入材料表面加载负电荷和对表面进行“自然化”处理等方法减小血液凝固和免疫响应的发生。本章也简单陈述了生物材料力学特性的重要性。

第13章介绍了房室模型的概念以及药物浓度随时间变化的基本方程,并对该方程进行了求解,分析了药物浓度在体内随时间变化的基本特征,本章最后阐述了复杂模型的局限性以及给出了通过简单有效的房室模型,如组织与细胞培养模型,分析药物动力学以减少动物或人体药物试验的建议。

第14章阐述了核磁共振的原理、获取磁共振信号的方法以及提高磁共振图像对比度的建议,并结合诸如活细胞活动信息检测、样品成分分析以及成像等实例介绍了核磁共振在生物医学中的应用。

生物医学工程专业在我国已经有30多年的发展历史,目前已出版的相关教材主要偏重于电子信息技术在生物医学中的应用。本书没有对具体的电子信息技术进行描述,而是在定量阐述分子、细胞与组织器官的行为,以及研究这些行为的技术方法与原理等方面给与了侧重。因此本书不仅仅是为国内的教师和学生提供一本英文原版参考书,它也可以直接作为生物技术、生物医学工程等相关专业本科生、研究生的教科书。衷心希望本书影印版能够在我国大专院校、科研单位受到欢迎和重视,并在工程学、生物学与医学的综合研究中起到重要的作用。

张建保

西安交通大学生命科学与技术学院

前言

写给教师

讲授导论性课程一般有两种方案。一种就是做一些讲座,并邀请一系列各个领域的学者介绍他们的工作,课程结束时,希望学生能够从这些形形色色的有趣报告中思考自己未来将要做什么;另外一种就是从一本手册或者某长篇论著中节选一部分来讲述,但课程内容可能只包括了教师最为熟悉的其中约10%的内容,而将大部分内容省去。

第二版选择了上述两种方案的折中,并保留了第一版中的三个理念。第一,生物医学工程是一个非常宽广的领域,但我们没有为此忧虑,而是充分接受并利用这种宽广性,选择了试图给刚入门的学生展现整个学科全貌的方式。正如我对我的学生所讲的:“可能你现在只对某几个领域感兴趣,比如环保型神经纳米电子增强辅助设备,但是一个熟练的生物医学工程师一定要了解其他同行所从事领域的基础,因为你将来做某个项目时也许需要他们的帮助。此外,你或者你的家人很有可能在将来的某一天要做磁共振检查。因此,享受学习这些基本知识和各种可能吧”。第二,由于生物医学工程被认为是一门工程技术,因此本书也介绍并运用了一些通用的工程思维和分析方法,比如无量纲化与最优化方法等。因而,这门课有助于学生成为更优秀的工程师。第三,每一章均无需过多内容,也不需要安排过多章节。也就是说,尽管这门学科的范畴非常宽广,但不能臆断地认为一辆观光车的燃料是无限充足的。因此,教师应该选择一些合理的、有代表性的例子深入浅出地讲解,这样才能避免蜻蜓点水,同时也不会让课程的负担过重。除去考试和其它一些安

排,每个学期大约有 14 个工作周,这也正是本书安排的章目。

说到负担过重的问题,虽然是否要在生物医学工程或生物医学工程本科教育中涵盖分子生物学内容还存在着争议,但考虑到分子医学和基因疗法的发展,略去这部分内容似乎是拒绝了某些非常光明的前景。此外,CRC 新版的《生物医学工程手册》中也包括了分子生物学的内容,并且在其它部分讲述进展的时候也会提及分子生物学的一些概念,因此,本课程也将这部分内容加了进来。

为了能够理解本书各章节中的内容,诸如代数、比率、指数、矩阵、对数等一些基本的数学技能是必要的。另外,由于学生在选修本门课程这个阶段已经具有了较好的基础,很多学生也同时正在学习微积分课程,因此微积分应用的内容也被引入了本教材。不过,本书还是对高等数学的使用与引入给予了处理。这种处理包括使用一些具体的表达方式,并且后来多次都使用同样的表达方式。比如,分离变量,初次提到的时候是要对 dx 和 $dx/(b+cx)$ 积分,在后来好几个地方都重复和强化了这种提法。当然也有很少的几处例外,比如在一个例子中用到了泰勒级数,另外在求解一个常微分方程时使用了积分常数,感兴趣的学生可以在相应章节的附录中找到相关的数学内容。

本版更新之处

第二版所有章节的开头都增加了知识点小结、术语和相关物理常数介绍,主要章节附加了作业题。在第 2 章练习题一开始就给出了一个题目类型索引,以方便教师根据自己的重点布置作业。此外,本版还添加了基于网络的练习题和研究任务,配套网站的网址为 www.pearsonhighered.com/domach (相关内容已移至: http://wps.prenhall.com/esm_domach_biomedeng_2——推荐者注)。尽管我们做教授的这些学者对直接登录维基百科快速查找答案很反感,但是考虑到联邦政府和一些机构把很多非常有趣的内容都放在了网络上,因此在这个配套网站上,对那些涉及伦理范畴的练习题目,学生

可能会被引导到某个新闻页面,在这里会质疑、讨论一些诸如“上届奥运会是否对血液兴奋剂进行了检测”的问题,同时还会给出血液兴奋剂的可能副作用。对另外的练习题,学生可能会被导引到其它界面,在那里他们可以对 MRI 图像进行处理,完成教材中的练习,并深入了解 MRI 的强大功能。还有一些练习题可能会涉及到一些先驱者有趣的传记故事,比如人工肾脏的发明者 Willian J. Kolff。我个人最喜欢 Maud Menten 的故事,在 Michaelis-Menten 方程中他排名第二。总之,本书的练习题涵盖了从伦理问题到交互式资源使用等系列任务。

开篇对伦理问题进行了论述。在一开始就引入伦理学只是希望为以后提供一个基础,并不是要代替一门真正的伦理课。为了强化这一基础,文中会谈到国际器官交易现象是重大技术发展的产物,并且给出了最新相关文章的链接。另外,也引入了生物医学工程道德守则,并强调了其中的一些要点。我认为让学生在美国家科学基金会网站查找本科生研究计划这样的练习效果非常好,从我所写的推荐信的数目就可以证明这一点。

第 2 章强调了我在教学当中所遇到的一些问题。我发现一些学生已经忘记了一个分子的重量是什么,为此,这章给出了一些入门知识,包括一些预先计算好的生物系统中常见的量值。

第 4 章内容非常详实。我试图通过热力学第一定律将系统整体热力学和细胞水平的热力学整合到一起。这章详细介绍了直接和非直接的人类尺度上的热量测定。选修部分介绍了吉布斯自由能、能斯特方程以及质子动力。另一选修部分解释了为什么在非平衡系统中能量偶联是不完善的。

第 6 章就生物系统是如何设计、如何发挥功能这一问题提出了更多的观点。本章的目标是将刚刚涉及到的内容与之前的内容整合。此外,本章使用一些天文数字描述了关于生物系统的性能。比如,在讨论酶的催化本领时指出,高亲和力是指“当 $S = 10^{-7} \text{M}$ 时,每 1,000,000,000 个水分子中存在大约 2 个底物分子”,此时一个

酶分子仍能够以惊人的速率找到底物并与之反应。

第7章增加了如何使用血糖分析仪的内容。

第8章的补充内容有人会喜欢,也有人不喜欢。本章介绍了标记物的性质和用途,另外还很简短地讲述了基因疗法和疫苗。除介绍具体的基于细胞的技术细节外,这章的一个主要理念是各种技术的综合。有理由相信,有人会认为这种内容上的相互关联将使这一章变得冗长或者说带来很多整合方面的挑战。另外一方面是,尽管研究人员总是趋向于细化研究领域,不过组织工程在某些方面与代谢工程非常相似,同样,基因疗法和疫苗研究都是面向人类的,而且二者也都是从微生物代谢工程开始做起的。因此,本章试图给出一些现代的例子,并与细胞工程整合,主旨是希望学生能够看到各类研究之间的联系,防止筒仓心态(silo mentality)。

在第9章的后面列出了介绍过的每一个机体系统中的问题和潜在的生物医学工程问题。这是为了促进学生从学习一些基本的生物学和生理学知识过渡到考虑工程问题。第10章一开始对生物力学的发展做了简短的纵览,这部分特别提到了亚里士多德的著作,它为运动机能学和生物力学奠定了一般性的基础。还提出了一个问题:“一个人的工作能力取决于什么,不同的假说能影响绩效标准吗?”。第13章新增加了药物注射后的药代动力学部分。第14章讨论了麦克斯韦-玻耳兹曼分布,解决了一些同学在思考MRI中场梯度效应时的迷惑。同时介绍了磁化的不同弛豫途径,这些为阐述MRI中如何增加对比度奠定了基础。本章还给出了使用超顺磁铁氧化物来描绘肝部肿瘤边缘的例子。

鸣谢

作者和出版商非常感谢第二版评审专家们所付出的时间和深刻的评论,他们是:加州理工大学圣路易斯-奥比斯波分校的 Robert Crockett,南加州大学的 Michael A. Matthews,纽约州立大学石溪分校的 Lillianne Mujica-Parodi,霍夫斯特拉大学的 Sina

Rabbany, 以及密歇根理工大学的 Rupak M. Rajachar。他们不但对第一版基础上的许多改变和新内容都给与了良好的评审, 而且他们的出色工作也为将来的改进提供了启示。

写给学生

你为什么要上这门课? 也许是因为你的日程表上有空, 而这门课恰好又不是在上午八点开始; 也许是为人类做有益之事这样的观念吸引了你; 也许是生物系统是如何工作这样的问题激发了你的兴趣, 而数学和计算的方法正好是探讨这些生物问题的较好方式; 也许是某些疾病跟你个人有很大关系, 而你正想解决这个问题; 也许是在新闻上看到过一些非常好玩的小发明, 而你正想构建这些小发明。

上述第一个理由非常实际, 其它原因也都很好。还有就是在生物医学工程领域里有很多可做的事情。本书试图用一种普通且易于理解的方式向你展示生物医学工程的全貌。如果你喜欢生物, 本书的第一部分也许会吸引你, 这部分除解释了一些机理的细节外, 更多关注的是改善人类健康的技术。如果你对宏观问题感兴趣, 本书的后半部分内容会激发你的兴趣, 不过你会发现, 掌握生物机理对获得技术成果来说是必需的基础。总之, 需要记住的是你将来工作时很可能是要和拥有不同专长的人合作, 因此, 掌握一些基础知识, 了解其它生物医学工程以及生物工程是干什么的, 不仅仅是聪明的选择, 更将能使你成为一个出色的工程师。

无论你个人动机如何, 考虑到磨砺和拓展你的思维方式和分析方法是一个共同的目标, 因此, 你将会在各章节中发现关于无量纲化、优化以及其他工程师常用方法的介绍。

你可能已经学习了高等数学课程, 也有可能你现在的日程表上就有该课程, 那么你为什么就不现在就应用一些高数知识呢? 本书会介绍一些基于微积分的工具, 你也会在讨论其它问题时多次见到这些工具, 因为许多题目都涉及到了它。这会给你带来两种不同的收

益。第一,如果你之前见过这些工具,那现在这些工具的特性和使用方法将从抽象变为具体,在未来的课程中你也更容易记住如何使用这些工具;第二,如果你还没见过这些工具,那么你在这里就认识了这些工具,从而会让你在正在学或者不久将要学的数学课上领先一步,并且,你未来的学习可能会变得更有趣,因为这些工具和生物医学工程问题联系起来。

网络的流动性很强,基于网络的作业也许会布置给你去做,也许不会,但是这些链接会不断地更新,我希望你能对一些传记性的问题感兴趣,这些问题会使你受到鼓励。另外一些练习题目涉及与各种工具的互动,它们可以帮助你更好地理解一些东西并看到一些重要的应用。欢迎访问配套网站:www.pearsonhighered.com/domach。

迈克尔·M·多马克

卡内基梅隆大学

作者简介

迈克尔·M·多马克(Michael M. Domach)于1978年从马萨诸塞大学安默斯特分校获化工学士学位,有机化学和环境化学是其主要选修科目。到了博士阶段,他在康奈尔大学 Michael L. Shuler 教授的指导下才开始专注于生命科学和生物工程的研究,从1983年开始一直在卡内基梅隆大学任教。他曾在通用电气公司从事有机化学新产品合成路径的研发,还参与创办了一家从事干细胞生长分化诱导的公司。

多马克教授目前是卡内基梅隆大学化学系和生物医学工程系的教师,他曾做了8年半生物医学工程系的主任,并两次担任国家自然科学基金项目主管(2000—2001;2004—2005)。作者的科学兴趣主要集中在细胞传感、生物计算和细胞工程。他1984年发表的一篇文章于2000年被评选为《生物技术和生物工程》杂志过去40年最有影响力的20篇文章之一,这篇文章是基于他的博士学位论文发表的。2003年,一篇综述文献对他与他第一批研究生中的一个同学共同完成的一篇关于生物网络分析的文章进行了评论,认为该文章首先提出了已经得到发展并被用于区分非传统生理学假说的强制型模型。他有两篇文章已经被一些工程教科书和生物物理学课本采用,这两篇文章分别涉及:(1)使用NMR来研究活细胞;(2)通过电阻阵列探测细胞粘附对药物的反应。他已经被评选为美国生物医学工程学会的 Fellow。

除了在卡内基梅隆大学工作外,多马克教授还非常喜爱户外运动。他拥有并管理着一片在 Weld, Me 的森林,他还是缅因州森林

拥有者协会的会员。多马克另外还保留有两个不错的营地,这让他木工技巧不断的得到改进。一个营地位于缅因州的 Peabody Pond,另一个位于宾夕法尼亚州的 Sproul State Forest。他已经在阿拉斯加完成了两次背包旅行,其中一次是去北极之门,在布鲁克斯山看到了苔原,而且还顺路搭乘了一个去往 Nunamiut Eskimo/Inuit village 送邮件的飞机。另外,20 年来,他每年夏天都要与一个学工程的同事 Gary Powers 以及其他朋友一起去魁北克和安大略湖的詹姆斯湾地区,在那里,愉快的钓鱼活动和栩栩如生的北极光给他留下了美好的回忆,并让他有时间想出更多要探索的新事物。

目 录

推荐者序	i
前言	v
作者简介	xi
第一部分 生物工程与现代生物学概述	19
开篇 什么是生物工程	21
0.1 本章目的	21
0.2 工程与科学	22
0.3 生物工程	22
0.4 就业机会	29
0.5 生物工程中的伦理问题	33
第1章 生命系统中的细胞、元素与分子构件	37
1.1 本章目的	37
1.2 细胞的起源与多样性	38
1.3 细胞的元素与分子成分	41
1.4 携带信息的分子	43
1.5 基于分子的唯一性与可互换性决定的细胞分类	46
1.6 细胞解剖	47
1.7 细胞的生存方式	48
1.8 病毒	49
1.9 朊病毒	49
第二部分 生命系统中的系统原理	53
第2章 物质守恒、循环及动力学	55
2.1 本章目的	55
2.2 开放与封闭系统	57
2.3 定常与非定常状态	57

2.4	质量守恒的应用	58
2.5	物质的再利用及其分流与净化	62
2.6	动力学	65
2.7	非定常质量守恒	68
2.8	摩尔、分子式与气体成分	71
第3章	协调功能系统的必要条件和特点	76
3.1	本章目的	76
3.2	化学反应的加速	77
3.3	驱动非自发过程的能量	79
3.4	控制系统与通讯系统	81
第4章	生物能学	88
4.1	本章目的	90
4.2	生物能的单位	90
4.3	热与潜热	91
4.4	不同标度下的热力学第一定律	91
4.5	能量守恒与第一定律	92
4.6	人类范围内的生物能学	92
4.7	细胞层次的能量产生、储存与传导	98
4.8	细胞能量的典型值	103
4.9	复杂化学能(可选内容)	104
4.10	电化学势的计算与应用(可选内容)	107
4.11	为什么释能反应与 ATP 形成之间的耦合是不完善的 (可选内容)	111
4.12	膜激发能在生物学与医学中的应用	112
第三部分	生物分子与细胞的基础及其工程应用	117
第5章	催化和调控的分子基础	119
5.1	本章目的	120
5.2	生物学中的结合	120
5.3	结合是动态的	121
5.4	发生结合的几种场合	122
第6章	分子结合现象分析	129
6.1	本章目的	129

6.2	问题形成与解决的通用策略	130
6.3	单配体单结合点系统	132
6.4	如何决定自由配体的浓度	134
6.5	结合计算的例子	135
6.6	酶催化结合分析	135
6.7	具有多个结合点的蛋白质	138
6.8	生命系统设计与工作的进一步思考	141
第7章	生物分子技术的应用和设计	146
7.1	本章目的	146
7.2	结合的应用	147
7.3	酶催化的应用	150
7.4	食品加工中酶的应用	156
7.5	生物资源工程	156
7.6	化学武器防护与毒化学销毁中的酶固定技术	157
第8章	细胞技术与生物信息学基础	162
8.1	本章目的	162
8.2	微生物代谢工程	163
8.3	组织工程	172
8.4	基因治疗与 DNA 疫苗	178
8.5	生物信息学中的实验	179
8.6	生物信息学中的计算:基于本征值的方法	182
8.7	展望	187
第四部分	医学工程	191
第9章	组织与功能简介	193
9.1	本章目的	193
9.2	人体基本参数	194
9.3	消化系统	196
9.4	循环系统	200
9.5	心脏结构与功能	201
9.6	血液中物质的储存与清除	202
9.7	活动的协调:内分泌系统	205
9.8	生物医学工程能做什么	206