

海洋天然气水合物形成及分解过程研究现状*

蒋乐乐, 汤思瑶, 陈琉欣, 周 亿, 唐向春

(西南石油大学化学化工学院, 四川 成都 610500)

摘 要: 天然气水合物具有分布范围广、成藏浅、储量大、能量密度高、燃烧清洁等优点, 是 21 世纪最具开发前景的重要能源。本文对国内外天然气水合物形成相平衡实验及主要预测模型(vdW-P 模型、Chen-Guo 模型、Klaudia 模型)及分解过程动力学模型(Kim-Bishnoi 模型、Jamaluddin 模型、Komai 模型)进行了比较分析。指出今后研究中需将气体组成、沉积物孔大小分布、界面张力、盐离子种类和浓度等因素的影响考虑到水合物相平衡模型中; 并开展温度场对海底沉积物中水合物分解过程影响的研究。

关键词: 天然气水合物; 相平衡; 分解; 模型

中图分类号: P744. 4

文献标志码: A

文章编号: 1001-9677(2017)001-0009-04

Research Progress on Natural Gas Hydrate Exploration*

JIANG Le-le, TANG Si-yao, CHEN Liu-xin, ZHOU Yi, TANG Xiang-chun

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest Petroleum University, Sichuan Chengdu 610500, China)

Abstract: Due to the advantages of high energy density, wide distribution, shallow reservoir, large reserves and clean combustion, natural gas hydrate is regarded as one of the important energy in the 21st century. Phase equilibrium models (such as vdW-P model, Chen-Guo model and Klaudia model) and decomposition kinetic models for gas hydrate including Kim-Bishnoi model, Jamaluddin model and Komai model were separately compared and analyzed in detail. Finally, it was suggested that the effects of gas composition, pore distribution, interfacial tension, type and concentration of salt ion on phase equilibrium should be investigated in the future work. Further study was also required for the effect of temperature field on the decomposition of gas hydrate in the seabed sediment.

Key words: natural gas hydrate; phase equilibrium; decomposition; model

天然气水合物是水和 CH_4 以及少量的 C_2H_6 、 C_3H_8 、 H_2S 等气体分子在低温高压条件下混合形成的一种固态笼形晶体结构物质^[1]。通常 1 m^3 的天然气水合物分解后可释放出 164 m^3 的甲烷气体和 0.8 m^3 的水。据潜在气体国际联合会(PGC)初步统计全球已探明天然气水合物储量超过 $7.6 \times 10^{18}\text{ m}^3$, 约是煤、石油和天然气等常规化石能源碳含量总和的两倍^[2]。作为 21 世纪潜在的高效清洁新能源之一, 天然气水合物资源的规模化开采已成为各国关注的热点。美国、加拿大、德国、日本和韩国等已先后制定了水合物勘探计划, 尤其是日本后来居上, 在海洋水合物开发领域的探查、研究和前期的实验研究工作均处于世界领先地位, 并已于 2013 年 3 月在其东南部海域进行了天然气水合物试采, 在世界上首次从海域天然气水合物藏中分离出甲烷气体^[3]。

我国天然气水合物研究起步较晚, 直到 2002 年才正式启动国家级的天然气水合物资源调查研究工作。目前已在中科院广州能源研究所和青岛海洋地质研究所建立了天然气水合物探查、成藏、开采、输送等水合物基础理论研究实验室。2013 年中国海洋总公司联合西南石油大学油气藏地质及开发工程国家重点实验室建立了深海未成岩天然气水合物固态流化开采模拟

装置。可见我国水合物的开采基础理论研究已初具规模, 但是距离天然气水合物产业化开采还有很长一段距离。因此, 进行天然气水合物开采基础关键科学问题研究对非常规天然气水合物的可控绿色开采具有重要的理论价值。

天然气水合物开采涉及的基础科学问题很多, 如: 天然气水合物的成因、成藏、分布、海上勘探、开采、运输和分离等。2014 年在北京举行了第八届国际天然气水合物大会^[3], 该会议中关于天然气水合物的研究主要集中在海底天然气水合物的地质勘探、成藏机理、分布特点、储量估算、晶体结构、基础物化和机械力学性质、基础热力学和动力学性质、开采过程模拟、地质环境保护等方面。由于海底水合物储藏的地质条件复杂, 实现稳定连续开采、破碎、输送困难, 因此现有在研开采技术仍未能解决天然气水合物稳定连续产业化生产问题。

1 现有天然气水合物开采方法

天然气水合物的开采不同于常规化石能源, 现有在研开采方法^[4-8]主要包括: (1) 热激法^[5]: 直接对天然气水合物层加热, 破坏水合物层的相平衡温度, 促使水合物分解。(2) 减压法^[6]: 通过低密度泥浆钻井和降低水合物层压力, 破坏水合

* 基金项目: 油气藏地质及开发工程国家重点实验室开放课题“深海浅层未成岩天然气水合物成藏机理研究”(编号: PLN1430)。
第一作者: 蒋乐乐(1990-), 男, 硕士研究生, 主要从事海洋天然气水合物成藏机理研究。

物层的相平衡压力,促使水合物分解。(3) CO₂置换开采法^[7]:向天然气水合物层注入 CO₂,用 CO₂置换甲烷气体与天然气水合物分解出的水生成 CO₂水合物。(4) 化学试剂注入法^[8]:通过向天然气水合物层中注入某些化学试剂,如盐水、甲醇、乙醇等破坏天然气水合物层的相平衡条件,促使水合物分解。(5) 固体开采法^[4,8]:直接采集海底固态天然气水合物,将其拖至浅水区进行控制性分解。这些开采方法有一共同点都是通过破坏天然气水合物层稳定存在的温度、压力或组成使其分解来实现开采的。可见水合物的多相相平衡行为规律和分解机理基础关键科学问题的研究可为现有天然气水合物开采方法的建立提供坚实的理论基础。

2 天然气水合物相行为特征

天然气水合物形成过程受周围环境温度、压力、气体组成、地质特征等因素的影响,因此研究水合物生成过程多相热力学相行为特征对任一开采方法的研发都至关重要,主要研究包括相平衡条件、特征、水合物密度、比热容、内能及焓值等。

目前已有大量实验和理论模型研究纯水体系及含有多孔介质水合物形成过程的相平衡。大多数水合物形成相平衡模型都是基于经典统计热力学理论。最著名的是1959年由vander Waals和Platleeuw建立的水合物vdW-P统计热力学模型^[9]。该模型以Langmuir气体等温吸附模型为基础,不考虑气体分子间的相互作用,相平衡条件是水在水合物相中的化学位和富水相中的化学位相等。其相平衡模型表达式如式(1)所示。

$$\Delta\mu_w^H = -RT \sum_{i=1}^2 v_i \ln \left(1 - \sum_{k=1}^{N_C} Y_{ki} \right) \quad (1)$$

其中, R 为气体常数; T 为温度; v_i 为*i*类孔隙的数目(结构I水合物 $v_i=1/23$;结构II水合物 $v_i=2/17$;结构H水合物 $v_i=5/23$); N_C 为天然气的组分数; Y_{ki} 为*i*类孔隙被*k*类气体分子占据的分率。

Chen等^[10-12]认为水合物的形成过程是分两步进行的,建立了水合物两步成核热力学模型,采用统计热力学的方法计算客体分子的逸度,得到了计算精度高于vdW-P模型的水合物相平衡模型。其模型表达式如式(2)所示。

$$f_i = x_i f_i^0 [1 - \sum \theta_i]^a \quad (2)$$

其中, f_i 为气体组分*i*的逸度; θ_i 为组分*i*占据联接孔的分率; x_i 为组分*i*形成的水合物在混合水合物中所占的摩尔分率; f_i^0 为当系统压力趋于0时,组分*i*的纯气体在纯水中生成水合物时所需的最小逸度; a 为常数,对于不同结构的水合物其值不同。

Klauda等^[13]提出了基于逸度方法的水合物相平衡改进模型。即在相平衡状态下,水合物相中水的逸度和液态水或冰的逸度相等。采用PRSV1状态方程计算气相中各组分的逸度,而富水相中水的逸度用亨利常数和修正的UNIFAC活度系数计算方法进行计算,同时用修正的vdW-P模型和Kihara势能参数计算水合物相中水的逸度。水合物相中水的逸度计算如式(3)所示。

$$f_w^H(T,P) = f_w^\beta(T,P) \exp \left[\sum_m v_m \ln \left(1 - \sum_l \theta_{ml} \right) \right] \quad (3)$$

其中, v_m 为空水合物晶体中水分子占有的*m*型孔穴数; f_w^β 为空水合物的逸度; θ_{ml} 为客体分子*l*在*m*型孔穴中的占有率。

该模型对多孔介质中天然气水合物气-液-固三相平衡数据的预测值与实验测定值的平均偏差只有4.9%。该逸度基改进

模型能够准确预测海底水合物稳定存在的最大深度,降低水合物钻井开采成本,具有较高的应用价值。

用实验测定的纯甲烷气体水合物相平衡数据与vdW-P模型、Chen-Guo模型及Klauda的水逸度基改进模型预测结果进行比较其结果如图1^[14-15]所示。

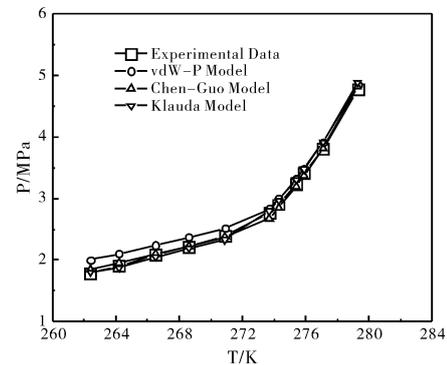


图1 天然气水合物生成温度与压力相平衡关系图

Fig. 1 Phase equilibrium relationship between hydrate formation temperature and pressure

由图1可见,在温度为262~280 K范围内,天然气水合物生成压力随相平衡温度的增大而增大,总体来说三个相平衡模型对纯甲烷和纯水体系的水合物相平衡模型预测数据与实验结果非常吻合,仅vdW-P模型的预测值偏差稍大。

早期的热力学相平衡模型大多是针对纯水中水合物生成相平衡条件进行预测,往往没有考虑实际海洋地质条件的影响对海底沉积物中水合物多相平衡研究较少。后来,Seo^[16]研究了CH₄和CO₂在二氧化硅孔隙内生成水合物的相行为,测定了6.0、15.0、30.0 nm不同孔隙中CH₄-水、CO₂-水二元体系的相平衡数据,考察了毛细管压力对水合物相行为的影响。Chen等^[17]基于水合物反应-吸附两步形成机理,将毛细管效应的影响考虑进了Chen-Guo模型,改进了该模型对微孔中气-水-水合物体系的相平衡条件的预测。对多孔介质中CO₂、CH₄、C₂H₆、C₃H₈等气体及其混合物的相平衡条件的预测结果优于传统vdW-P模型,能更为准确的模拟海底沉积物种天然气水合物的形成过程。

3 天然气水合物分解过程机理

天然气水合物分解过程主要是描述系统偏离平衡态的动态变化特征。相对于水合物形成相平衡条件和热力学性质而言,水合物分解机理和动力学研究具有更大的挑战性,特别是关于海底沉积物中水合物分解过程的本征动力学研究在国内几乎还处于空白。开展多孔介质中水合物分解过程动力学研究对于海底复杂地质条件下天然气水合物开采技术的研发具有重要的现实意义^[18]。

早期水合物分解动力学的研究主要集中在纯水体系中。Kim等^[19]系统研究了高速搅拌消除质热传递影响条件下纯甲烷天然气水合物分解过程,作了4点前提假设条件:①假定水合物表面甲烷逸度系数与气相甲烷逸度系数相等;②不考虑传热阻力;③水合物分解速率与其表面积成正比;④水合物分解速率与分解驱动力成正比;得到了Kim-Bishnoi天然气水合物分解本征动力学方程,其模型表达式如式(4)所示,

$$\frac{-dn_H}{dt} = \left[\frac{7.44 \times 10^{11}}{\psi P_H n_P} \right] e^{-\frac{9400}{T}} (f_c - f) n_o^{\frac{1}{2}} n_n^{\frac{1}{2}} \quad (4)$$

其中, ψ 为球形因子; P_H 为单位体积水合物分子中甲烷的摩尔数; n_p 为水合物粒子数量; f_s 为固体表面甲烷逸度系数; f 为气相中甲烷逸度系数; n_0 为起始时水合物粒子中甲烷分子的总摩尔数; n_H 为反应过程中 t 时刻水合物粒子中甲烷分子的总摩尔数。

该动力学方程反映了水合物的分解速率是其温度和比表面积函数的函数。基于该模型计算出了甲烷水合物分解的本征速率常数为 $3.6 \times 10^4 \text{ mol}/(\text{m}^2 \cdot \text{Pa} \cdot \text{s})$, 分解活化能为 81 kJ/mol 。该活化能计算值与孙长宇等^[20]在不同温度、压力条件下得到的天然气水合物分解动力学实验数据吻合。

Jamaluddin^[21]等在 Kim-Bishnoi 模型的基础上, 引入了传质和传热速率方程, 提出了同时考虑传热、传质和本征动力学的水合物分解动力学模型, 其模型表达式如式(5)所示。

$$\frac{dn}{dt} = -k_d^0 \exp\left[-\frac{\Delta E}{RT}\right] A_s(f_e - f_g) \quad (5)$$

其中, n 为水合物分解量; t 为水合物分解时间; k_d^0 为本征分解速率常数; ΔE 为分解反应活化能; R 为气体常数; A_s 为分解表面积; f_e, f_g 分别为相平衡条件下甲烷气及孔隙气的逸度。

通过该模型分析可知, 水合物的分解速率与其分解活化能和表面粗糙度有关, 且随系统压力的增大, 分解过程的控制步骤由传热控制转变为传热和传质共同控制。

Goel 等^[22]在 Jamaluddin 模型的基础上, 利用放射性扩散方程结合 Kim-Bishnoi 模型, 建立了水合物分解速率与水合物分解表面积和压差的动力学模型; 而 Komai 等^[23-24]在 Goel 模型的基础上, 利用拉曼光谱仪对多孔介质中水合物分解过程进行了深入研究, 将水合物分解过程分为传热和传质控制两个阶段, 其动力学方程数学表达式分别如式(6)和(7)所示。

$$-\frac{dn}{dt} = kS^{0.474} D^{-0.872} (P_e - P)^{1.21} \quad (6)$$

$$-\frac{dn}{dt} = k'(A\delta)^{0.474} D^{-0.872} (P_e - P)^{1.21} \quad (7)$$

其中, n 为水合物分解量; S 为孔隙中水合物的饱和度; D 为沙粒直径; k, k' 分别为速率常数和修正的速率常数; P_e, P 分别为三相平衡压力和实验压力; A 为水合物的分解表面积; δ 为沙粒周围水合物的厚度。

Liang 等^[25]实验研究了天然气水合物在多孔介质活性炭中的分解过程。Sun 等^[26]考察了在质热传递影响的条件下多孔介质中温度、压力、盐离子和分解驱动力等因素对天然气水合物分解动力学行为的影响, 为模拟海底复杂环境条件下天然气水合物的分解过程提供了理论依据。Windmeier 等^[27]提出了质热传递影响条件下, 不考虑多孔介质及盐浓度等因素影响通用的天然气水合物分解本征动力学模型。

4 结论与展望

天然气水合物是 21 世纪最具开发潜力的高效洁净新能源。随着实验室关于天然气水合物形成分解过程基础理论研究的不断深入, 深海天然气水合物的开采实施计划已变成可能。但是由于深海天然气水合物成藏的地质环境条件比较复杂, 开采过程面临的影响因素较多, 对于海底沉积物中天然气水合物的形成和分解过程机理的研究还存在一些不足:

在后来的工作中可以深入考察气体组成、多孔介质孔径分布、界面张力、盐离子种类和浓度等因素对天然气水合物相平衡的影响, 不断完善海底沉积物中水合物相平衡预测模型。水合物分解是吸热过程, 温度的改变会极大地影响水合物的分解速率, 但是目前大多数研究将水合物分解视作温度恒定不变的

过程, 可以利用最新温度场检测手段——热像仪开展温度场对海底沉积物中水合物生成和分解过程影响的研究。

尽管工业化规模开发迫切需要的是进行海底真实环境下天然气水合物矿藏的勘探、钻井、开采、运输等过程的模拟研究, 但是海底沉积物中天然气水合物形成、分解过程热力学和动力学基础关键问题的研究对新技术的开发也是必不可少的。

参考文献

- [1] 胡春 裘俊红. 天然气水合物的结构性质及应用[J]. 天然气化工, 2000(4): 48-52.
- [2] 李兴武. 勘探开发天然气水合物的思考[J]. 能源研究与利用, 2004(3): 41-42.
- [3] Chinese Academy of Sciences. Proceedings of the 8th international conference on gas hydrates[R]. Beijing China, 2014.
- [4] 刘玉山 祝有海 吴必豪. 海洋天然气水合物勘探与开采研究进展[J]. 海洋地质前沿, 2013, 29(6): 23-30.
- [5] 宋永臣 阮徐可 梁海峰 等. 天然气水合物热开采技术研究进展[J]. 过程过程学报, 2009, 9(5): 1035-1040.
- [6] 白玉湖 李清平 赵颖等. 水合物藏降压开采实验及数值模拟[J]. 工程热物理学报, 2010, 31(2): 295-298.
- [7] 颜克凤 李小森 陈朝阳 等. 二氧化碳置换开采天然气水合物研究[J]. 现代化工, 2012, 32(8): 42-49.
- [8] 刘鑫 潘振 王荧光 等. 天然气水合物勘探和开采方法研究进展[J]. 当代化工, 2013, 42(7): 958-960.
- [9] Vander J H, Platteeuw J C. Clathrate solutions[J]. Advance of Chemical Physics, 1959, 2: 1-57.
- [10] Chen G J, Guo T M. Thermodynamic modeling of hydrate formation based on new concepts[J]. Fluid Phase Equilibria, 1996, 122(1): 43-65.
- [11] Chen G J, Guo T M. A new approach to gas hydrate modeling[J]. Chemical Engineering Journal, 1998, 71(2): 145-151.
- [12] 陈光进 马庆兰 郭天民. 气体水合物生成机理和热力学模型的建立[J]. 化工学报, 2000, 51(5): 626-630.
- [13] Klauda J B, Sandler S I. Modeling gas hydrate phase equilibria in laboratory and natural porous media[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2001, 40(20): 4197-4208.
- [14] Deaton W M, Frost E M J. Gas hydrates and their relation to the operation of natural gas pipe lines[M]. USA: US Bureau of Mines, Monograph 8, 1946: 101.
- [15] 梁海峰. 天然气水合物降压开采理论与技术[M]. 北京: 北京工业出版社, 2014: 37-38.
- [16] Seo Y W, Lee H, Uchida T. Methane and carbon dioxide hydrate phase behavior in small porous silica gels: three-phase equilibrium determination and thermodynamic modeling[J]. Langmuir, 2002, 18(24): 9164-9170.
- [17] Chen L T, Sun C Y, Chen G J, et al. Thermodynamics model of predicting gas hydrate in Porous media based on Reaction-Adsorption two-step formation mechanism[J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2010, 49(8): 3936-3943.
- [18] 周锡堂 陶鲜花 庞重军. 天然气水合物分解动力学研究进展[J]. 天然气化工, 2006, 31(5): 70-73.
- [19] Kim H C, Bishnoi P R, Heidemann R A, et al. Kinetics of methane hydrate decomposition[J]. Chemical Engineering Science, 1987, 42(7): 1645-1653.
- [20] 孙长宇 陈光进 郭天民 等. 甲烷水合物分解动力学[J]. 化工学报, 2002(9): 899-903.
- [21] Jamaluddin A K M, Kalogerakis N, Bishnoi P R. Modelling of decomposition of a synthetic core of methane gas hydrate by coupling intrinsic kinetics with heat transfer rates[J]. Physical Chemistry, 1981, 67(6): 948-964.

(下转第 46 页)

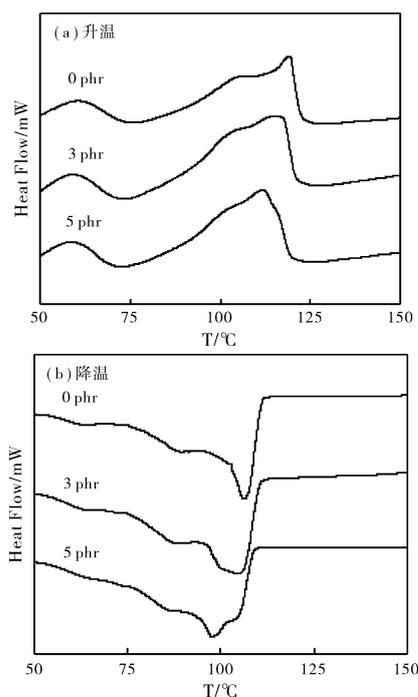


图4 不同TAIC含量下样品的DSC曲线图
Fig. 4 DSC curves of samples with different TAIC contents

3 结论

采用共混的方法向LDPE/EVA/MH体系中添加辐射交联敏化剂TAIC,并对样品进行电子束辐照交联,制备出交联阻燃聚烯烃材料。研究了不同TAIC含量对阻燃聚烯烃材料性能的影响。并得出结论如下:

(1) 断裂伸长率和断裂强度随着TAIC含量的增加,均呈下降趋势。

(2) DSC测试结果表明TAIC降低了样品的热性能和结晶性能,在复合材料中EVA和LDPE的初始熔融温度,熔点,结晶温度,熔融焓变均随着TAIC含量的增加而降低。

(3) 电性能测试结果表明随着TAIC含量的增多,界面增多,空间电荷聚集增多,电导率增加,从而使得样品的体积电阻和介电强度随着TAIC含量的增多而下降。

参考文献

- [1] Chowdhury R, Banerji M S. Electron beam irradiation of ethylene-propylene terpolymer: Evaluation of trimethylol propane trimethacrylate as a crosslink promoter [J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2005, 97(3): 968-975.
- [2] Zurina M, Ismail H, Ratnam C T. Characterization of irradiation-induced crosslink of epoxidised natural rubber/ethylene vinyl acetate (ENR-50/EVA) blend [J]. *Polymer Degradation & Stability*, 2006, 91(11): 2723-2730.
- [3] 傅依备,许云书,黄玮,等.核辐射技术及其在材料科学领域的应用[J].*中国工程科学*,2008(01):12-22.
- [4] 王俊环,赵革,王锡臣.辐射技术在高分子材料中的应用[J].*塑料*,2003(02):12-15,18.
- [5] 哈鸿飞,吴季兰.高分子辐射化学原理与应用[M].北京:北京大学出版社,2002:77-78.
- [6] Quynh T M, Mitomo H, Long Z, et al. The radiation crosslinked films based on PLLA/PDLA stereocomplex after TAIC absorption in supercritical carbon dioxide [J]. *Carbohydrate Polymers*, 2008, 72(4): 673-681.
- [7] 杨慧丽,刘长海,徐俊.聚合物共混体系敏化辐射交联的研究[J].*辐射研究与辐射工艺学报*,1998(02):84-88.
- [8] 苏志忠,陈朝晖,王迪珍.助交联剂TAC和TAIC对EPDM过氧化物硫化影响[J].*橡胶工业*,2000(10):594-597.
- [9] 宋谋道,张邦华,周庆业,等. PVC/PE交联共混体系的动力学研究[J].*高等学校化学学报*,1996(02):311-314.
- [10] 刘洋,张宁,邓涛,等.动态硫化CM/PVC共混物性能的研究[J].*特种橡胶制品*,2009(02):30-34.
- [11] 于春洋,缪刚,李若慧,等.耐候无卤阻燃聚烯烃电线电缆料的研制[J].*北京联合大学学报(自然科学版)*,2003(03):66-69.
- [12] 李胜,李斌.无卤阻燃电缆料的研究进展[J].*塑料科技*,2010(03):110-114.
- [13] 蒋勤军,王建祺.电线电缆用PE无卤阻燃材料的新进展[J].*合成树脂及塑料*,1992(04):59-66.
- [14] Bhateja S K, Andrews E H, Yarbrough S M. Radiation induced crystallinity changes in linear polyethylenes: Long term aging effects [J]. *Polymer journal*, 1989, 21(9): 739-750.
- [15] 陈浩,赫玉欣,张玉清. EVA皂化水解及水解产物序列结构的研究[J].*化学与粘合*,2008(04):29-32.
- [16] Wu J L, Chen T J, Luo X T, et al. TG/FTIR analysis on co-pyrolysis behavior of PE, PVC and PS [J]. *Waste Management*, 2014, 34(3): 676-682.
- [17] 杨莉莉,张雯,林剑英,等.三烯丙基异氰尿酸酯熔融改性聚丙烯研究[J].*中国塑料*,2012(11):62-67.

(上接第11页)

- [22] Goel N, Wiggins M, Shah S. Analytical Modeling of gas recovery from in situ hydrates dissociation [J]. *Journal of Petroleum Science and Engineering*, 2001, 29(2): 115-127.
- [23] Komai T, Kawamura T, Kang S, et al. In situ observation of gas hydrate behaviour under high pressure by Raman spectroscopy [J]. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 2002, 14(44): 488-492.
- [24] Komai T, Kang S P, Yoon J H, et al. In situ raman spectroscopy investigation of the dissociation of methane hydrate at temperatures just below the ice point [J]. *Journal of Phys: Chem. B*, 2004, 108(23): 8062-8068.

- [25] Liang M Y, Chen G J, Sun C Y, et al. Experimental and modeling study on decomposition kinetics of methane hydrates in different media [J]. *The Journal of Physical Chemistry B*, 2005, 109(40): 19034-19041.
- [26] Sun X F, Mohanty K K. Kinetic simulation of methane hydrate formation and dissociation in porous media [J]. *Chemical Engineering Science*, 2006, 61(11): 3476-3495.
- [27] Windmeier C, Oellrich L R. Theoretical study of gas hydrate decomposition kinetics: model predictions [J]. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2013, 117(47): 12184-12195.