

原发性干燥综合征相关间质性肺病患者血清活性氧、转录因子 κ B 及转化生长因子 β_1 水平变化及其临床意义研究

白淑荣¹, 沈乐¹, 陈乾¹, 杨静¹, 崧冰¹, 王艳¹, 李萍¹, 杨朝¹, 郭东更², 杨青兰¹

【摘要】 目的 观察原发性干燥综合征相关间质性肺疾病 (pSS-ILD) 患者血清活性氧 (ROS)、转录因子 κ B (NF- κ B) 及转化生长因子 β_1 (TGF- β_1) 水平变化, 并探讨其临床意义。方法 选取 2015 年 7 月—2017 年 6 月宁夏回族自治区人民医院呼吸科和风湿科收治的女性原发性干燥综合征 (pSS) 患者 94 例, 其中单纯 pSS 患者 46 例作为 pSS 组, pSS-ILD 患者 48 例作为 pSS-ILD 组; 另选取同期体检健康女性 50 例作为对照组。采用免疫印迹法检测抗干燥综合征 A (SSA) 抗体、抗干燥综合征 B (SSB) 抗体、抗 Robert52 (Ro52) 抗体, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平; 血清 NF- κ B 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS 及 TGF- β_1 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。结果 pSS 组和 pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率高于对照组 ($P < 0.05$); pSS 组和 pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。pSS 组和 pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平高于对照组, pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平高于 pSS 组 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示, 血清 NF- κ B 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS ($r = 0.95$) 及 TGF- β_1 ($r = 0.98$) 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。结论 pSS-ILD 患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平明显升高, 且血清 NF- κ B 水平与血清 ROS、TGF- β_1 水平有关, 推测 ROS - NF- κ B - TGF- β_1 信号通路可能与 pSS-ILD 的发生有关。

【关键词】 干燥综合征; 肺疾病, 间质性; 活性氧; 转录因子 κ B; 转化生长因子 β_1

【中图分类号】 R 593.22 R 563.13 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.11.011

白淑荣, 沈乐, 陈乾, 等. 原发性干燥综合征相关间质性肺病患者血清活性氧、转录因子 κ B 及转化生长因子 β_1 水平变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (11): 42-45. [www.syxnf.net]

BAI S R, SHEN Y, CHEN Q, et al. Changes and clinical significance of serum levels ROS, NF- κ B and TGF- β_1 in patients with primary Sjogren's syndrome associated interstitial lung disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneuam and Vascular Disease, 2017, 25 (11): 42-45.

Changes and Clinical Significance of Serum Levels ROS, NF- κ B and TGF- β_1 in Patients with Primary Sjogren's Syndrome Associated Interstitial Lung Disease BAI Shu-rong¹, SHEN Yue¹, CHEN Qian¹, YANG Jing¹, ZHUAN Bing¹, WANG Yan¹, LI Ping¹, YANG Zhao¹, GUO Dong-geng², YANG Qing-lan¹

1. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, China

2. Department of Rheumatology, the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan 750001, China

Corresponding author: BAI Shu-rong, E-mail: jzuxueer@163.com

【Abstract】 **Objective** To observe the changes of serum levels of ROS, NF- κ B and TGF- β_1 in patients with primary Sjogren's syndrome associated interstitial lung disease (pSS-ILD), to explore the clinical significance. **Methods** From July 2015 to June 2017, a total of 94 female patients with primary Sjogren's syndrome (pSS) were selected in the Departments of Respiratory Medicine and Rheumatology, the People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, thereinto 46 patients with isolated pSS were served as A group, the other 48 patients with pSS-ILD were served as B group; meanwhile a total of 50 healthy women were selected as control group. Western blotting method was used to detect anti-SSA anti-body, anti-SSB antibody and anti-Ro52 antibody, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of ROS, NF- κ B and TGF- β_1 ; Pearson correlation analysis was used to analyze the correlations of serum NF- κ B level with serum levels of ROS and TGF- β_1 in patients with pSS-ILD. **Results** Positive rates of anti-SSA antibody, anti-SSB antibody and anti-Ro52 antibody in A group

基金项目: 宁夏自然科学基金资助项目 (NZ15184)

1. 750001 宁夏银川市, 宁夏回族自治区人民医院呼吸内科

2. 750001 宁夏银川市, 宁夏回族自治区人民医院风湿科

通信作者: 白淑荣, E-mail: jzuxueer@163.com

and B group were statistically significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences of positive rate of anti-SSA antibody, anti-SSB antibody or anti-Ro52 antibody was found between A group and B group ($P > 0.05$). Serum levels of ROS, NF- κ B and TGF- β_1 in A group and B group were statistically significantly higher than those in control group, meanwhile serum levels of ROS, NF- κ B and TGF- β_1 in B group were statistically significantly higher than those in A group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis results showed that, serum NF- κ B level was positively correlated with serum level of ROS ($r = 0.95$), of TGF- β_1 ($r = 0.98$) in patients with pSS-ILD, respectively ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of ROS, NF- κ B and TGF- β_1 are significantly elevated in patients with pSS-ILD, and serum NF- κ B level is correlated with serum level of ROS, of TGF- β_1 , respectively, it is presumed that ROS - NF- κ B - TGF- β_1 signal pathway may correlated with the occurrence of pSS-ILD.

【Key words】 Sjogren's syndrome; Lung diseases, interstitial; Reactive oxygen species; Nuclear factor - κ B; Transforming growth factor beta 1

原发性干燥综合征 (primary Sjogren's syndrome, pSS) 是一种主要累及泪腺、唾液腺等外分泌腺体的常见慢性自身免疫系统疾病^[1], 可单独发病, 也可累及肺脏, 表现为间质性肺疾病 (interstitial lung disease, ILD)。近年来, 原发性干燥综合征相关间质性肺疾病 (primary Sjogren's syndrome associated interstitial lung disease, pSS-ILD) 发病率不断升高, 目前其发病机制尚未完全明确, 但肺纤维化是其致残率和病死率升高的主要原因之一^[2-3]。活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 是机体重要的信号转导分子, 转化生长因子 β_1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β_1) 是一种致纤维化效应因子, 二者均在肺纤维化形成过程中发挥着重要作用。转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 是一种重要的转录因子, 其可通过激活细胞因子级联反应而生成促炎递质, 进而介导炎性反应。既往研究结果显示, ROS、NF- κ B、TGF- β_1 均参与肺纤维化形成过程^[4-5], 但其与 pSS-ILD 是否有关目前尚未明确。本研究旨在观察 pSS-ILD 患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平变化, 并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 7 月—2017 年 6 月宁夏回族自治区人民医院呼吸科和风湿科收治的女性 pSS 患者 94 例, 均符合 pSS 诊断标准^[6], 其中单纯 pSS 患者 46 例 (pSS 组)、pSS-ILD 患者 48 例 (pSS-ILD 组), ILD 的诊断参照 2002 年美国胸科学会/欧洲呼吸学会 (ATS/ERS) 制定的 ILD 诊断标准^[7]。排除标准: (1) 有肺结核病史者; (2) 合并慢性支气管炎、肺气肿、支气管哮喘、支气管扩张、肺部肿瘤等呼吸系统疾病者; (3) 合并慢性心、肝、肾功能不全者; (4) 长期吸烟者。另选取同期体检健康女性 50 例作为对照组。3 组受试者年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); pSS 组和 pSS-ILD 组患者病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 1), 具有可比性。

1.2 免疫印迹法检测自身抗体谱 pSS 患者于入院次日、健康体检者于体检当天清晨采集空腹静脉血 3 ml, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径为 10 cm), 分离血清置于 -80 °C 冰箱中保存待测; 采用深圳恒佳生物工

程有限公司生产的 ENA 多肽抗体谱试剂盒检测抗干燥综合征 A (SSA) 抗体、抗干燥综合征 B (SSB) 抗体及抗 Robert52 (Ro52) 抗体, 严格按照试剂盒说明书进行操作, 检测结束后将显色条带与标准条带卡比照。

表 1 3 组受试者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)
对照组	50	56.16 \pm 5.84	-
pSS 组	46	56.85 \pm 6.97	8.68 \pm 0.94
pSS-ILD 组	48	55.56 \pm 6.33	9.01 \pm 0.80
$t(F)$ 值		0.477 ^a	1.691
P 值		0.622	0.188

注: pSS = 原发性干燥综合征, pSS-ILD = 原发性干燥综合征相关间质性肺疾病; ^a 为 F 值; “-” 表示无相关数据

1.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平 pSS 患者于入院次日、健康体检者于体检当天采集肘静脉血 5 ml, 置于 5 ml 分离胶 - 促凝管中 (操作过程中避免溶血), 室温静置 30 min, 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径为 10 cm), 留取上层血清置于 1.5 ml EP 管中, 每个 EP 管分装血清 200 μ l, 做好标记, 采用 ELISA 试剂盒 (上海酶联生物科技有限公司生产) 检测血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平, 并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 11.5 统计软件进行数据处理, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 q 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 血清 NF- κ B 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS、TGF- β_1 水平的相关性分析采用 Pearson 相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率 3 组受试者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 pSS 组和 pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); pSS 组和 pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 见表 2)。

2.2 血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平 3 组受试者血

清 ROS、NF-κB 及 TGF-β₁ 水平, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中 pSS 组和 pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF-κB 及 TGF-β₁ 水平高于对照组, pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF-κB 及 TGF-β₁ 水平高于 pSS 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 血清 NF-κB 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS、TGF-β₁ 水平的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 NF-κB 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS、TGF-β₁ 水平呈正相关 (r 值分别为 0.95、0.98, $P < 0.05$, 见图 1~2)。

表 2 3 组受试者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of positive rates of anti-SSA antibody, anti-SSB antibody and anti-Ro52 antibody among the three groups

组别	例数	抗 SSA 抗体阳性	抗 SSB 抗体阳性	抗 Ro52 抗体阳性
对照组	50	3 (6.0)	2 (4.0)	1 (2.0)
pSS 组	46	44 (95.7) ^a	29 (63.0) ^a	32 (69.5) ^a
pSS-ILD 组	48	46 (95.8) ^a	30 (62.5) ^a	34 (70.8) ^a
χ ² 值		114.93	46.17	61.06
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

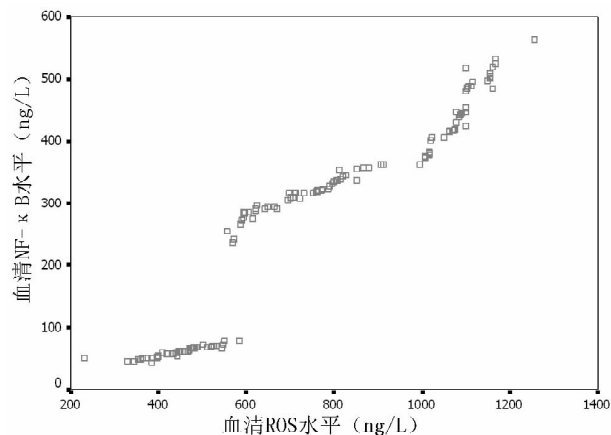
注: SSA = 干燥综合征 A, SSB = 干燥综合征 B, Ro52 = Robert52; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$

表 3 3 组受试者血清 ROS、NF-κB 和 TGF-β₁ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of serum levels of ROS, NF-κB and TGF-β₁ among the three groups

组别	例数	ROS	NF-κB	TGF-β ₁
对照组	50	447.01 ± 68.30	59.95 ± 8.68	62.21 ± 11.90
pSS 组	46	712.31 ± 92.11 ^a	310.10 ± 29.81 ^a	196.34 ± 23.80 ^a
pSS-ILD 组	48	1 073.10 ± 75.80 ^{ab}	440.77 ± 57.33 ^{ab}	248.83 ± 24.59 ^{ab}
F 值		773.00	1 308.79	1 054.36
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

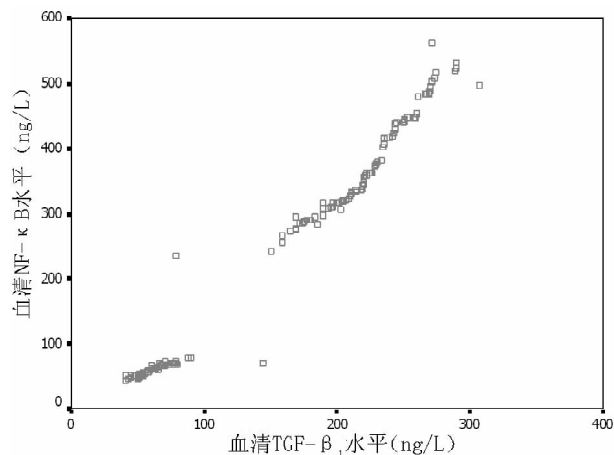
注: ROS = 活性氧, NF-κB = 转录因子 κB, TGF-β₁ = 转化生长因子 β₁; 与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 pSS 组比较, ^b $P < 0.05$



注: NF-κB = 转录因子 κB, ROS = 活性氧

图 1 血清 NF-κB 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS 水平关系的散点图

Figure 1 Scatter plot for relationship between serum NF-κB level and serum ROS level in patients with pSS-ILD



注: TGF-β₁ = 转化生长因子 β₁

图 2 血清 NF-κB 水平与 pSS-ILD 患者血清 TGF-β₁ 水平关系的散点图

Figure 2 Scatter plot for relationship between serum NF-κB level and serum TGF-β₁ level in patients with pSS-ILD

3 讨论

pSS 是一种自身免疫系统疾病, 好发于绝经期之后或 30~40 岁女性, 其发病率为 0.3%~0.4%。pSS 的典型临床表现为口、眼干燥, 并可累及肾脏、肺脏、神经系统及消化系统等, 其中肺脏是最常累及的器官之一, 临床表现为 ILD。pSS-ILD 患者早期呼吸道症状不明显, 病情可进一步进展为肺纤维化, 进而导致患者残疾或死亡。

ROS 是一种比基本状态氧化化学反应更活泼、含有氧原子的分子或自由基, 包括超氧阴离子 (O_2^-)、羟自由基 ($-OH$) 及过氧化氢 (H_2O_2) 等, 其可由细胞正常代谢产生, 也可由外源性因素诱导产生。正常情况下, ROS 可调节机体生理功能, 如细胞凋亡、基因表达、信号转导等; 异常情况下, ROS 持续升高极易与周围大分子物质发生氧化反应, 进而损伤细胞结构和功能, 导致肺纤维化、癫痫、高血压、动脉粥样硬化等。既往研究结果显示, 博来霉素诱导的肺纤维化大鼠肺组织 ROS 水平明显升高, 采用 N-乙酰半胱氨酸抗氧化治疗后 ROS 水平明显降低, 肺上皮细胞损伤和肺纤维化程度明显减轻, 提示 ROS 可能参与肺纤维化形成及促进肺纤维化发展^[8]。LIU 等^[9] 研究结果显示, ROS 可通过 NF-κB 途径上调纤溶酶原激活物抑制剂表达, 抑制纤溶蛋白酶活性及细胞外胶原物质降解, 导致细胞外基质沉积, 进而引发肺纤维化。因此, ROS 在 ILD 患者肺纤维化形成过程中发挥着重要作用^[10-11]。

NF-κB 是一个重要的转录因子, 其可调节细胞因子、酶类、细胞黏附分子表达。NF-κB 普遍存在于多种组织的多种细胞质中, 其受到氧自由基、内毒素及紫外线等刺激后可激活, 进而诱导细胞因子、生长因子 (如 TGF-β₁) 产生。KWOK 等^[12] 研究结果显示, pSS 患者唇腺组织中 NF-κB 水平较高。既往有研究显示, 博来霉

素诱导的肺纤维化小鼠肺泡灌洗液中丙二醛、TGF- β_1 水平及 P65 水平升高, 采用 N-乙酰半胱氨酸治疗后小鼠肺泡灌洗液中丙二醛、TGF- β_1 及 P65 水平均明显降低, 提示丙二醛可能通过激活 NF- κ B 途径而调节 TGF- β_1 释放, 进而导致肺纤维化^[13]。

TGF- β_1 是一种致纤维化效应因子, 其在组织损伤早期及修复期均具有促肺纤维化作用^[14]。在体和离体实验发现, TGF- β_1 具有较强的促纤维化作用^[5]。COTTIN 等^[15]、BEDARD 等^[16] 研究结果显示, 采用环磷酰胺序贯治疗的 pSS-ILD 患者血清及肺泡灌洗液中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、TGF- β_1 、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 水平明显降低, 提示 TNF- α 、TGF- β_1 及 MMP-9 水平升高可能与 pSS-ILD 发病有关。

本研究结果显示, pSS 组、pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率高于对照组, 但 pSS 组和 pSS-ILD 组患者抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体阳性率间无差异, 提示抗 SSA 抗体、抗 SSB 抗体及抗 Ro52 抗体与 ILD 的发生及发展无关。本研究结果还显示, pSS 组和 pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平高于对照组, pSS-ILD 组患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平高于 pSS 组, 且血清 NF- κ B 水平与 pSS-ILD 患者血清 ROS、TGF- β_1 水平呈正相关, 提示血清 ROS、NF- κ B、TGF- β_1 水平可能参与 pSS-ILD 的发生。

综上所述, pSS-ILD 患者血清 ROS、NF- κ B 及 TGF- β_1 水平明显升高, 且血清 NF- κ B 水平与血清 ROS、TGF- β_1 水平有关, 推测 ROS - NF- κ B - TGF- β_1 信号通路可能与 pSS-ILD 的发生有关, 但其具体机制尚需进一步研究证实。

作者贡献: 白淑荣进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 撰写论文, 对文章整体负责, 监督管理; 沈乐、杨静、嵩冰、王艳、李萍、郭东更、杨青兰进行数据收集、整理、分析; 陈乾进行结果分析与解释; 杨朝负责文章的质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SEEGER W, ADIR Y, BARBERÀ J A, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62 (25 Suppl): D109 - 116. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.036.
- [2] KIMURA M, TANIGUCHI H, KONDOH Y, et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Respiration*, 2013, 85 (6): 456 - 463. DOI: 10.1159/000345221.
- [3] VALERIO C J, SCHREIBER B E, HANDLER C E, et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension [J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65 (4): 1074 - 1084. DOI: 10.1002/art.37838.
- [4] WRIGHT J L, ZHOU S, CHURG A. Pulmonary hypertension and vascular oxidative damage in cigarette smoke exposed eNOS (-/-) mice and human smokers [J]. *Inhal Toxicol*, 2012, 24 (11): 732 - 740. DOI: 10.3109/08958378.2012.715698.
- [5] SUZUKI A, TANIGUCHI H, WATANABE N, et al. Significance of pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in lung - dominant connective tissue disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (9): e108339. DOI: 10.1371/journal.pone.0108339.
- [6] LATSI P I, DU BOIS R M, NICHOLSON A G, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: the prognostic value of longitudinal functional trends [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003, 168 (5): 531 - 537.
- [7] RAGHU G, COLLARD H R, EGAN J J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence - based guidelines for diagnosis and management [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (6): 788 - 824. DOI: 10.1164/rccm.2009-040GL.
- [8] SHIBOSKI S C, SHIBOSKI C H, CRISWELL L A, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International collaborative clinical Alliance cohort [J]. *Arthritis Care Res*, 2012, 64: 475 - 487.
- [9] LIU R M. Oxidative stress, plasminogen activator inhibitor - 1, and lung fibrosis [J]. *Antioxid Redox - Signal*, 2008, 10 (2): 303 - 319.
- [10] WATANABE N, SAKAMOTO K, TANIGUCHI H, et al. Efficacy of combined therapy with cyclosporine and low - dose prednisolone in interstitial pneumonia associated with connective tissue disease [J]. *Respiration*, 2014, 87 (6): 469 - 477. DOI: 10.1159/000358098.
- [11] VIJ R, STREK M E. Diagnosis and treatment of connective tissue disease associated interstitial lung disease [J]. *Chest*, 2013, 143 (3): 814 - 824. DOI: 10.1378/chest.12-0741.
- [12] KWOK S K, CHO M L, HER Y M, et al. TLR2 ligation induces the production of IL-23/IL-17 via IL-6, STAT3 and NF - κ B pathway in patients with primary Sjogren's syndrome [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14 (2): R64. DOI: 10.1186/ar3780.
- [13] Guideline of respiratory function tests - spirometry, flow - volume curve, diffusion capacity of the lung [J]. *Nihon Koryoku Gakkai Zasshi*, 2004, Suppl: 1 - 56.
- [14] MATHAI S C, HASSOUN P M. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases [J]. *Heart Fail Clin*, 2012, 8 (3): 413 - 425. DOI: 10.1016/j.hfc.2012.04.001.
- [15] COTTIN V, LE PAVEC J, PRÉVOT G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome [J]. *Eur Respir J*, 2010, 35 (1): 105 - 111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
- [16] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS - generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1): 245 - 313.

(收稿日期: 2017 - 09 - 23; 修回日期: 2017 - 11 - 16)

(本文编辑: 谢武英)