• 疗效比较研究 •

匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者 经皮冠状动脉介入术中应用效果的对比研究

詹小娜,李贵华,王亚娟,高蕾,富丽娟,侯聪聪

【摘要】 目的 比较匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术 (PCI) 中的应用效果。方法 选取 2015 年 3 月—2016 年 2 月于北京市垂杨柳医院行 PCI 的急性心肌梗死患者 121 例,采用随机数字表法分为匹伐他汀组 61 例与阿托伐他汀组 60 例。在常规治疗基础上,匹伐他汀组患者于 PCI 前予以匹伐他汀强化治疗; 阿托伐他汀组患者于 PCI 前予以阿托伐他汀强化治疗。比较两组患者治疗前及治疗 3、6 个月血脂指标,并观察两组患者治疗期间主要不良心血管事件 (MACE) 和不良反应发生情况。结果 时间与方法在总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)上无交互作用 (P>0.05);时间在 TC、LDL-C、HDL-C上主效应显著 (P<0.05),在 TG上主效应不显著 (P>0.05);方法在 TC、TG、LDL-C、HDL-C上主效应不显著 (P>0.05);治疗 3、6 个月两组患者 TC、LDL-C 低于治疗前,HDL-C 高于治疗前 (P<0.05)。治疗期间两组患者 MACE 发生率比较,差异无统计学意义 (P>0.05),而匹伐他汀组患者不良反应发生率低于阿托伐他汀组 (P<0.05)。结论 匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者 PCI 中的应用效果相当,均可有效改善患者血脂代谢、减少 MACE 的发生,而与阿托伐他汀强化治疗比较,匹伐他汀强化治疗的安全性较高。

【关键词】 心肌梗死; 匹伐他汀; 阿托伐他汀; 疗效比较研究

【中图分类号】 R 542.22 【文献标识码】 B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.011

詹小娜,李贵华,王亚娟,等.匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术中应用效果的对比研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(3):51-54.[www.syxnf.net]

ZHAN X N, LI G H, WANG Y J, et al. Application effect on PCI in patients with acute myocardial infarction between pitavastatin and atorvastatin intensive treatment: a comparative study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (3): 51–54.

Application Effect on PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction between Pitavastatin and Atorvastatin Intensive Treatment: a Comparative Study ZHAN Xiao-na, LI Gui-hua, WANG Ya-juan, GAO Lei, FU Li-juan, HOU Cong-cong Heart Center of Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China

[Abstract] Objective To compare the application effect on PCI in patients with acute myocardial infarction between pitavastatin and atorvastatin intensive treatment. Methods A total of 121 acute myocardial infarction patients undergoing PCI were selected in Beijing Chuiyangliu Hospital from March 2015 to February 2016, and they were divided into pitavastatin group (n=61) and atorvastatin group (n=60) according to random number table. Based on conventional treatment, patients in pitavastatin group received pitavastatin intensive treatment before PCI, while patients in atorvastatin group received atorvastatin intensive treatment before PCI. Blood lipids index was compared between the two groups before treatment, 3 and 6 months after treatment, incidence of MACE and adverse reactions was observed during treatment, respectively. Results No interaction was found between time and method in TC, TG, LDL-C or HDL-C (P>0.05); main effect of time was significant in TC, LDL-C and HDL-C, respectively (P<0.05), was not significant in TG (P>0.05); main effect of method was not significant in TC, TG, LDL-C or HDL-C (P>0.05); 3 and 6 months after treatment, TC and LDL-C in the two groups were statistically significantly lower than those before treatment, while HDL-C in the two groups was statistically significantly higher than that before treatment, respectively (P<0.05). No statistically significant differences of incidence of MACE was found between the two groups during treatment (P>0.05), while incidence of adverse reactions in pitavastatin group was statistically significantly lower than that in atorvastatin group (P<0.05). Conclusion Pitavastatin intensive treatment has similar application effect with atorvastatin intensive treatment on PCI in patients with acute myocardial infarction, both them can effectively adjust the blood lipid metabolism and reduce the risk of MACE, but compared with atorvastatin intensive treatment, pitavastatin intensive treatment has higher safety.

[Key words] Myocardial infarction; Pitavastatin; Atorvastatin; Comparative effectiveness research

急性心肌梗死是指冠状动脉急性、持续性缺血缺氧引起的心肌坏死,主要临床表现为剧烈而持久的胸骨后疼痛,休息及含服硝酸酯类药物不能完全缓解,且致残率和病死率较高,会严重影响人们的生命安全及生活质量。急性心肌梗死的病理学基础为动脉粥样斑块形成。他汀类药物具有降低血脂、抑制炎性反应及动脉粥样硬化斑块形成等作用[1-3]。阿托伐他汀是临床治疗急性心肌梗死的常用药物,可降低血脂、抑制血小板聚集、改善血管内皮细胞功能及降低血栓形成和心血管事件的发生风险[4-5]。匹伐他汀是第三代他汀类药物,可通过抑制羟甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶活性及胆固醇合成而降低血脂^[6]。本研究旨在比较匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术(PCI)中的应用效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 3 月—2016 年 2 月于北京市垂杨柳医院行 PCI 的急性心肌梗死患者 121 例,均符合第 8 版《内科学》^[7]中的急性心肌梗死诊断标准。纳入标准: (1)年龄 24~80岁; (2)治疗前 1 周未服用他汀类药物。排除标准: (1)存在活动性肝脏疾病、血液系统疾病、肾脏疾病者; (2)存在甲状腺功能异常者; (3)存在严重感染者; (4)存在恶性肿瘤者; (5)对他汀类药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者分为匹伐他汀组 61 例与阿托伐他汀组 60 例。两组患者性别、年龄、收缩压、舒张压、吸烟史、空腹血糖、梗死部位比较,差异无统计学意义 (P>0.05,见表 1),具有可比性。本研究经北京市垂杨柳医院医学伦理委员会审核批准,患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法 两组患者 PCI 前均予以常规治疗,包括予以阿司匹

林、氯吡格雷、低分子肝素、β-受体阻滞剂、血管紧张素转换 酶抑制剂(ACEI)/血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(ARB)和硝酸酯 类药物等,合并高血压和糖尿病患者予以降血压、降血糖治疗。 在此基础上, 匹伐他汀组患者 PCI 前和 PCI 后 1 个月予以 匹伐他汀(华润双鹤药业股份有限公司生产,国药准字 H20080737)强化治疗, 4 mg/次, 睡前口服; 之后 2 mg/次, 睡前口服。阿托伐他汀组患者 PCI 前和 PCI 后 1 个月予以阿 托伐他汀(辉瑞制药有限公司生产,国药准字 H20051407) 强化治疗, 40 mg/次, 睡前口服; 之后 20 mg/次, 睡前口服。 1.3 观察指标 (1)采集两组患者治疗前及治疗 3、6 个月 清晨空腹静脉血 4 ml, 3 500 r/min 离心 8 min, 取上清液, 采 用直接测定法检测血脂指标〔包括总胆固醇(TC)、三酰甘 油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白 胆固醇(HDL-C)〕; (2)观察并记录两组患者治疗期间主 要不良心血管事件(MACE)(包括再发心绞痛、急性心肌梗 死、再次血运重建)和不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,重复测量数据采用重复测量方差分析,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂指标 时间与方法在 TC、TG、LDL-C、HDL-C 上 无交互作用 (*P*>0.05); 时间在 TC、LDL-C、HDL-C 上主效 应显著 (*P*<0.05), 在 TG 上主效应不显著 (*P*>0.05); 方法 在 TC、TG、LDL-C、HDL-C 上主效应不显著 (*P*>0.05); 治疗 3、6个月两组患者 TC、LDL-C 低于治疗前, HDL-C 高于治疗前, 差异有统计学意义 (*P*<0.05, 见表 2)。

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	——例 数	 性别 (男/女)	年龄 (<i>x</i> ±s,岁)	收缩压 (舒张压 (<i>x</i> ±s, mm Hg)	吸烟史 [n(%)]	空腹血糖 $(\bar{x} \pm s, \text{mmol/L})$		ど部位〔n(回旋支	%)〕 右冠状动脉
me / D. M. See Art				. , ,				111147	, -, -	
匹伐他汀组	61	40/21	61.7 ± 3.1	124 ± 19	73 ± 13	38 (60.3)	5.97 ± 0.45	26(42.6)	15 (24.6)	23 (37.7)
阿托伐他汀组	60	40/20	60.8 ± 2.5	125 ± 16	73 ± 10	35 (56.5)	5.86 ± 0.37	24(40.0)	13 (21.7)	25 (41.7)
χ ² (t)值		0.016	1.756 ^a	-0.313 ^a	$0.000^{\rm a}$	0.198	1.467ª	0.086	0.145	0.198
P值		0.899	0.082	0.755	1.000	0.656	0.145	0.770	0.703	0.656

注: 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 为 t 值

表 2 两组患者治疗前及治疗 3、6 个月血脂指标比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

 $\textbf{Table 2} \quad \text{Comparison of blood lipids index between the two groups before treatment, 3 and 6 months after treatment}$

组别	例数 -		TC		TG				
	沙川安义	治疗前	治疗3个月	治疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月		
匹伐他汀组	61	5.41 ± 1.08	4.55 ± 0.87^{a}	4.05 ± 0.84^{a}	2.18 ± 0.76	2.01 ± 0.62	1.92 ± 0.58		
阿托伐他汀组	60	5.38 ± 1.12	4.65 ± 0.91^{a}	4.10 ± 0.78^{a}	2.20 ± 0.66	2.05 ± 0.71	1.89 ± 0.78		
F 值		F [1] = 23.7	19, F细河=0.067,	F _{交互} =1.353	F 时间 =	$F_{\text{Hill}} = 2.118, F_{\text{Hill}} = 0.216, F_{\text{ZE}} = 1.073$			
P 值		$P_{\text{HI}} < 0.00$	01, P _{組间} =0.997,	P _{交互} =0.241	$P_{\text{Hill}} = 0.063, P_{\text{Hill}} = 0.956, P_{\text{XH}} = 0.375$				
组别 -		LDI	L-C		HDL-C				
	治疗前	治疗 3	个月 治	疗6个月	治疗前	治疗3个月	治疗6个月		
匹伐他汀组	3.39 ± 0.81	2.06 ±	0.73 ^a 1.5	58 ± 0.78^{a}	0.95 ± 0.19	1.14 ± 0.25^{a}	1.32 ± 0.44^{a}		
阿托伐他汀组	3.28 ± 0.78	2.10 ±	0.83 ^a 1.6	60 ± 0.89^{a}	0.99 ± 0.28	1.04 ± 0.76^{a}	1.18 ± 0.63^{a}		
F 值	F_{B}	同=60.732, F细同	$=0.113$, $F_{\overline{\chi}\underline{\eta}}=0.0$	05	$F_{\text{Hill}} = 7.945, F_{\text{Hill}} = 0.070, F_{\text{ZE}} = 1.583$				
P 值	$P_{\scriptscriptstyle \mathrm{B}}$	tim <0.001, P 细丽=	$=0.989$, $P_{ABE}=0.99$	$P_{\text{n+first}} < 0.0$	$P_{\text{BH}} < 0.001, P_{\text{4H}} = 0.997, P_{\text{5/4}} = 0.164$				

注: TC= 总胆固醇, TG= 三酰甘油, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇; 与治疗前比较, "P<0.05

- 2.2 MACE 治疗期间,匹伐他汀组患者出现再发心绞痛 2 例, MACE 发生率为 3.3%; 阿托伐他汀组患者出现再发心绞痛 3 例、急性心肌梗死 1 例、再次血运重建 1 例,MACE 发生率为 8.3%。两组患者治疗期间 MACE 发生率比较,差异无统计学意义(χ^2 =0.479,P=0.423)。
- 2.3 不良反应 治疗期间,匹伐他汀组患者出现转氨酶升高2例、消化道症状1例、皮疹1例,不良反应发生率为6.6%;阿托伐他汀组患者出现转氨酶升高8例、肌酸激酶升高3例,不良反应发生率为18.3%。匹伐他汀组患者治疗期间不良反应发生率低于阿托伐他汀组,差异有统计学意义(χ^2 =3.862,P=0.005)。

3 讨论

急性心肌梗死是临床常见的急危重症之一,具有并发症发生率、病死率较高等特点,若未采取及时、有效的治疗会危及患者的生命安全。PCI 是治疗急性心肌梗死的重要手段之一,可及时重建冠状动脉血运,改善心肌梗死严重程度^[8]。研究表明,PCI 前予以他汀类药物强化治疗可减少急性心肌梗死患者 PCI 后 MACE 的发生^[9-11]。

阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶选择性抑制剂,其通过抑制 HMG-CoA 还原酶和胆固醇在肝脏合成而降低胆固醇和脂蛋白水平,并通过增加肝细胞表面低密度脂蛋白(LDL)受体数量而增加 LDL 摄取和分解代谢。阿托伐他汀可有效降低血脂、改善血管内皮细胞功能和免疫调节功能、减轻炎性反应、降低易损斑块脱落发生率、延缓疾病进展、减少 MACE 的发生,但由于其主要通过 P₄₅₀ 代谢,故与其他药物联用时易发生不良反应^[12-15]。匹伐他汀是一种全合成的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,降脂作用较强^[16]。匹伐他汀血浆蛋白结合率为96%,特异性地分布于肝脏,几乎不通过 P₄₅₀ 代谢,故其很少与其他药物产生竞争作用而引发不良反应,安全性较高^[17]。研究表明,匹伐他汀具有改善血管内皮功能、稳定粥样硬化斑块、抗氧化应激、减轻炎性反应和调节免疫功能等作用^[18]。

本研究结果显示,治疗3、6个月两组患者TC、LDL-C低于治疗前,HDL-C高于治疗前;两组患者治疗期间MACE发生率间无差异,提示匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者PCI中的应用效果相当,均可有效改善患者血脂代谢,减少MACE的发生。本研究结果还显示,匹伐他汀组患者治疗期间不良反应发生率低于阿托伐他汀组,提示与阿托伐他汀强化治疗比较,匹伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者PCI中的安全性较高。

综上所述,匹伐他汀与阿托伐他汀强化治疗在急性心肌梗死患者PCI中的应用效果相当,均可有效改善患者血脂代谢、减少MACE的发生,而与阿托伐他汀强化治疗比较,匹伐他汀强化治疗的安全性较高,临床应根据患者耐受性等合理选择他汀类药物。

参考文献

- [1] ZHAO X Y, LI L, ZHANG J Y, et al. Atorvastatin prevents left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. Int Heart J, 2010, 51 (6): 426-431.
- [2] WARD S, LLOYD JONES M, PANDOR A, et al.A systematic

- review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events [J]. Health Technol Assess, 2007, 11(14): 1-160, iii-iv.
- [3] TOPOL E J.Intensive statin therapy—a sea change in cardiovascular prevention [J].N Engl J Med, 2004, 350 (15): 1562-1564.DOI: 10.1056/NEJMe048061.
- [4] SCHWARTZ G G, FAYYAD R, SZAREK M, et al.Early, intensive statin treatment reduces 'hard' cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome [J]. Eur J Prev Cardiol, 2017, 24 (12): 1294-1296.DOI: 10.1177/2047487317708677.
- [5] 李建军. 急性冠状动脉综合征的调脂治疗[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(1): 65-66.DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812. 2014.01.017.
- [6] 臧彬. 急性冠状动脉综合征的调脂治疗[J]. 辽宁医学杂志, 2003, 17(2): 57-58.DOI: 10.3969/j.issn.1001-1722.2003.02.001.
- [7] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社, 2013.
- [8] AMSTERDAM E A, WENGER N K, BRINDIS R G, et al.2014
 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-STElevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American
 College of Cardiology/American Heart Association Task Force on
 Practice Guidelines [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64 (24):
 e139-e228.DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [9] ROFFI M, PATRONO C, COLLET J P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) [J].G Ital Cardiol (Rome), 2016, 17 (10): 831-872.DOI: 10.1714/2464.25804.
- [10] LEVINE G N, BATES E R, BLANKENSHIP J C, et al.2015
 ACC/AHA/SCAI Focused Update on Primary Percutaneous Coronary
 Intervention for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction:
 An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous
 Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the
 Management of ST-Elevation Myocardial Infarction [J] .J Am
 Coll Cardiol, 2016, 67 (10): 1235-1250.DOI: 10.1016/
 j.jacc.2015.10.005.
- [11] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.DOI:10.3760/j.issn:0253-3758.2007.04.003.
- [12] 郭筱燕,黄学成,王琦武.术前强化他汀治疗对高龄冠心病患者冠脉介入治疗预后的影响[J].南方医科大学学报,2015,35(2):295-300.DOI;10.3969/j.issn.1673-4254.2015.02.30.
- [13] GORIACKO P, ANDERSEN M, FAZYLOV R, et al.What Is the Appropriate Duration of High-Dose Atorvastatin Therapy Post-Acute Coronary Syndrome? [J] .J Pharm Pract, 2015, 28 (6): 555-560.DOI: 10.1177/0897190014544796.

• 疗效比较研究 •

替格瑞洛与氯吡格雷在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 急诊经皮冠状动脉介入治疗中应用效果的对比研究

冯六六, 刘天华, 史骏, 刘新兵, 单蓉, 白艳艳

【摘要】 目的 比较替格瑞洛与氯吡格雷在急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗(PCI)中的应用效果。方法 选取 2015 年 8 月—2017 年 2 月上海市杨浦区市东医院收治的急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 114 例,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 57 例。在常规治疗基础上,对照组患者于急诊 PCI 术前及术后给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗,而研究组患者于急诊 PCI 术前及术后给予阿司匹林联合替格瑞洛治疗。比较两组患者术后心肌梗死溶栓试验(TIMI)分级,术前及术后 2 h、24 h、3 d、7 d 血小板聚集率,术前及术后 24 h、3 d、7 d、30 d 血浆 C 反应蛋白(CRP)水平,并记录两组患者术后 30 d 内主要不良心血管事件(MACE)和出血事件发生情况。结果 研究组患者术后 TIMI 分级优于对照组(P<0.05)。术前及术后 7 d 两组患者血小板聚集率比较,差异无统计学意义(P>0.05);术后 2 h、3 d 研究组患者血小板聚集率低于对照组(P<0.05)。术前及术后 30 d 两组患者血浆 CRP水平低于对照组(P<0.05)。术后 30 d 两组患者血浆 CRP水平低于对照组(P<0.05)。术后 30 d 内两组患者 MACE、出血事件发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 与氯吡格雷相比,替格瑞洛能更有效地改善急性 ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 后 TIMI 分级,降低血浆 CRP水平,且起效时间更快,安全性较高。

【关键词】 心肌梗死; 血管成形术, 气囊, 冠状动脉; 血小板聚集率; C 反应蛋白; 替格瑞洛

【中图分类号】 R 542.22 【文献标识码】 B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.03.012

冯六六,刘天华,史骏,等.替格瑞洛与氯吡格雷在急性ST段抬高型心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中应用效果的对比研究[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(3):54-57.[www.syxnf.net]

FENG L L, LIU T H, SHI J, et al. Application effect on emergency PCI in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: a comparison between ticagrelor and clopidogrel [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (3): 54-57.

Application Effect on Emergency PCI in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction: a Comparison between Ticagrelor and Clopidogrel FENG Liu-liu, LIU Tian-hua, SHI Jun, LIU Xin-bing, SHAN Rong, BAI Yan-yan

Department of Cardiology, East City Hospital of Yangpu District, Shanghai, Shanghai 200438, China Corresponding author: FENG Liu-liu, E-mail: 2784155582@qq.com

基金项目: 上海市卫生和计划生育委员会科研课题项目(201540298)

200438 上海市杨浦区市东医院心内科

通信作者: 冯六六, E-mail: 2784155582@qq.com

- [14] KILIT C, KOÇAK F E, PASALI KILIT T.Comparison of the effects of high-dose atorvastatin and high-dose rosuvastatin on oxidative stress in patients with acute myocardial infarction: A pilot study [J] .Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45 (3): 235-243.DOI: 10.5543/tkda.2017.22792.
- [15] MIZOI K, TAKAHASHI M, HABA M, et al.Synthesis and evaluation of atorvastatin esters as prodrugs metabolically activated by human carboxylesterases [J] .Bioorg Med Chem Lett, 2016, 26 (3): 921-923.DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.12.069.
- [16] 许筱, 申屠建中, 胡应江. 匹伐他汀的药理作用及临床应用[J].

中国新药杂志, 2009, 18(5): 383-386, 402.

- [17] OSE L.Pitavastatin: finding its place in therapy [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2011, 2 (2): 101-117.DOI: 10.1177/2040622310389227.
- [18] KAYIKÇIOGLU M.Cardiovascular prevention and pitavastatin [J] . Turk Kardiyol Dern Ars, 2017, 45 (Suppl 3): 8-12.DOI: 10.5543/tkda.2017.80930.

(收稿日期: 2018-01-02; 修回日期: 2018-03-16) (本文编辑: 李洁晨)