

· 论著 ·

支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义研究

王仁忠, 宋斌, 李恒涛

【摘要】 目的 分析支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义。方法 选取2016年9月—2017年10月上海市奉贤区奉城医院收治的支气管哮喘患儿86例作为观察组, 同期体检健康儿童86例作为对照组; 根据病情严重程度将观察组患儿分为轻度组26例、中度组35例、重度组25例。比较对照组与观察组儿童、不同病情严重程度支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平。结果 (1) 观察组患儿血清及痰液转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、骨桥蛋白(OPN)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平高于对照组($P < 0.05$)。重度组患儿血清及痰液TGF- $\beta 1$ 、OPN、MMP-9水平高于轻度组、中度组, 中度组患儿血清及痰液TGF- $\beta 1$ 、OPN、MMP-9水平高于轻度组($P < 0.05$)。(2) 观察组患儿血清及痰液肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)水平高于对照组($P < 0.05$)。重度组患儿血清及痰液TNF- α 、IL-6、IL-8水平高于轻度组、中度组, 中度组患儿血清及痰液TNF- α 、IL-6、IL-8水平高于轻度组($P < 0.05$)。结论 支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平明显升高, 且血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平随病情加重而升高, 气道重塑、局部炎性反应在儿童支气管哮喘发生发展过程中具有重要作用。

【关键词】 哮喘; 儿童; 气道重塑; 痰液; 促炎因子

【中图分类号】 R 562.25 R 195.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.05.009

王仁忠, 宋斌, 李恒涛. 支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(5): 39-42. [www.syxf.net]

WANG R Z, SONG B, LI H T. Changes and clinical significance of serum and sputum levels of airway remodeling factors and pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(5): 39-42.

Changes and Clinical Significance of Serum and Sputum Levels of Airway Remodeling Factors and Pro-inflammatory Cytokines in Children with Bronchial Asthma

WANG Ren-zhong, SONG Bin, LI Heng-tao

Fengcheng Hospital of Shanghai Fengxian District, Shanghai 201411, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the changes and clinical significance of serum and sputum levels of airway remodeling factors and pro-inflammatory cytokines in children with bronchial asthma. **Methods** From September 2016 to October 2017 in Fengcheng Branch, the Ninth People's Hospital Affiliated to Medicine School, Shanghai Jiaotong University, a total of 86 children with bronchial asthma were selected as observation group, meanwhile a total of 86 healthy children admitted to this hospital for physical examination were selected as control group; children in observation group was divided into A group (with mild bronchial asthma, $n=26$), B group (with moderate bronchial asthma, $n=35$) and C group (with severe bronchial asthma, $n=25$) according to the severity of illness. Serum and sputum levels of airway remodeling factors and pro-inflammatory cytokines were compared between control group and observation group, in A group, B group and C group. **Results**

(1) Serum and sputum levels of TGF- $\beta 1$, OPN and MMP-9 in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Serum and sputum levels of TGF- $\beta 1$, OPN and MMP-9 in C group were statistically significantly higher than those in A group and B group, meanwhile serum and sputum levels of TGF- $\beta 1$, OPN and MMP-9 in B group were statistically significantly higher than those in A group ($P < 0.05$). (2) Serum and sputum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in observation group were statistically significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Serum and sputum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in C group were statistically significantly higher than those in A group and B group, meanwhile serum and sputum levels of TNF- α , IL-6 and IL-8 in B group were statistically significantly higher than those in A group ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum and sputum levels of airway remodeling factors and pro-inflammatory cytokines are

基金项目: 上海市奉贤区卫生科技发展项目 (20141316)

201411 上海市奉贤区奉城医院

significantly elevated and increase as the severity of illness aggravates in children with bronchial asthma, airway remodeling and local inflammatory stress response play important roles in the development and progression in children with bronchial asthma.

【Key words】 Asthma; Child; Airway remodeling; Sputum; Pro-inflammatory cytokines

儿童支气管哮喘是临床常见呼吸系统疾病之一，以呼吸系统症状及体征为主要表现，伴有呼吸道局部炎症反应。随病程进展及呼吸道局部炎症反应加重，支气管哮喘患儿可出现不可逆性气道缩窄、重塑，而促炎因子在炎症反应过程中发挥着重要作用^[1-3]。本研究旨在分析支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平变化及其临床意义，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 9 月—2017 年 10 月上海市奉贤区奉城医院收治的支气管哮喘患儿 86 例作为观察组，均符合《儿童支气管哮喘防治常规（试行）》中的儿童支气管哮喘诊断标准；另选取同期体检健康儿童 86 例作为对照组。根据病情严重程度将观察组患儿分为轻度组 26 例、中度组 35 例、重度组 25 例。对照组中男 46 例，女 40 例；年龄 4~13 岁，平均年龄（7.0±2.0）岁。观察组中男 47 例，女 39 例；年龄 4~13 岁，平均年龄（6.9±2.2）岁。对照组与观察组儿童性别（ $\chi^2=0.023$ ）、年龄（ $t=0.312$ ）比较，差异无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。本研究经上海市奉贤区奉城医院医学伦理委员会审核批准，患儿家长均知情同意并签署知情同意书。排除标准：（1）合并其他呼吸系统疾病患儿，如支气管肺发育不良、支气管异物、胃食管反流等；（2）合并严重心肝肾等重要脏器疾病、免疫系统疾病、血液系统疾病、传染性疾病、寄生虫病、皮肤病患儿；（3）发病前 2 个月内使用过抗炎药物患儿；（4）不能耐受高渗盐水雾化或经高渗盐水雾化 30 min 后仍无痰患儿；（5）重度喘息发作患儿。

1.2 观察指标 分别采集对照组、观察组儿童晨起空腹静脉血 4 ml，3 000 r/min 离心 5 min（离心半径 15.0 cm），分离血清，置于 -20 ℃ 环境下保存待测。诱导痰标本：对照组、观察组儿童先以超声雾化方式吸入高渗盐水，静待 15 min 后进行肺部叩击，以无菌方式抽取并收集痰液。采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测对照组、观察组儿童血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平，其中气道重塑因子包括转化生长因子 β 1（TGF- β 1）、骨桥蛋白（OPN）、基质金属蛋白酶 9（MMP-9）；促炎因子包括肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）、白介素 6（IL-6）、白介素 8（IL-8）。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据分析，计量资料以（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，两组间比较采用两独立样本 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；计数资料以相对数表示，采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异

有统计学意义。

2 结果

2.1 血清气道重塑因子水平 观察组患儿血清 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 1）。轻度组、中度组、重度组患儿血清 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；重度组患儿血清 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于轻度组、中度组，中度组患儿血清 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于轻度组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 2）。

表 1 对照组与观察组儿童血清气道重塑因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）
Table 1 Comparison of serum levels of airway remodeling factors between control group and observation group

组别	例数	TGF- β 1 (ng/L)	OPN (ng/L)	MMP-9(μ g/L)
对照组	86	298.87 ± 35.65	1 023.45 ± 110.67	94.34 ± 8.40
观察组	86	360.24 ± 40.98	1 534.42 ± 163.75	113.73 ± 12.54
<i>t</i> 值		10.478	23.976	11.913
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：TGF- β 1= 转化生长因子 β 1，OPN= 骨桥蛋白，MMP-9= 基质金属蛋白酶 9

表 2 不同病情严重程度支气管哮喘患儿血清气道重塑因子水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）
Table 2 Comparison of serum levels of airway remodeling factors in bronchial asthma children with different severity of illness

组别	例数	TGF- β 1 (ng/L)	OPN (ng/L)	MMP-9(μ g/L)
轻度组	26	332.52 ± 37.98	1 278.84 ± 130.75	101.24 ± 9.87
中度组	35	358.78 ± 41.25 ^a	1 522.87 ± 159.84 ^a	116.75 ± 13.07 ^a
重度组	25	392.46 ± 45.84 ^{ab}	1 796.75 ± 184.95 ^{ab}	146.87 ± 16.45 ^{ab}
<i>F</i> 值		9.972	10.256	11.354
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度组比较，^a $P<0.05$ ；与中度组比较，^b $P<0.05$

2.2 血清促炎因子水平 观察组患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 3）。轻度组、中度组、重度组患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ）；重度组患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组、中度组，中度组患儿血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 4）。

2.3 痰液气道重塑因子水平 观察组患儿痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于对照组，差异有统计学意义（ $P<0.05$ ，见表 5）。轻度组、中度组、重度

组患儿痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度组患儿痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于轻度组、中度组, 中度组患儿痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平高于轻度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 6)。

表 3 对照组与观察组儿童血清促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of pro-inflammatory cytokines between control group and observation group

组别	例数	TNF- α (μ g/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
对照组	86	0.95 \pm 0.16	3.75 \pm 0.54	4.11 \pm 0.69
观察组	86	1.32 \pm 0.20	7.27 \pm 1.13	8.66 \pm 0.95
<i>t</i> 值		13.397	26.065	35.967
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: TNF- α = 肿瘤坏死因子 α , IL-6 = 白介素 6, IL-8 = 白介素 8

表 4 不同病情严重程度支气管哮喘患儿血清促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum levels of pro-inflammatory cytokines in bronchial asthma children with different severity of illness

组别	例数	TNF- α (μ g/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
轻度组	26	1.03 \pm 0.18	6.04 \pm 1.08	7.93 \pm 0.82
中度组	35	1.26 \pm 0.22 ^a	8.45 \pm 1.26 ^a	10.54 \pm 1.31 ^a
重度组	25	1.93 \pm 0.26 ^{ab}	10.72 \pm 1.45 ^{ab}	12.98 \pm 1.67 ^{ab}
<i>F</i> 值		11.254	18.421	22.874
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

表 5 对照组与观察组儿童痰液气道重塑因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of sputum levels of airway remodeling factors between control group and observation group

组别	例数	TGF- β 1 (ng/L)	OPN (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)
对照组	86	260.42 \pm 28.76	872.63 \pm 95.46 ^a	65.72 \pm 7.89
观察组	86	382.45 \pm 43.64	1 764.52 \pm 182.54 ^{ab}	121.54 \pm 14.98 ^{ab}
<i>t</i> 值		21.653	40.152	30.575
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 6 不同病情严重程度支气管哮喘患儿痰液气道重塑因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of sputum levels of airway remodeling factors in bronchial asthma children with different severity of illness

组别	例数	TGF- β 1 (ng/L)	OPN (ng/L)	MMP-9 (μ g/L)
轻度组	26	286.76 \pm 30.45	1 310.45 \pm 112.57	110.42 \pm 13.04
中度组	35	352.46 \pm 42.63 ^a	1 684.72 \pm 180.57 ^a	126.78 \pm 15.23 ^a
重度组	25	410.78 \pm 50.57 ^{ab}	2 042.69 \pm 203.75 ^{ab}	157.88 \pm 18.84 ^{ab}
<i>F</i> 值		12.874	26.759	21.346
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

2.4 痰液促炎因子水平 观察组患儿痰液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异有统计学意义

($P < 0.05$, 见表 7)。轻度组、中度组、重度组患儿痰液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度组患儿痰液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组、中度组, 中度组患儿痰液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 8)。

表 7 对照组与观察组儿童痰液促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 7 Comparison of sputum levels of pro-inflammatory cytokines between control group and observation group

组别	例数	TNF- α (μ g/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
对照组	86	0.65 \pm 0.10	3.20 \pm 0.45	4.05 \pm 0.52
观察组	86	1.46 \pm 0.27	8.87 \pm 1.52	9.46 \pm 1.69
<i>t</i> 值		26.089	33.170	28.374
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 8 不同病情严重程度支气管哮喘患儿痰液促炎因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 8 Comparison of sputum levels of pro-inflammatory cytokines in bronchial asthma children with different severity of illness

组别	例数	TNF- α (μ g/L)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)
轻度组	26	1.03 \pm 0.12	7.24 \pm 1.23	8.72 \pm 1.55
中度组	35	1.41 \pm 0.25 ^a	9.32 \pm 1.56 ^a	10.92 \pm 1.73 ^a
重度组	25	2.02 \pm 0.31 ^{ab}	11.87 \pm 1.73 ^{ab}	13.84 \pm 1.99 ^{ab}
<i>F</i> 值		11.354	13.562	9.872
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

儿童支气管哮喘患病率较高, 对患儿生长发育及身心健康等造成较大不良影响, 故需给予积极、有效的治疗^[4-5]。气道变化尤其是气道重塑在儿童支气管哮喘发生发展过程中具有重要作用, 气道重塑是儿童支气管哮喘研究领域热点之一^[6-7]。TGF- β 1、OPN、MMP-9 是反映气道平滑肌细胞增殖、纤维化的重要指标, 但目前关于支气管哮喘患儿血清及痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9 水平变化的研究报道较少^[8-9], 而支气管哮喘患儿气道高反应性及炎性反应表现突出, 因此探讨支气管哮喘患儿血清及痰液促炎因子及炎性因子水平变化成为近年临床研究重点之一^[10-12]。TNF- α 、IL-6、IL-8 是常见的促炎因子, 与炎性反应密切相关, 但关于支气管哮喘患儿血清及痰液 TNF- α 、IL-6、IL-8 水平变化的研究报道亦不多见^[13-16]。

本研究结果显示, 观察组患儿血清及痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于对照组; 重度组患儿血清及痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组、中度组, 中度组患儿血清及痰液 TGF- β 1、OPN、MMP-9、TNF- α 、IL-6、IL-8 水平高于轻度组, 表明支气管哮

喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平明显升高,且血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平随病情加重而升高,气道重塑、局部炎性反应在儿童支气管哮喘发生发展过程中具有重要作用。儿童支气管哮喘发生发展过程中气道局部炎性反应增强会影响局部气道重塑,导致血清及痰液气道重塑指标、促炎因子水平明显升高,而随着病情加重,气道局部炎性反应进一步增强、气道重塑程度进一步恶化,血清及痰液气道重塑指标、促炎因子水平也随之升高。因此,临床应加强对支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑指标、促炎因子水平的监测与调控,以了解支气管哮喘患儿呼吸道局部病变情况,合理制定临床治疗方案^[17-18]。

综上所述,支气管哮喘患儿血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平明显升高,且血清及痰液气道重塑因子、促炎因子水平随病情加重而升高,气道重塑、局部炎性反应在儿童支气管哮喘发生发展过程中具有重要作用;但本研究样本量较小,未深入探讨气道重塑因子、促炎因子变化的具体机制及相应治疗方案,其能否作为诊治儿童支气管哮喘的参考指标等仍需进一步研究证实。

作者贡献:王仁忠进行文章的构思与设计,研究的实施、可行性分析、数据收集、结果的分析与解释,负责撰写论文、文章质量控制及审校,对文章整体负责,监督管理;王仁忠、宋斌进行数据整理;王仁忠、李恒涛进行统计学处理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 丁伟伟,童佳兵,马啸,等.支气管哮喘气道重塑的研究进展[J].临床肺科杂志,2014,19(12):2263-2265.
- [2] 刘艳明,农光民,吴娇华,等.抑制肺组织信号转导和转录激活因子-3磷酸化对支气管哮喘小鼠呼吸道炎症及呼吸道重塑的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(4):265-269. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.04.007.
- [3] 黄传君,张永莲,陈方方,等.布地奈德对支气管哮喘小鼠气道重塑及其相关炎性介质表达的影响[J].中华结核和呼吸杂志,2017,40(3):231-233. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2017.03.018.
- [4] 杜璐玲,陈建永,郑淑梅.吸入布地奈德联合细菌溶解产物对成人支气管哮喘患者炎症因子基质金属蛋白酶-9金属蛋白酶抑制酶-1水平及气道重塑的影响[J].山西医药杂志,2016,45(21):2526-2528. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2016.21.024.
- [5] 潘凌宇,韩燕全,柳清,等.气道重塑与磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B信号通路在支气管哮喘发病机制中的研究进展[J].安徽医药,2016,20(12):2214-2218. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.12.003.
- [6] 于嘉琛,于菲,孙妍.ORMDL3和MMP-9在慢性支气管哮喘气道重塑中的作用机制及布地奈德的干预作用[J].中国儿童保健杂志,2017,25(2):139-142. DOI: 10.11852/zgetbjzz2017-25-02-09.
- [7] 刘艳芳,温艳,李玉华,等.布地奈德联合1,25-二羟维生素D3对支气管哮喘儿童血清MMP-9和IL-10的影响[J].临床和实验医学杂志,2015,14(18):1497-1499. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2015.18.004.
- [8] 杨维,熊咏民.支气管哮喘患儿血清炎性因子水平与氧化应激状态评估[J].国外医学(医学地理分册),2015,36(2):128-130. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8883.2015.02.012.
- [9] 邢媛媛,吕学东,陈金亮,等.支气管哮喘患者呼出气冷凝液中炎性因子水平与病情程度相关性分析[J].中国医学装备,2016,13(12):112-115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8270.2016.12.032.
- [10] YE W J, XU W G, GUO X J, et al. Differences in airway remodeling and airway inflammation among moderate-severe asthma clinical phenotypes [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(9): 2904-2914. DOI: 10.21037/jtd.2017.08.01.
- [11] 黄小龙.血清及痰液MMP、TIMP及TNF- α 与支气管哮喘患者气道重塑的关系[J].实用临床医药杂志,2016,20(1):52-55. DOI: 10.7619/jcmp.201601016.
- [12] 王娟,尚云晓.血管活性肠肽对哮喘气道重塑小鼠肺组织转化生长因子 β 1表达的影响[J].中国医科大学学报,2014,43(5):422-425.
- [13] 刘力维,赵霞.药物干预对哮喘气道重塑中MMP-9表达的影响研究进展[J].临床和实验医学杂志,2014,13(19):1643-1645. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2014.19.031.
- [14] CHENG Q, SHANG Y. ORMDL3 may participate in the pathogenesis of bronchial epithelial-mesenchymal transition in asthmatic mice with airway remodeling [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(1): 995-1005. DOI: 10.3892/mmr.2017.7972.
- [15] SUNG J E, LEE H A, KIM J E, et al. Saponin-enriched extract of *Asparagus cochinchinensis* alleviates airway inflammation and remodeling in ovalbumin-induced asthma model [J]. Int J Mol Med, 2017, 40(5): 1365-1376. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3147.
- [16] 宋晓慧,宋文秀.基质金属蛋白酶-9及其抑制剂-1与气道重塑的关系[J].贵州医药,2015,39(1):80-83. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2015.01.034.
- [17] 万江.孟鲁司特钠联合阿奇霉素治疗小儿咳嗽变异性哮喘的疗效及对相关炎性因子的影响[J].中国处方药,2016,14(10):79-80. DOI: 10.3969/j.issn.1671-945X.2016.10.057.
- [18] 王胜,熊玲玲,邓雪,等.辛伐他汀对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症和黏液高分泌的防治作用及其机制[J].中华医学杂志,2015,95(22):1726-1730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.22.005.

(收稿日期:2018-01-14;修回日期:2018-05-18)

(本文编辑:宋朋花)