

• 药物与临床 •

阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者的影响

张立芳¹, 李博²

【摘要】 目的 探讨阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者的影响。方法 选取2013年2月—2016年2月解放军第三医院收治的急性缺血性脑卒中患者116例,采用随机数字表法分为对照组和观察组,每组58例。对照组患者给予阿替普酶静脉溶栓治疗及抗血小板治疗,观察组患者在对照组基础上给予丁苯酞治疗;两组患者均连续治疗14 d。比较两组患者临床疗效,治疗前后美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数、脑梗死面积及血清趋化因子CXCL12、sCD40L、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)水平,观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。**结果** (1)观察组患者临床疗效优于对照组($P<0.05$)。(2)治疗前两组患者NIHSS评分、Barthel指数、脑梗死面积比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者NIHSS评分低于对照组,Barthel指数高于对照组,脑梗死面积小于对照组($P<0.05$)。(3)治疗前两组患者血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF-α水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后观察组患者血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF-α水平低于对照组($P<0.05$)。(4)治疗期间两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 阿替普酶联合丁苯酞可有效提高急性缺血性脑卒中患者临床疗效,改善患者神经功能、日常生活活动能力,缩小脑梗死面积,降低血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF-α水平,减轻炎性反应,且安全性较高。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 组织型纤溶酶原激活物; 丁苯酞; 趋化因子CXCL12; 可溶性CD40配体

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** B DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.025

张立芳,李博.阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者的影响[J].实用心脑肺血管病杂志,2018,26(8):110-113. [www.syxnf.net]

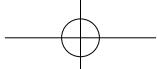
ZHANG L F, LI B.Impact of rt-PA combined with butyphthalide on acute ischemic stroke patients [J].Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (8) : 110-113.

Impact of rt-PA Combined with Butyphthalide on Acute Ischemic Stroke Patients ZHANG Li-fang¹, LI Bo²

1. Department of Neurology, the Third Hospital of the People's Liberation Army, Baoji 721004, China

2. Department of Critical Care Medicine, Thiro People's Hospital of Baoji, Baoji 721004, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the impact of rt-PA combined with butyphthalide on acute ischemic stroke patients. **Methods** A total of 116 patients with acute ischemic stroke were selected in the Third Hospital of the People's Liberation Army from February 2013 to February 2016, and they were divided into control group and observation group according to random number table, each of 58 cases. Patients in control group received venous thrombolytic therapy of rt-PA and anti-platelet therapy, while patients in observation group received butyphthalide based on that of control group; both groups continuously treated for 14 days. Clinical effect, NIHSS score, Barthel index, brain infarction area, serum levels of chemotactic factor CXCL12, sCD40L, IL-6 and TNF-α before and after treatment were compared between the two groups, and incidence of adverse reactions during treatment was observed. **Results** (1) Clinical effect in observation group was statistically significantly better than that in control group ($P<0.05$). (2) No statistically significant differences of NIHSS score, Barthel index or brain infarction area was found between the two groups before treatment ($P>0.05$); after treatment, NIHSS in observation group was statistically significantly lower than that in control group, Barthel index in observation group was statistically significantly higher than that in control group, while brain infarction area in observation group was statistically significantly smaller than that in control group ($P<0.05$). (3) No statistically significant differences of serum level of chemotactic factor CXCL12, sCD40L, IL-6 or TNF-α was found between the two groups before treatment ($P>0.05$), while serum levels of chemotactic factor CXCL12, sCD40L, IL-6 and TNF-α in observation group were statistically significantly lower than those in control group after treatment ($P<0.05$). (4) No statistically significant differences of incidence of adverse reactions was found between the two groups during treatment ($P>0.05$). **Conclusion** In patients with acute ischemic stroke, rt-PA combined with butyphthalide can statistically significantly improve the clinical effect, neurological function and activities



of daily living, shrink the brain infarction area, reduce the serum levels of chemotactic factor CXCL12, sCD40L, IL-6 and TNF- α , relieve the inflammatory reaction, with relatively high safety.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Tissue plasminogen activator; Butyphthalide; Chemokine CXCL12; Soluble CD40 ligand

急性缺血性脑卒中是临床常见脑血管疾病之一，主要指脑组织血液供应不足引起缺氧而导致的急性脑组织坏死及软化。近年研究表明，急性缺血性脑卒中患者血清炎性因子水平明显升高，血流动力学指标出现明显变化^[1]，应及时进行神经功能评估并给予有效的治疗干预，以降低致残率和致死率^[2]；炎性反应是急性缺血性脑卒中的重要危险因素之一，而趋化因子 CXCL12、可溶性 CD40 配体（sCD40L）与炎性反应密切相关，急性缺血性脑卒中患者趋化因子 CXCL12、sCD40L 水平明显高于正常人群^[3]。静脉溶栓治疗是目前公认的急性缺血性脑卒中首选治疗方案，阿替普酶是具有代表性的静脉溶栓药物，具有安全性较高、无抗原性等特点^[4]。丁苯酞可通过调节花生四烯酸代谢而选择性地抑制花生四烯酸及其代谢产物等，进而抑制血小板聚集，自 2010 年中国急性脑卒中诊治指南推荐后已在临幊上得到广泛应用^[5]。本研究旨在探讨阿替普酶联合丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者的影响，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 2 月—2016 年 2 月解放军第三医院收治的急性缺血性脑卒中患者 116 例，均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6] 中的急性缺血性脑卒中诊断标准，并经颅脑 MRI 和 / 或 CT 检查确诊。排除标准：(1) 出血性脑卒中患者；(2) 合并恶性肿瘤者；(3) 伴有心、肝、肾等重要脏器功能不全者；(4) 对本研究所用药物过敏者。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和观察组，每组 58 例。对照组中男 30 例，女 28 例；年龄 60~75 岁，平均年龄 (66.1 ± 7.8) 岁；发病至入院时间为 1.2~5.1 h，平均发病至入院时间为 (2.8 ± 0.8) h；合并症：高血压 35 例，冠心病 13 例，糖尿病 10 例。研究组中男 32 例，女 26 例；年龄 60~76 岁，平均年龄 (66.6 ± 7.2) 岁；发病至入院时间为 1.0~5.2 h，平均发病至入院时间为 (2.9 ± 0.9) h；合并症：高血压 36 例，冠心病 14 例，糖尿病 8 例。两组患者性别 ($\chi^2 = 0.140$, $P = 0.710$)、年龄 ($t = 0.359$, $P = 0.720$)、发病至入院时间 ($t = 0.632$, $P = 0.528$) 及合并症 ($\chi^2 = 0.270$, $P = 0.872$) 比较，差异无统计学意义，具有可比性。本研究经解放军第三医院医学伦理委员会审核批准，所有患者或其家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者给予阿替普酶静脉溶栓治疗及抗血小板治疗：入院时记录患者体质量并评估静脉溶栓治疗适应证、禁忌证等，具备静脉溶栓治疗指征者建立静脉通路，在吸氧（氧流量 2~3 L/min）和床旁生命体征监测基础上给予阿替普酶（Boehringer Ingelheim PharmaGmbH & Co.KG 生产；批准文号：S20130052）0.9 mg/kg（最大剂量不超过 90 mg），其中 10% 在 1 min 内静脉推注，其余剂量在 60 min 内静脉滴注；首次静脉溶栓治疗 24 h 后复查颅脑 CT 以排除颅内出血，并给予阿司匹林（河南华利药业有限责任公司生产，国药准

字：H401224955）100 mg/d，对阿司匹林不耐受者改用氯吡格雷（杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产，国药准字：J20130097）75 mg/d 或两药联用。观察组患者在对照组基础上给予丁苯酞注射液（石药集团恩必普药业有限公司生产，国药准字 H201300059，）25 mg，于 50 min 内静脉滴注完毕，2 次 /d，用药间隔 >6 h。两组患者均连续治疗 14 d。

1.3 观察指标 (1) 临床疗效。根据美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分判断临床疗效：治疗后 NIHSS 评分降低 91%~100% 为痊愈及基本痊愈，NIHSS 评分降低 46%~90% 为显著改善，NIHSS 评分降低 18%~45% 为改善，NIHSS 评分降低 ≤ 17% 为无改善，NIHSS 评分升高 >18% 为恶化。（2）NIHSS 评分、Barthel 指数、脑梗死面积：采用 NIHSS 评分评价两组患者治疗前后神经功能，评分越高表明神经功能缺损程度越重^[7]；采用 Barthel 指数评价两组患者治疗前后日常生活活动能力，评分越高表明日常生活活动能力越好^[8]；两组患者分别于治疗前后进行颅脑 CT 平扫，观察脑梗死面积。（3）血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 水平：分别于治疗前后采集两组患者清晨空腹外周静脉血 5 ml，3 000 r/min 离心 20 min，取上清液并冻存于 -80 ℃ 冰箱待测；采用酶联免疫吸附试验（ELISA）检测血清 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平。（4）观察两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析，计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验；计数资料分析采用 χ^2 检验；等级资料分析采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组患者临床疗效优于对照组，差异有统计学意义 ($u = -2.522$, $P = 0.012$ ，见表 1)。

表 1 两组患者临床疗效比较 (例)

Table 1 Comparison of clinical effect between the two groups

组别	例数	痊愈及基本痊愈	显著改善	改善	无改善	恶化
对照组	58	15	13	10	15	5
观察组	58	23	15	14	5	1

2.2 NIHSS 评分、Barthel 指数、脑梗死面积 治疗前两组患者 NIHSS 评分、Barthel 指数、脑梗死面积比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组，Barthel 指数高于对照组，脑梗死面积小于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者 NIHSS 评分低于治疗前，Barthe 指数高于治疗前，脑梗死面积小于治疗前，差异有统计学意义 ($P < 0.05$ ，见表 2)。

2.3 血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平
治疗前两组患者血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)；治疗后观察组患者血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平低于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后两组患者血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平低于治疗前，差异有统计学意义 ($P<0.05$ ，见表 3)。

2.4 不良反应 治疗期间对照组患者不良反应发生率为 29.3%，研究组为 22.4%，差异无统计学意义 ($\chi^2=0.630$, $P=0.427$ ，见表 4)。

表 4 两组患者治疗期间不良反应发生情况(例)

Table 4 Incidence of adverse reactions in the two groups during treatment

组别	例数	牙龈出血	恶心、呕吐	消化道出血	皮疹	胸闷
对照组	58	11	3	1	1	1
观察组	58	9	2	2	0	0

3 讨论

研究表明，神经功能损伤和脑卒中相关并发症是急性缺血性脑卒中患者残障及死亡的主要原因，急性缺血性脑卒中患者由于脑组织、神经功能损伤而引起循环系统、体液免疫及中枢神经系统不同程度异常，继而导致血流动力学、凝血机制改变等^[9]，如炎性反应、血小板聚集、血栓形成及细胞凋亡等^[10]。阿替普酶是一种以糖蛋白为主要成分的溶栓药物，其通过与血栓上网状纤维蛋白结合而使纤溶酶原活化成为纤溶酶，继而有效降低血液黏度，达到疏通血管、溶解血栓的目的^[11]，有利于迅速恢复急性缺血性脑卒中患者脑组织血流、脑组织缺血再灌注，改善患者神经功能等^[11]，但阿替普酶对血管的扩张作用较差。

丁苯酞主要通过调节花生四烯酸代谢而选择性地抑制花生四烯酸及其代谢产物等而抑制血小板聚集，可有效促进新生血管生成、增加血流灌注、减轻脑水肿，有利于改善急性缺血性脑卒中患者脑能量代谢及缺血区微循环，缩小脑梗死面积，改善患者神经功能等^[12]。因此，丁苯酞与阿替普酶联用可在一定程度上弥补阿替普酶血管扩张不足的缺点。本研究结果显示，观察组患者临床疗效优于对照组，治疗后观察组患者 NIHSS 评分低于对照组，Barthel 指数高于对照组，脑梗死面积小于对照组，与赵晶等^[13]研究结果一致，分析其主要作用机制可能包括以下两个方面：（1）阿替普酶联合丁苯酞能有效抑制血小板聚集、降低血管闭塞程度、促进脑循环恢复，从而有效改善脑血流灌注及神经功能，缩小脑梗死面积。（2）阿替普酶联合丁苯酞能有效保护线粒体功能免受损伤，进而抑制神经元凋亡，改善神经功能。

趋化因子 CXCL12 对多种细胞具有趋化作用，并可诱导促炎因子表达，在机体免疫反应、免疫细胞发育及维持免疫系统稳定方面发挥着至关重要的作用。研究表明，急性缺血性脑卒中患者血清趋化因子 CXCL12 水平高于健康对照者，其原因与大脑缺血和梗死而引发血管内皮细胞大量合成趋化因子 CXCL12 有关^[14]；RUSCHER 等^[15]研究表明，急性缺血性脑卒中患者血清趋化因子 CXCL12 水平明显升高并可诱导炎性因子、免疫细胞至脑组织，继而加重神经功能损伤，导致不良预后等。CD40 配体 (CD40L) 与肿瘤坏死因子 (TNF) 家族同源，主要以同源性三聚体形式存在于Ⅱ型跨膜蛋白，可分为膜结合性和可溶性，其中 sCD40L 由膜结合性 CD40L 水解而成，95% 以上来源于血小板，小部分来源于已活化的 CD4⁺T 细胞，因此 sCD40L 主要与血小板活化及免疫炎性反应有关^[16]。近年研究表明，sCD40L 主要通过 CD40/CD40L 信号通路参与机体免疫应答及动脉粥样硬化，而动脉粥样硬化

表 2 两组患者治疗前后 NIHSS 评分、Barthel 指数、脑梗死面积比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of NIHSS score, Barthel index and brain infarction area between the two groups before and after treatment

组别	例数	NIHSS (分)		Barthel 指数 (分)		脑梗死面积 (cm ²)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	7.5 ± 2.5	5.5 ± 1.9 ^a	58.5 ± 15.0	65.4 ± 11.4 ^a	16.5 ± 2.7	14.7 ± 1.5 ^a
观察组	58	7.5 ± 2.6	4.0 ± 1.8 ^a	59.0 ± 15.4	73.9 ± 12.5 ^a	16.6 ± 2.7	12.6 ± 1.9 ^a
<i>t</i> 值		0.105	4.472	0.195	3.826	0.219	6.657
<i>P</i> 值		0.917	<0.001	0.846	<0.001	0.827	<0.001

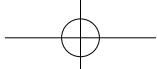
注：NIHSS= 美国国立卫生研究院卒中量表；与治疗前比较，^a $P<0.05$

表 3 两组患者治疗前后血清趋化因子 CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of chemotactic factor CXCL12, sCD40L, IL-6 and TNF- α between the two groups

组别	例数	趋化因子 CXCL12 (ng/L)		sCD40L (μg/L)		IL-6 (μg/L)		TNF- α (μg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	24.35 ± 3.68	14.57 ± 2.42 ^a	2.38 ± 0.83	1.32 ± 0.53 ^a	0.33 ± 0.09	0.24 ± 0.05 ^a	0.38 ± 0.06	0.25 ± 0.05 ^a
观察组	58	25.01 ± 3.76	9.45 ± 1.41 ^a	2.41 ± 0.79	0.72 ± 0.37 ^a	0.34 ± 0.08	0.19 ± 0.04 ^a	0.39 ± 0.07	0.18 ± 0.05 ^a
<i>t</i> 值		0.955	13.922	0.199	7.069	0.632	5.947	0.826	7.539
<i>P</i> 值		0.341	<0.001	0.842	<0.001	0.528	<0.001	0.411	<0.001

注：sCD40L= 可溶性 CD40 配体，IL-6= 白介素 6，TNF- α = 肿瘤坏死因子 α ；与治疗前比较，^a $P<0.05$



是导致急性缺血性脑卒中的重要原因。

贺大权等^[17]研究表明,阿替普酶能有效促进缺血区脑组织血液循环恢复,继而降低血清炎性因子水平。薛朝军等^[18]研究表明,丁苯酞能通过增加缺血性脑组织中线粒体Na⁺-K⁺-ATP酶活性而提高神经元活性,进而缓解炎性反应。本研究结果显示,治疗前两组患者血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平间无差异,治疗后观察组患者血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平低于对照组,表明阿替普酶联合丁苯酞能有效降低血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平,有利于减轻炎性反应,促进神经功能恢复,与上述研究结果一致,分析其作用机制为阿替普酶联合丁苯酞可通过调节CD40/CD40L信号通路而减轻炎性反应。本研究结果还显示,治疗期间两组患者不良反应发生率间无差异,表明阿替普酶联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的安全性较高。

综上所述,阿替普酶联合丁苯酞可有效提高急性缺血性脑卒中患者临床疗效,改善患者神经功能、日常生活活动能力,缩小脑梗死面积,降低血清趋化因子CXCL12、sCD40L、IL-6、TNF- α 水平,减轻炎性反应,且安全性较高;但本研究为单中心研究且有一定地域限制,结果结论仍有待多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] DEMAERSCHALK B M, KLEINDORFER D O, ADEOYE O M, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2016, 47 (2) : 581-641. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.
- [2] 王班, 关天嘉, 尤莉莉, 等. 我国缺血性脑卒中残疾情况及其影响因素分析 [J]. 中国全科医学, 2016, 19 (2) : 216-219. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.02.019.
- [3] 伊恋, 李星达, 王建秀, 等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27 (29) : 4130-4132.
- [4] GU L, HUANG J, LIANG B, et al. TLR4 polymorphisms affect stroke risk and inflammatory response in Chinese ischemic stroke patients [J]. *Neurol Sci*, 2018, 39 (9524) : 1-7.
- [5] 戴美芬, 包黎刚, 徐冬娟, 等. 轻型急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的有效性和安全性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2016, 18 (10) : 1070-1072. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2016.10.017.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4) : 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [7] 杜伟杰, 李威, 方玲, 等. 尿激酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中疗效观察 [J]. 山东医药, 2017, 57 (31) : 82-84.
- [8] 舒志刚, 徐峻峰. 丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中临床疗效的系统评价 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29 (1) : 1-7.
- [9] 蒋宁, 林林, 张魁魁, 等. 缺血性脑卒中危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25 (2) : 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0074.2016.02.08.
- [10] WAHLGREN N, MOREIRA T, MICHEL P, et al. Mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: Consensus statement by ESO-Karolinska Stroke Update 2014/2015, supported by ESO, ESMINT, ESNR and EAN [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11 (1) : 134-147. DOI: 10.1177/1747493015609778.
- [11] 佟旭, 郑华光, 曹亦宾, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗前、后循环卒中的安全性和有效性的 Meta 分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2016, 33 (9) : 802-807.
- [12] 李虹, 陈娜, 陆连生, 等. 不同疗程的丁苯酞对急性缺血性脑卒中预后及炎性因子的影响 [J]. 河北医药, 2017, 39 (1) : 130-132. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2017.01.041.
- [13] 赵晶, 赵辉, 孔文基, 等. 阿替普酶联合丁苯酞治疗急性缺血性脑卒中的临床观察 [J]. 中国药房, 2016, 27 (35) : 4962-4965.
- [14] GU X L, LIU L, LU X D, et al. Serum CXCL12 Levels as a Novel Predictor of Future Stroke Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53 (5) : 2807-2814. DOI: 10.1007/s12035-015-9151-0.
- [15] RUSCHER K, KURIC E, LIU Y, et al. Inhibition of CXCL12 signaling attenuates the postischemic immune response and improves functional recovery after stroke [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33 (8) : 1225-1234. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.71.
- [16] DANESE S, DE LA MOTTE C, STURM A, et al. Platelets trigger a CD40-dependent inflammatory response in the microvasculature of inflammatory bowel disease patients [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124 (5) : 1249-1264.
- [17] 贺大权, 秦雪颖, 赵丹华, 等. 阿替普酶动、静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的比较性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20 (17) : 21-24.
- [18] 薛朝军, 靳会欣, 张旭东. 丁苯酞及其衍生物对脑卒中作用机制的研究进展 [J]. 药学服务与研究, 2017, 17 (6) : 401-404.

(收稿日期: 2018-03-21; 修回日期: 2018-07-17)

(本文编辑: 刘新蒙)