

白消安在造血干细胞移植中的应用及治疗药物监测进展

彭倩雯*, 陈冰, 杨婉花[#](上海交通大学医学院附属瑞金医院药剂科, 上海 200025)

中图分类号 R979.1⁺1;R952 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)10-0944-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.31

摘要 目的:综述白消安在造血干细胞移植(HSCT)中的应用及其治疗药物监测进展。方法:查阅国内、外相关文献,对有代表性的文献进行分析、归纳、总结。结果:白消安的血药浓度与治疗结果相关,适宜的治疗窗能提高疗效,减少药品不良反应和降低移植后并发症的风险。结论:对白消安进行治疗药物监测对于提高预处理方案的临床效果、提高HSCT患者的生存率具有十分重要的意义。

关键词 白消安;造血干细胞移植;治疗药物监测;有限取样法

传统的造血干细胞只能通过骨髓获得。在过去的10年中,研究者们发现造血干细胞还能从外周血、脐带血中获得,从而使造血干细胞移植(HSCT)得到了极大发展。新的造血干细胞可在患者体内发挥重建造血及免疫系统的功能,这已成为根治某些恶性及遗传性血液免疫疾病的有效手段之一。预处理是HSCT的重要环节之一,其主要目的是:(1)消灭患者体内的异常细胞或肿瘤细胞,最大限度地减少复发;(2)破坏患者的免疫系统,为造血干细胞的植入提供条件,防止移植后被排斥;(3)为造血干细胞的植入提供必要的空间。早期全身

放疗照射(TBI)和环磷酰胺联合治疗是骨髓性治疗中的标准方案,但TBI仪器设备技术要求较高、价格昂贵、毒性较大,使其广泛应用受到一定限制。因此,目前作为替代方案——白消安联用环磷酰胺被广泛应用于HSCT预处理中。

1 白消安在HSCT中的应用

白消安是一种甲烷磺酸类的双功能烷化剂,常用静脉给药或血管外给药方式,后者包括整片口服给药、压碎片剂混悬于水或葡萄糖溶液中通过鼻胃管给药或者配以辅料乳糖制成胶囊给药。与白消安注射液相比,口服制剂存在以下缺点:胃

- [24] Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, *et al.* Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(30):4 966.
- [25] Robert NJ, Dieras V, Glaspy J, *et al.* RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10):1 252.
- [26] Ryan PD, Tung NM, Isakoff SJ, *et al.* Neoadjuvant cisplatin and bevacizumab in triple negative breast cancer (TNBC): safety and efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(15s):551.
- [27] Chambon P, Weill JD, Mandel P. Nicotinamide mononucleotide activation of new DNA-dependent polyadenylic acid synthesizing nuclear enzyme[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1963, 11(1):39.
- [28] Durkacz BW, Omidiji O, Gray DA, *et al.* (ADP-ribose) n participates in DNA excision repair[J]. *Nature*, 1980, 283(5 747):593.
- [29] Alice Chen. PARP inhibitors: its role in treatment of cancer[J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30(7):463.
- [30] Dent R, Lindeman GJ, Clemons M, *et al.* Safety and efficacy of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD2281) in combination with paclitaxel for the first-or second-line treatment of patients with metastatic triple-negative breast cancer: results from the safety cohort of a phase I/II multicenter trial[C]. ASCO. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2010:1 018.
- [31] Tutt A, Robson M, Garber JE, *et al.* Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib in BRCA-deficient advanced breast cancer[J]. *J Clin Oncol: Meeting Abstracts*, 2009, 27:18S.
- [32] O'Shaughnessy J, Osborne C, Pippen JE, *et al.* Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(3):205.
- [33] Kummar S, Chen AP, Ji JJ, *et al.* A phase I study of ABT-888 (A) in combination with metronomic cyclophosphamide (C) in adults with refractory solid tumors and lymphomas[C]. ASCO. Alexandria, VA: American Society of Clinical Oncology, 2010:2 605.
- [34] Tryfonopoulos D, O'Donovan N, Corkery B, *et al.* Activity of dasatinib with chemotherapy in triple-negative breast cancer cells[J]. *J Clin Onco*, 2009(suppl):e14 605.
- [35] Finn RS, Bengala C, Ibrahim N, *et al.* 达沙替尼 as a single agent in triple-negative breast cancer: results of an open-label phase 2 study[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(21):6 905.
- [36] Litzenburger BC, Creighton CJ, Tsimelzon A, *et al.* High IGF-1R activity in triple-negative breast cancer cell lines and tumor grafts correlates with sensitivity to anti-IGF-1R therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(8):2 313.
- [37] Jing J, Greshock J, Holbrook JD, *et al.* Comprehensive predictive biomarker analysis for MEK inhibitor GSK1120212[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(3):720.

(收稿日期:2012-06-25 修回日期:2012-07-25)

* 药师, 硕士。研究方向:临床药学。电话:021-64370045-663208。E-mail: pengqw99@gmail.com

[#] 通信作者:主任药师, 硕士研究生导师, 硕士。研究方向:医院药学。电话:021-64370045-662618。E-mail: yangwanhuaxy@163.com

肠道吸收不稳定,而且由于存在肝脏的首关效应,同一对象不同给药次数、不同给药对象之间的差异较大;存在较强的胃肠道反应:恶心、呕吐,且补服剂量计算困难;致死性的肝静脉阻塞综合征(HVOD)发生率高,可能影响移植疗效。白消安的静脉制剂相对毒性较小,更为安全。根据国际血液与骨髓移植研究中心的数据显示,静脉给药后患者的HVOD发生率和死亡率都有所降低,静脉制剂0.8 mg/kg和口服制剂1 mg/kg在成人体内具有相同的暴露量。目前临床首选注射制剂,但二者的价格存在较大差距,考虑经济因素,部分患者仍选择使用白消安口服制剂。

动物试验表明,成功移植完整的造血系统需要白消安和环磷酰胺2种药物联用。白消安具有骨髓清除作用,作用于淋巴系祖细胞。目前还没有证据表明白消安对成熟淋巴细胞有杀伤作用。因此有学者认为,在以白消安+环磷酰胺为预处理方案的HSCT中,如果环磷酰胺剂量不足可引起早期的移植排斥,而白消安剂量不足则会引起晚期的移植排斥。

2 白消安的药动学

多数情况下,口服白消安吸收良好,但也有部分患者生物利用度较差。白消安在成人体的生物利用度为47%~103%($n=8$),而在儿童体内的生物利用度约为22%~120%($n=8$),个体差异性较大。白消安口服制剂和静脉制剂都符合一室模型,口服给药时其表观分布容积为0.7~1.4 L/kg,而静脉滴注时为0.62~0.84 L/kg。白消安与血浆蛋白的结合率为30%~50%,与红细胞的结合率为47%。由于白消安是一种高度亲脂的小分子,能迅速分布到各组织中,可以轻易地透过血脑屏障,导致有些患者在使用白消安时会发生癫痫,因此常在使用白消安前使用安定来进行预防。白消安在谷胱甘肽S转移酶的催化下,与谷胱甘肽形成结合物而排出体外,而人体内谷胱甘肽S转移酶最常见的活性形式——谷胱甘肽S转移酶A1呈现多态性,这是造成口服白消安药动学个体差异的重要因素。另,谷胱甘肽S转移酶A1还表现出种族差异性。

体内白消安的清除率呈现年龄依赖性代谢变化,静脉滴注时成人体的白消安的清除率为3.3 ml/(kg·min),而在儿童体内为4~5 ml/(kg·min)。儿童体内白消安的清除率比成人更高,这是由于儿童体内谷胱甘肽的结合能力更强,而增强了白消安的首关效应,因此建议儿童应提高白消安的给药剂量。口服白消安的清除率还受患者体质量指数影响,体质量指数大于正常值时其清除率降低。有研究还发现,儿童贫血也会明显提高清除率。另外,临床诊断与清除率也有很大的相关性,如非霍奇金淋巴瘤患者的清除率明显低于慢性粒细胞白血病患者。

注射用白消安脂质体在体内的药动学特征符合二室模型,除分布相半衰期($t_{1/2\alpha}$)个体差异较大(从0.02~0.72 h不等)外,其他药动学参数无显著的个体差异,清除率及表观分布容积与年龄无显著的相关性。

有许多因素影响白消安在患者体内的暴露值变化,包括体质量、药物相互作用、药物代谢个体差异性等。有研究表明,苯妥英钠和甲氧氯普胺会影响白消安的清除率。另有数据显示,药动学参数与临床诊断有很大的相关性。

3 白消安的治疗药物监测(TDM)

3.1 白消安的血药浓度监测方法

3.1.1 高效液相色谱(HPLC)法。这是目前测定白消安血药浓度最常用的方法。HPLC法常用的包括紫外检测器和荧光检测器。白消安无紫外吸收和荧光基团,因此需要通过将其与衍生化试剂反应,形成具有紫外吸收或产生具有荧光的产物,然后进行定量检测。

Peris JE等^[1]采用荧光分析法测定白消安,以8-巯基喹啉为荧光衍生化试剂,以1,5-二甲磺酰氧基戊烷为内标物,360 nm为激发波长,425 nm为发射波长。结果表明,该方法回收率良好,在20~2 000 ng/ml之间呈良好的线性关系。

紫外分析法常采用二乙基二硫代氨基甲酸钠(DDTC)作为柱前衍生化试剂,检测波长一般在250~280 nm之间。张善堂等^[2]采用DDTC作为衍生化试剂,以甲醇-水(74:26)为流动相,在280 nm波长下测定白消安的检测限为30 ng/ml。还有研究^[3]采用HPLC法测定人血浆中的白消安,该方法也采用DDTC作为衍生化试剂并采用梯度洗脱进行分离,在254 nm波长处检测。结果表明,该方法检测速度快、灵敏度高,检测限可达13 ng/ml。另有研究^[4]采用1,4-二碘丁烷作为柱前衍生化试剂,通过紫外检测柱后光解产生的碘离子来进行定量检测白消安,检测限达到10 ng/ml;并且该方法中分离和衍生化在是一次反应中同时完成,无需固相提取分离,适合于高通量分析。

由于上述柱前衍生化、柱后光解的紫外分析法检测白消安没有添加内标物,所需样品量为1 ml,于是Fukumoto M等^[5]对以上方法作了改进:以1,4-二碘丁烷作为衍生化试剂,利用鲁米诺发光体系进行化学发光(CL)检测,所需样品量减少到了300 μ l,检测限达到了10 ng/ml。

3.1.2 气相色谱(GC)法。GC法常采用电子捕获检测器(ECD),并以1,8-二(三乙氧基硅烷基)辛烷作为内标物,和2,3,5,6-四氟硫代苯酚作为衍生化试剂检测人血浆中的白消安。结果发现,该法灵敏度相对较差,定量限一般在10~100 ng/ml之间^[6]。

3.1.3 色谱-质谱联用(HPLC-MS)法。近年来质谱检测器(MS)凭借其灵敏、特异、高效的优点,与色谱法联用已成为研究热点^[7-8]。Murdter TE等^[9]采用HPLC-MS对血浆中的白消安进行了检测,以分子离子峰 m/z 264.2和272.2来区分白消安和内标d8-白消安。结果发现,该法所需样品量少,仅需50 μ l,而检测限高达2 ng/ml。Chen LY等^[10]采用HPLC-MS/MS联用测定白消安时线性范围为1.096~1 096 ng/ml。

GC-MS联用检测白消安时常采用电子轰击(EI)模式。Lai WK等^[11]采用GC-MS/EI模式检测人血浆中的白消安,线性范围在0.04~4 mg/L,检测限为2 ng/ml。而Fukumoto M等^[12]采用化学电离(CI)模式,线性范围在0.1~1 000 ng/ml之间,检测限为0.020 ng/ml。

3.1.4 其他检测方法。Courtney JB等^[13]采用新筛选出的白消安抗体发展了一种简便、快速的酶联免疫(ELISA)法来测定血浆中的白消安。该方法中待检样品仅需30 μ l,且无需前处理直接进行检测,线性范围在75~2 000 ng/ml之间;灵敏度高、检测速度快,每小时可完成大约240次检测,更适应于临床批量化检测。

3.2 白消安的TDM

关于白消安最常用的监测指标是稳态血药浓度和药-时曲线下面积(AUC)值,二者都能够反映体内白消安的暴露量。

有学者研究^[14]表明,白消安在体内的暴露量与移植排斥密切相关,其稳态血药浓度越低则移植排斥或移植后复发的发生率越高;反之,浓度越高移植排斥的发生率越低,但毒性反应也越大。

白消安最常见的毒副作用是黏膜炎、HVOD及肝脏毒性、腹泻、成人呼吸窘迫综合征、中枢神经系统毒性等。其中HVOD和成人呼吸窘迫综合征是发生严重毒性反应患者中最常见的致死原因,严重的HVOD可导致多器官功能衰竭,如肾功能衰竭、肺水肿、肝性脑病等。有人将白消安的稳态浓度(稳态浓度=AUC/给药间隔)600~900 μg/L作为目标浓度调整白消安剂量,结果表明达到此浓度范围的HSCT患者的造血干细胞成功植入率明显提高。经过大样本研究后以统计学分析证明,最适AUC_{0-6h}为950~1 520 μmol/L[0.23~0.37 mg/(ml·min)],目前多数移植单位采用此标准。

有文献^[15-16]通过对34例患有急性白血病的儿童进行给药,并取给药后24 h内的血样测定,发现当口服给药剂量为150 mg/m²(n=27)、给药4次后,AUC_{0-24h}的变化范围为4 005~11 278 μmol/L[0.99~2.78 mg/(ml·min)];给药剂量为4 mg/kg(n=7)、给药4次后,AUC_{0-24h}为2 465~5 513 μmol/L[0.61~1.36 mg/(ml·min)]。相对于按体质量给药方案,按体表面积给药时AUC值明显更高,静脉制剂亦是如此。当口服给药剂量降低至1/4时,AUC也相应降低至1/4,并不随是否随食物或甲氧氯普胺同服等而改变。

3.3 有限采样法(LSS)在白消安TDM中的应用

白消安的AUC值与移植成功率和并发症密切相关。而传统的AUC测定需要采集患者的服药间隔周期多个时间点的血样,一般9个时间点以上,实验成本高,还会给患者增加痛苦和不便,难以在临床常规开展。David O等^[17]经过系统研究提出了LSS的概念,即用较少的血药浓度点估算AUC值。该法是在传统药动力学研究完整血样采集的前提下,通过多元线性回归建立含2~4个采血点的模型方程,方程的相关性能够满足临床监测的要求;临床监测时,只需测定有限点的血药浓度即可较准确地估算AUC值。

Balasubramanian P等^[18]比较了6种已报道的LSS和传统采样在儿童口服白消安TDM中的应用。结果表明,三点取样法(1、1.5、6 h)的相关系数更接近1,其中以AUC=45c_{1h}+15c_{1.5h}+270c_{1.5h}/(ln c_{1.5h}-ln c_{6h})的相关系数最优(R²=0.98)。Dupuis LL等^[19]在儿童体内静脉滴注2 h的白消安,并采取7个时间点的血样,通过一系列数据分析后发现,在开始静脉滴注2.25 h和6 h时的两点采样法与七点经典采样法所得到的AUC相关性较大。

由于儿童体内白消安的清除率相对较高,得到的公式可能无法应用于成人。Bullock JM等^[20]对LSS在成年人口服白消安TDM中的应用进行了研究,结果表明在0.5、2、4、6 h取样可有效地对白消安的血药浓度进行监测。另一方面,Vaughan WP等^[21]对成年人体内静脉注射白消安的LSS进行了研究,结果表明1、2、3、4 h四点取样法与传统取样法所得到的结果最接近。

3.4 白消安治疗药物监测中存在的困难

由于白消安治疗窗窄、毒性大且药动力学的个体差异性很大,因此其TDM显得尤为重要。但白消安的血药浓度监测仍存在以下困难:首先,由于胃肠道吸收的延迟作用、首关消除、

消除率的个体差异性以及达峰时间较长等缺点,很难掌握白消安口服制剂的药动力学参数。其次,虽然白消安静脉给药克服了肝脏首关代谢引起血药浓度变异性大的问题,其给药时间间隔短,而检测前通常需要一个衍生化过程,因此对样品的测定时间要求比较苛刻;而且用药后发生的呕吐等副作用也会增加药物治疗监测的困难。再次,白消安的药动力学参数与临床诊断具有一定的相关性,但目前的单个研究中患者临床诊断种类繁多,且缺乏移植后长期跟踪数据,这给研究带来了一定困难。好在液相色谱和质谱联用技术使得血药浓度测定结果更加准确、可靠,有限采样方法利用有限点的血药浓度值准确地估算药物暴露量,使得TDM更加经济实用,便于临床开展。这些技术和方法的进一步提高和广泛应用,必将对TDM的进一步发展起到推动作用。

4 展望

不同个体对白消安的代谢方式和代谢能力的差异,造成药动力学参数在个体间有较大差异,临床难以推荐最佳给药剂量。提示有必要对患者进行血药浓度监测和药动力学参数分析,以指导个体化选择最适合的给药剂量。静脉注射用白消安替代口服白消安用于HSCT预处理已成为一种趋势,同时探索适合我国患者体质的用药方案显得尤为重要。

参考文献

- [1] Peris JE, Latorre JA, Castel V, et al. Determination of busulfan in human plasma using high-performance liquid chromatography with pre-column derivatization and fluorescence detection[J]. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, 1999, 730(1):33.
- [2] 张善堂,方焱,屈建,等.柱前衍生高效液相色谱法测定人血浆中白消安的浓度[J]. *中国医院药学杂志*, 2007, 27(4):458.
- [3] Xu QA, Kazerooni R, Thapar JK, et al. Quantitative determination of busulfan in human plasma by UPLC[J]. *Chromatographia*, 2009, 70(9/10):1 505.
- [4] Jenke A, Renner U, Schuler US, et al. Improved assay for determination of busulfan by liquid chromatography using postcolumn photolysis[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2004, 805(1):147.
- [5] Fukumoto M, Saitoh M, Kubo H. Chemiluminescence determination of busulfan in human serum by HPLC[J]. *Analytical Sciences*, 2000, 16(1):97.
- [6] Chen TL, Grochow LB, Hurowitz LA, et al. Determination of busulfan in human plasma by gas chromatography with electron-capture detection[J]. *J Chromatogr*, 1988, 425(2):303.
- [7] 李灵,陈晓辉,毕开顺,等.LC-MS/MS法测定大鼠体内多西他赛血药浓度及其药动力学研究[J]. *中国药房*, 2011, 22(5):398.
- [8] 周茂金,苏美英,王莉.大鼠尿中雷诺嗪代谢物的液相色谱串联多级质谱法分析[J]. *中国药房*, 2010, 21(1):32.
- [9] Murdter TE, Coller J, Claviez A, et al. Sensitive and rapid quantification of busulfan in small plasma volumes by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry[J]. *Clin Chem*, 2001, 47(8):1 437.

应用门诊药房与临床医师沟通反馈单对门诊不合理处方实施干预

陈华彪*, 丁红丽, 刘忠明(蚌埠市第一人民医院, 安徽蚌埠 233000)

中图分类号 R969.3;R952 文献标志码 B 文章编号 1001-0408(2013)10-0947-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.10.32

摘要 目的:提高门诊合理用药水平。方法:介绍我院通过建立门诊药房与临床医师沟通反馈单制度,并对门诊2011年3月至2012年5月的不合理处方进行干预的情况。结果与结论:我院门诊不合理处方主要表现在处方用药与临床诊断不相符,剂量、用法不正确,抗菌药物使用指征不明等方面。应用门诊药房与临床医师沟通反馈单对不合理处方进行干预,医师采纳建议率达97.59%,提高了患者用药的安全性。

关键词 沟通反馈单;不合理用药;干预

Intervention for Unreasonable Outpatient Prescriptions by Applying Feedback Forms of Communication between Outpatient Pharmacy and Physicians

CHEN Hua-biao*, DING Hong-li, LIU Zhong-ming (Bengbu First People's Hospital, Anhui Bengbu 233000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To improve the level of outpatient department's reasonable use of medicines. METHODS: Feedback forms of communication between outpatient department and physicians were established to intervene in unreasonable prescriptions in outpatient department of our hospital during Mar 2011—May 2012. RESULTS&CONCLUSIONS: Unreasonable prescriptions are mainly manifested as discrepancy between prescription medication and clinical diagnosis, incorrect dosage and usage, unclear indication of antibacterials use and so on. Feedback forms of communication between outpatient pharmacy and physicians are used to intervene in unreasonable prescriptions, and 97.59% of pharmacist's advice are adopted by physicians to improve the safety of drug use in patients.

KEY WORDS Feedback forms of communication; Unreasonable medication; Intervention

- [10] Chen LY, Zhou ZF, Shen M, *et al.* Quantitative analysis of busulfan in human plasma by LC-MS-MS[J]. *Chromatographia*, 2009, 70(11/12):1 727.
- [11] Lai WK, Pang CP, Law LK, *et al.* Routine analysis of plasma busulfan by gas chromatography-mass fragmentation[J]. *Clin Chem*, 1998, 44(12):2 506.
- [12] Fukumoto M, Kubo H, Ogamo A. Quantitative determination of busulfan in serum using gas chromatography-mass spectrometry in negative-ion chemical ionization mode[J]. *Analytical Letters*, 2001, 34(5):761.
- [13] Courtney JB, Harney R, Li Y, *et al.* Determination of busulfan in human plasma using an ELISA format[J]. *Ther Drug Monit*, 2009, 31(4):489.
- [14] Hassan M, Nilsson C, Hassan Z, *et al.* A phase II trial of liposomal busulphan as an intravenous myeloablative agent prior to stem cell transplantation: 500 mg/m² as a optimal total dose for conditioning[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 30(12):833.
- [15] Shaw PJ, Nath C, Berry A, *et al.* Busulphan given as four single daily doses of 150 mg/m² is safe and effective in children of all ages[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(3):197.
- [16] Andersson BS, Gajewski J, Donato M, *et al.* Allogeneic stem cell transplantation (BMT) for AML and MDS following i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(Suppl 2):S35.
- [17] David O, Johnston A. Limited sampling strategies[J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2000, 39(4):311.
- [18] Balasubramanian P, Chandy M, Krishnamoorthy R, *et al.* Evaluation of existing limited sampling models for busulfan kinetics in children with beta thalassaemia major undergoing bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2001, 28(9):821.
- [19] Dupuis LL, Sibbald C, Schechter T, *et al.* IV Busulfan dose Individualization in children undergoing hematopoietic stem cell transplant: limited sampling strategies[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(5):576.
- [20] Bullock JM, Smith PF, Booker BM, *et al.* Development of a pharmacokinetic and bayesian optimal sampling model for individualization of oral busulfan in hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(1):62.
- [21] Vaughan WP, Carey D, Perry S, *et al.* A limited sampling strategy for pharmacokinetic directed therapy with intravenous busulfan[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(11):619.

* 主管药师。研究方向:临床合理用药。电话:0552-4028814。
E-mail: chb66328@126.com

(收稿日期:2012-04-26 修回日期:2012-06-01)