

支气管动脉灌注化疗联合华蟾素胶囊治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察

李万刚^{1*}, 崔静¹, 王建军^{2#}, 王继云¹(1. 中国石油天然气集团公司中心医院胸外科, 河北廊坊 065000; 2. 华中科技大学附属协和医院胸外科, 武汉 430022)

中图分类号 R734.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3703-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.33

摘要 目的: 观察支气管动脉灌注(BAI)化疗联合华蟾素胶囊治疗晚期非小细胞肺癌(NSCLC)的临床疗效及毒副作用。方法: 选取符合条件的Ⅲb-Ⅳ期NSCLC患者126例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各63例。两组患者均用多西他赛+顺铂(TP)方案行BAI化疗, 3周为1个疗程, 共5个疗程; 观察组患者在BAI化疗基础上加服华蟾素胶囊, 500 mg/次, 3次/d, 共15周。观察两组患者临床疗效、Kamofsky评分、生存率、毒副作用。结果: 观察组近期总有效率(82.54%)优于对照组(63.49%), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组Kamofsky评分明显优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组和对照组患者1、2年生存率分别为65.08%、19.05%和30.15%、4.76%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组患者毒副作用主要为骨髓抑制和胃肠道反应, 观察组患者骨髓抑制程度及恶心、呕吐发生率较对照组减轻, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: BAI化疗联合华蟾素胶囊治疗晚期NSCLC能提高患者近期疗效和远期生存率, 并能改善患者生存质量, 且毒副作用较轻。

关键词 支气管动脉灌注; 化疗; 多西他赛; 华蟾素胶囊; 非小细胞肺癌

Clinical Observation of Bronchial Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Cinobufacini Capsule in the Treatment of Advanced Non-small Cell Lung Cancer

LI Wan-gang¹, CUI Jing¹, WANG Jian-jun², WANG Ji-yun¹(1. Dept. of Thoracic Surgery, Central Hospital of China National Petroleum and Gas Corporation, Hebei Langfang 065000, China; 2. Dept. of Thoracic Surgery, the Affiliated Union Hospital of Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and toxic reaction of bronchial artery infusion (BAI) chemotherapy combined with Cinobufacini capsule in the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). METHODS: A total of 126 cases of advanced NSCLC diagnosed in stage III b-IV were randomly divided into observation and control group, 63 cases in each group. Both of them were treated by BAI with taxotere/cisplatin (TP regimen), once every three weeks for a cycle, a total of 5 cycles; observation group was additionally given Cinobufacini capsule 500 mg/time, three times a day, on the basis of BAI chemotherapy, for 15 weeks. Clinical efficacy, KPS, survival rate and toxic reaction of 2 groups were observed. RESULTS: The total effective rate (82.54%) of observation group was better than that (63.49%) of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). KPS score of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). 1-year survival rate of observation group and control group were 65.08% and 30.15%, 2-year survival rate of them were 19.05% and 4.76%, with statistical significance ($P < 0.05$). Adverse reactions of two groups was mainly marrow suppression and gastrointestinal reaction, marrow suppression degree and the incidence of nausea and vomiting in observation group was lighter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). CONCLUSIONS: BAI combined with Cinobufacini capsule in the treatment of advanced NSCLC can improve short-term curative effect and long-term survival rate, and can improve the survival quality with little toxic effect.

KEYWORDS Bronchial arterial infusion; Chemotherapy; Taxotere; Cinobufacini capsule; Non-small cell lung cancer

肺癌死亡率居于癌症之首, 其中非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC)占75%~85%, 大多数患者在确诊时已属晚期, 失去了手术机会, 化疗仍是目前该类疾病的主要治疗方法^[1]。支气管动脉灌注(BAI)化疗作为一种特殊的治疗方法, 具有显著的近期疗效和副作用少等优点而被临床广泛应用^[2]。有研究报道, 华蟾素注射液作为一种中药制

剂联合化疗治疗各种中晚期恶性肿瘤, 取得了良好效果^[3], 但华蟾素胶囊辅助化疗鲜有报道。本研究采用BAI化疗联合华蟾素胶囊治疗中晚期NSCLC, 取得了一定疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年2月—2012年2月经临床确诊的Ⅲb和Ⅳ期NSCLC患者126例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各63例。两组患者性别、年龄、组织学类型、TNM分期比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过, 患者知情并签署知情同意书。

* 主任医师, 教授, 硕士。研究方向: 胸部肿瘤的微创治疗。电话: 0316-2077291。E-mail: liwangang2013@sina.com

通信作者: 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士。研究方向: 胸外科。电话: 027-85351652。E-mail: bgjjw@aliyun.com

两组患者的一般资料比较见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

组别	n	性别,例		年龄($\bar{x}\pm s$), 岁	组织学类型,例				TNM分期,例	
		男	女		鳞癌	腺癌	大细胞癌	腺鳞癌	Ⅲb	Ⅳ
观察组	63	45	18	58.73±9.54	23	35	3	2	35	28
对照组	63	35	28	57.96±9.86	18	43	1	1	43	20

1.2 纳入标准

①经组织学或细胞学获得病理确诊的NSCLC患者;②依据2011年国际抗癌联盟(UICC)修订后的TNM分期方案,临床分期确定为Ⅲb和Ⅳ期者;③Kamofsky评分 ≥ 60 分,预计生存时间大于3个月,无介入手术禁忌证者;④未曾接受过放、化疗,年龄 ≤ 70 岁者。排除标准:①合并严重感染者;②精神病患者;③孕妇或妊娠期妇女。

1.3 治疗方法

对照组患者采用BAI化疗,方案为多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,批准文号:国药准字H20020543,规格:0.5 ml:20 mg)75 mg/m²+顺铂(南京制药厂有限公司,批准文号:国药准字H20030675,规格:20 ml:20 mg)75 mg/m²(TP方案),3周为1个疗程,共灌注5个疗程。常规给予地塞米松、H₂受体拮抗药和止吐剂,常规水化。从第3次BAI化疗开始前查血常规、肝功和肾功。白细胞计数(WBC)和/或血小板(PLT)降低Ⅲ度以上者,给予重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)200 μ g,皮下注射,1次/d,WBC上升到10 000/mm³以上时停止。第5次灌注结束后第4周进行全面复查。观察组在BAI化疗基础上加服华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,批准文号:国药准字Z20050846,规格:250 mg/粒),500 mg/次,3次/d,共15周。

1.4 疗效评价

BAI化疗的近期疗效按国际最常用的RECIST1.0标准进行评价。完全缓解(CR):所有靶病灶消失,持续4周;部分缓解(PR):所有靶病灶最长径之和缩小 $\geq 30\%$,持续4周;病变稳定(SD):靶病灶最长径之和缩小 $< 30\%$,增大 $\leq 20\%$;病变进展(PD):靶病灶最长径之和增加 $> 20\%$,或有新病灶出现。总有效率(RR)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。生存质量采用Kamofsky评分进行评价,治疗前和第5次BAI化疗结束后第4周进行Kamofsky评分,增幅超过10分为改善,增减幅度在10分以内为稳定,减幅超过10分为恶化。远期疗效以1、2年存活率为评价标准。毒副反应按照世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性反应评定标准进行评价,共分为0级、Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用t和F检验,率的比较用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier生存曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者PR率和RR均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者CR、SD、PD比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者近期疗效比较见表2。

2.2 两组患者Kamofsky评分比较

观察组患者Kamofsky评分改善率和稳定率均显著高于对照组,进展率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者Kamofsky评分比较见表3。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	63	9(14.28)	43(68.25)	9(14.28)	2(3.17)	52(82.54)
对照组	63	11(17.46)	29(46.03)	17(26.98)	6(9.52)	40(63.49)
P		0.807	0.019	0.123	0.273	0.027

表3 两组患者Kamofsky评分比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of KPS score between 2 groups[case(%)]

组别	n	改善	稳定	进展
观察组	63	18(28.57)	37(58.73)	8(12.70)
对照组	63	8(12.70)	25(39.68)	30(47.62)
P		0.047	0.049	0.010

2.3 两组患者毒副反应比较

两组患者毒副反应主要表现为骨髓抑制、轻度消化道反应、肝转氨酶升高和脱发。观察组患者Ⅰ级WBC减少患者明显多于对照组,Ⅲ级WBC减少患者却显著少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者血小板和血红蛋白Ⅰ级减少患者明显多于对照组,Ⅱ级减少患者显著少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组恶心、呕吐患者显著少于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者口腔炎、肝转氨酶升高、脱发等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者毒副反应比较见表4。

表4 两组患者毒副反应比较(例,n=63)

Tab 4 Comparison of toxic reaction between 2 groups (case, n=63)

毒副反应	观察组					对照组				
	0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
白细胞减少	5	25*	20	12*	1	4	7	25	25	2
血小板减少	10	20*	21*	11	2	8	9	33	12	1
血红蛋白减少	23	27*	12*	1	0	20	15	26	2	0
恶心、呕吐	37*	20*	5*	1	0	21	27	16	1	0
腹泻	35	20	7	0	0	42	13	8	0	0
口腔炎	50	10	3	0	0	53	9	1	0	0
转氨酶升高	37	15	11	0	0	39	10	4	0	0
脱发	1	45	7	0	0	2	47	14	0	0

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note:vs. control group,* $P < 0.05$

2.4 两组患者远期生存率比较

两组患者术后随访6~24个月,随访率为98.56%,失访率为1.44%,失访病例按死亡计算。观察组与对照组患者1、2年生存率分别为65.08%、19.05%和30.15%、4.76%,两组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者远期生存函数比较见图1。

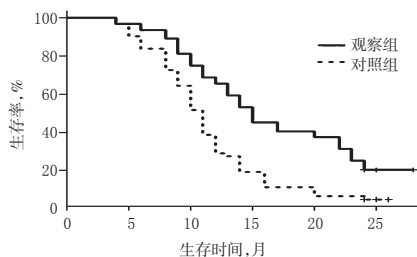


图1 两组患者远期生存函数比较

Fig 1 Comparison of long-term survival function between 2 groups

3 讨论

肺癌死亡率位于恶性肿瘤的第1位,主要为NSCLC,多数患者在确诊时已达Ⅲb、Ⅳ期,化疗是目前该类患者主要治疗方法,但晚期患者体质多较虚弱,机体免疫力较差,对化疗引起的毒副作用难以耐受。降低化疗的毒副作用,减轻对机体免疫力的杀伤,对患者具有重要的意义。BAI化疗是治疗中晚期肺癌的重要方法,具有近期疗效显著、副作用少和患者耐受性好等优点^[3]。

TP方案对晚期NSCLC有效率高,能使晚期NSCLC患者中位生存期延长1~3个月,1年生存率增高10%^[4]。本研究显示,观察组和对照组总有效率分别为82.54%和63.49%,高于国外文献报道的TP方案治疗晚期NSCLC总有效率(47%)^[5]。这可能是由于抗癌药物对癌细胞的有效杀伤力对药物浓度有高度依赖性,局部药物浓度增加1倍,对癌细胞杀伤力增加10倍^[6],BAI化疗可使肿瘤组织内局部药物浓度达到静脉给药时的8~48倍,因此BAI化疗对肿瘤细胞的巨大杀灭作用远高于全身静脉给药。

近年来,越来越多中药制剂应用于临床,在中晚期恶性肿瘤治疗中取得良好效果,但中药注射剂大多有易发生过敏等诸多不良反应。公开文献报道的华蟾素注射液不良反应有12种之多,但主要是血管损害和变态反应^[7]。本研究选用华蟾素口服胶囊,不仅给药方便,同时避免了静脉炎的发生。

华蟾素胶囊为蟾蜍科动物中华大蟾蜍和黑框蟾蜍的全皮经科学方法提取加工制成的脂溶性制剂,其有效活性成分主要是华蟾素毒基、脂蟾毒配基、蟾毒灵。华蟾素胶囊的抗癌活性与这3种成分关系密切。基础研究表明,华蟾素的抗癌原理主要表现为以下几个方面:(1)干扰DNA和RNA的生物合成,抑制肿瘤细胞增殖^[8];(2)诱导肿瘤细胞凋亡^[9];(3)影响细胞中癌基因的表达^[10];(4)抗肿瘤组织新生血管的生成^[11];(5)逆转肿瘤细胞对化疗药的耐药性^[12];(6)干扰细胞周期,使癌细胞分裂停滞^[13];(7)增强患者的细胞和体液免疫功能^[14]。

本研究显示,观察组近期疗效PR率和RR显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明华蟾素胶囊与BAI化疗有协同抗肿瘤作用,该结果与王婉茹等^[15]报道一致。两组患者生存质量评分,观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明华蟾素胶囊能够改善BAI化疗患者的生存质量。两组均有部分患者Kamofsky评分下降,原因可能与本组病例均为Ⅲb、Ⅳ期晚期患者,体质较差和经历5次BAI化疗后由于评分时间间隔较短体质尚未恢复有关。

观察组与对照组患者1、2年生生存率分别为65.08%、19.05%和30.15%、4.76%,差异有统计学意义($P<0.05$),表明BAI化疗配合口服华蟾素胶囊能够改善患者的远期生存率,与晚期NSCLC化疗联合华蟾素注射液的疗效^[16]相当。

两组患者BAI化疗的主要毒副作用为骨髓抑制和轻度消化道反应。观察组患者的骨髓抑制主要表现为Ⅰ~Ⅱ级,对照组患者主要表现为Ⅱ~Ⅲ级,观察组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),提示华蟾素可能有一定的骨髓保护作用,这与于海英等^[17]的研究结果一致,但需要进一步的基础研究加以证实。两组患者的消化道反应主要表现为Ⅰ~Ⅱ级,但观察组患者恶心、呕吐发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),显示口服华蟾素胶囊可减轻化疗引起的消化道反应,与刘宝东^[18]报道的结果相同。

综上所述,BAI化疗联合口服华蟾素胶囊治疗晚期NSCLC能提高近期和远期疗效,改善患者生存质量。但该研究只是临床研究,缺乏基础研究的支持,加强对华蟾素抗癌和减轻化疗毒副作用机制的研究应是下一步研究的重点。

参考文献

- [1] Choi YW, Ahn MS, Jeong GS, et al. Is fourth-line chemotherapy routine practice in advanced non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 87(2): 155.
- [2] 胡章华. 华蟾素注射液联合TP方案治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国药房*, 2012, 23(16): 1 057.
- [3] 李万刚, 崔进国. 支气管动脉灌注治疗肺癌的现状与展望[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(21): 3 460.
- [4] Schiller JH, Harrington D. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(2): 92.
- [5] Atmaca A, Al-Batran SE, Werner D, et al. A randomised multicentre phase II study with cisplatin/docetaxel vs oxaliplatin/docetaxel as first-line therapy in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2): 265.
- [6] Kim ES, Lee JJ, He G, et al. Tissue platinum concentration and tumor response in non-small-cell lung cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(27): 3 337.
- [7] 王琼, 芦柏震. 华蟾素致不良反应114例文献分析[J]. *中国药房*, 2012, 23(20): 1 907.
- [8] 刘莉, 蒋亚生, 张士华, 等. 抗癌中药制剂局部注射对裸鼠人肝癌细胞核DNA含量的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 1993, 20(2): 140.
- [9] Li C, Hashimi SM, Cao S, et al. The mechanisms of chansu in inducing efficient apoptosis in colon cancer cells[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 20(13): 849.
- [10] Wang D, Bi Z. Bufalin inhibited the growth of human osteosarcoma MG-63 cells via down-regulation of Bcl-2/Bax and triggering of the mitochondrial pathway[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4 885.
- [11] 刘琳, 陈宝安, 秦叔逵, 等. 三氧化二砷联合华蟾素抗裸鼠人肝癌移植瘤血管新生的作用[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(1): 67.
- [12] 王玲, 刘世坤, 周于禄, 等. 华蟾素对人乳腺癌细胞阿霉素多药耐药性的逆转作用[J]. *中国药理学通报*, 2007, 23(5): 677.
- [13] 夏燕, 杨建林, 曹春雨, 等. 华蟾素通过诱导细胞凋亡抑制人宫颈癌Caski细胞生长[J]. *生物技术*, 2013, 23(5): 86.
- [14] 李扬. 华蟾素治疗晚期癌症19例疗效分析[J]. *山东医药*, 2011, 51(13): 97.
- [15] 王婉茹, 洪滨, 李康. 华蟾素注射液辅助治疗晚期NSCLC的疗效评估[J]. *临床肺科杂志*, 2013, 18(2): 203.
- [16] 马金丽, 陆明. 华蟾素注射液联合吉西他滨与顺铂治疗非小细胞肺癌109例临床研究[J]. *中医杂志*, 2011, 52(24): 2 115.

扶正化积丸辅助治疗中晚期原发性肝癌的临床观察

王 达*,王 燕,陈树泉(莱芜市中医医院肿瘤科,山东莱芜 271100)

中图分类号 R735.7 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3706-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.34

摘要 目的:观察扶正化积丸辅助治疗中晚期原发性肝癌的疗效及不良反应。方法:选取不适合或不愿接受手术、放化疗的中晚期原发性肝癌患者122例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各61例。对照组患者予保肝等保守治疗,观察组患者在保守治疗基础上加用扶正化积丸,1粒/次,3次/d。两组均治疗30 d。比较两组患者瘤体变化、主要临床症状评分、生存质量、血液流变学指标、甲胎蛋白(AFP)、实验室检查指标及不良反应等。结果:治疗后,观察组患者瘤体稳定率为67.2%,生存质量改善率为27.9%,AFP含量为(563.35±143.17)pg/L,肝区疼痛、腹胀、纳呆、乏力评分及血液流变学指标血浆黏度、全血黏度、血沉均显著下降,与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);仅观察组出现1例患者腹泻,对症治疗后缓解,未见其他明显不良反应。结论:扶正化积丸可稳定瘤体,改善患者主要临床症状、生存质量和血液流变学指标,对原发性肝癌具有良好的辅助治疗作用。

关键词 扶正化积丸;原发性肝癌;辅助疗效;血液流变学

Clinical Observation of Fuzheng Huaji Pills in the Adjunctive Treatment of Middle and Advanced Primary Liver Cancer

WANG Da, WANG Yan, CHEN Shu-quan (Dept. of Oncology, Laiwu Hospital of TCM, Shandong Laiwu 271100, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe the clinical efficacy and ADR of Fuzheng huaji pills in the adjunctive treatment of middle and advanced primary liver cancer. METHODS: 122 patients with middle and advanced primary liver cancer who had lost the chance or were unwilling to accept surgery, radiotherapy or chemotherapy were randomly divided into control group (61 cases) and study group (61 cases). The control group received conservative treatment such as hepatoprotectives; the study group was treated with Fuzheng huaji pills 1 pills per time, 3 times a day, additionally for 30 days. The tumor volume changes, major clinical symptom scores, quality of life, hemorheology indexes and alpha-fetal protein (AFP), lab index and ADR were compared between 2 groups. RESULTS: After treatment, tumor stable rate of study group was 67.2%, the improvement rate of life quality 27.9%, and AFP (563.35±143.17)pg/L; the scores of liver pain, abdominal distension, loss of appetite and fatigue, and plasma viscosity, whole blood viscosity, erythrocyte sedimentation rate decreased greatly, there were significant differences, compared to control group ($P<0.05$). One patient in study group suffered from diarrhea, and the symptom was relieved after symptomatic treatment; no obvious ADR was found. CONCLUSIONS: Through stabilizing tumor, improving major clinical symptom, life quality and hemorheology indexes, Fuzheng huaji pills play a synergistic treatment effect on primary liver cancer.

KEYWORDS Fuzheng huaji pills; Primary liver cancer; Adjunctive efficacy; Hemorheology

原发性肝癌是我国常见恶性肿瘤,其病死率仅次于肺癌,居第二位。原发性肝癌进展隐匿且迅速,多数患者发现时已处中晚期,无法手术切除,其他治疗方法,如放疗、化疗、射频消融、经肝动脉插管化疗栓塞术(TACE)、分子靶向治疗只适合部分患者,且5年生存率较低,约为5%^[1-2],因此寻找其他有效保守治疗手段临床意义重大。祖国医学博大精深,对肝癌的描述及治疗方法的记载由来已久,尤其重视对疾病的病因机制探索和辨证分型施治,取得了良好的疗效^[3-5]。笔者根据临床经验,将扶正化积丸用于辅助治疗中晚期原发性肝癌患者,效果比较满意。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取我院收治的失去手术或放化疗机会的中晚期原发性肝癌患者122例,按随机数字表法分为对照组和观察组,各61例。其中,对照组患者男性41例,女性20例;年龄29~74岁,平均年龄(50.3±5.5)岁;Child分极:A级10例,B级36例,C级15例;临床分期:Ⅱ期35例,Ⅲ期26例。治疗组患者男性44例,女性17例;年龄32~77岁,平均年龄(49.5±7.1)岁;Child分极:A级8例,B级37例,C级16例;临床分期:Ⅱ期38例,Ⅲ期23例。两组患者的年龄、性别、病情等一般资料比较,差异

[17] 于海英,高绍英,郝云霞. TP方案联合华蟾素治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1):

* 主治医师。研究方向:中西医结合肿瘤临床。电话:0634-6210401。E-mail: zglwdd@163.com

55.

[18] 刘宝东. 华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(15): 1 263.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-05-15)

(编辑:黄 欢)