

氢氧化镧对大鼠慢性肾衰高磷血症的改善作用研究[△]

武燕^{1*}, 刘丹丹¹, 张弘¹, 苏苗¹, 崔雅婷¹, 马子兴¹, 赵国君², 李刚^{1#} (1. 内蒙古医科大学药学院, 呼和浩特 010110; 2. 内蒙古包头市第四医院药剂科, 内蒙古包头 014030)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0469-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.10

摘要 目的: 研究氢氧化镧对大鼠慢性肾衰高磷血症的改善作用。方法: 取大鼠建立慢性肾衰高磷血症模型, 再随机分为模型组、碳酸镧组[0.3 g/(kg·d)]、碳酸钙组[4.2 g/(kg·d)]和氢氧化镧高、中、低剂量组[1.5、1、0.5 g/(kg·d)], 每组10只。同日上午继续ig腺嘌呤0.2 g/(kg·d), 下午ig相应药物, 1周后停止给予腺嘌呤, 连续给药22 d, 另取10只正常大鼠作为正常对照组。对各组小鼠进行一般检查, 末次给药后检测大鼠肾脏系数, 血清中钙、磷、甲状旁腺素(PTH)、肌酐、尿素氮含量, 以及肾脏病理学变化。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠呈现慢性肾衰体征, 肾脏系数和磷、PTH、肌酐、尿素氮含量均增加, 钙含量减少($P < 0.01$), 肾脏切片呈明显病理学特征。与模型组比较, 碳酸镧组、碳酸钙组和氢氧化镧各剂量组大鼠慢性肾衰体征均改善, 肾脏系数(除氢氧化镧高剂量组外)和磷(除碳酸钙组外)、PTH(除氢氧化镧低剂量组、碳酸钙组外)、肌酐(除氢氧化镧低剂量组、碳酸钙组外)、尿素氮含量均减少, 钙含量和钙磷乘积(仅碳酸钙组)均增加($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 其余差异无统计学意义; 肾脏切片病理学特征好转。结论: 氢氧化镧可改善慢性肾衰高磷血症模型大鼠肾功能, 降低血清磷含量。

关键词 氢氧化镧; 慢性肾衰; 高磷血症; 大鼠

Study on Improvement Effect of Lanthanum Hydroxide on Chronic Renal Failure Hyperphosphatemia in Rats

WU Yan¹, LIU Dandan¹, ZHANG Hong¹, SU Miao¹, CUI Yating¹, MA Zixing¹, ZHAO Guojun², LI Gang¹ (1. College of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, China; 2. Dept. of Pharmacy, Baotou Fourth Hospital, Inner Mongolia Baotou 014030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To study the improvement effect of lanthanum hydroxide on chronic renal failure (CRF) hyperphosphatemia in rats. **METHODS:** CRF hyperphosphatemia rat model were induced and then randomly divided into model group, lanthanum carbonate group [0.3 g/(kg·d)], calcium carbonate group [4.2 g/(kg·d)] and lanthanum hydroxide high-dose, medium-dose and low-dose groups [1.5, 1, 0.5 g/(kg·d)] with 10 rats in each group. They were given adenine 0.2 g/(kg·d) intragastrically in the morning, and then given relevant medicine intragastrically in the afternoon; a week later, they stopped taking adenine but continued to take relevant medicine for 22 d. 10 normal rats were selected as normal control group. General examination was conducted, and renal coefficient, serum contents of calcium, phosphorus, PTH, creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) were detected after last medication as well as renal pathological change. **RESULTS:** Compared with normal control group, model group showed CRF sign, renal coefficient, the contents of phosphorus, PTH, Scr and BUN were increased, while the content of calcium was decreased ($P < 0.01$); renal section showed obvious pathological characteristics. Compared with model group, CRF sign of rats were improved in lanthanum carbonate group, calcium carbonate group and lanthanum hydroxide groups. The renal coefficient (except for lanthanum hydroxide high-dose group), serum contents of phosphorus (except for calcium carbonate group), PTH (except for lanthanum hydroxide low-dose group and calcium carbonate group), Scr (except for lanthanum hydroxide low-dose group and calcium carbonate group) and BUN were all decreased, while serum content of calcium and calcium-phosphorus product (only in calcium carbonate group) was increased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was no statistical significance in other difference. The renal section pathological characteristics were improved. **CONCLUSIONS:** Lanthanum hydroxide can improve renal function and reduce the level of serum phosphorus in CRF hyperphosphatemia model rats.

KEYWORDS Lanthanum hydroxide; Chronic renal failure; Hyperphosphatemia; Rat

[△] 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81260650, 81560685); 内蒙古自然科学基金资助项目(No.2014BS0805); 内蒙古医科大学科技百万工程基金项目(No.NYKJBW004)

* 硕士研究生。研究方向: 新药药理学。电话: 0471-6653132。E-mail: 15024907213@163.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 神经药理学、新药药理学。电话: 0471-6653132。E-mail: cnmligang@hotmail.com

高磷血症是慢性肾脏病(Chronic kidney disease, CKD)的一个常见并发症, 长期控制不佳可导致继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨病、贫血、血管钙化等^[1-2]。因此严格限制磷摄入、合理使用磷结合剂是有效控制高磷血症、降低心脑血管疾病和心脑血管事件的发生率、提高CKD患者生存率和生存质量的关键。

镧是一种稀土元素,具有较高的磷结合力,口服生物利用率低,其在胃肠道通过与食物中的磷结合形成高度不溶性的复合物排出体外而有效地减少磷的吸收^[3]。一小部分被吸收的镧主要通过胆汁排泄,确保了镧在CKD患者和健康人体内药动学是相似的^[4]。碳酸镧是英国Shire制药公司研发的新一代不含铝和钙的磷结合剂^[5]。2004年美国FDA批准碳酸镧用于治疗高磷血症,其不会引发高钙血症^[6]。由此可知,镧在降低血液中磷酸盐方面具有重要的作用,因此开发镧的其他化合物是开发磷酸盐结合剂创新药物的方向之一。本课题组针对镧设计了一系列衍生物,氢氧化镧就是其中之一。前期体外试验发现,氢氧化镧的效价高于碳酸镧,且经初步安全性考察显示,氢氧化镧比碳酸镧安全性更高($P < 0.05$)。本文主要研究氢氧化镧对腺嘌呤致慢性肾衰高磷血症大鼠的影响,以验证氢氧化镧对高磷血症的作用,为新型高磷血症治疗药物的开发奠定理论基础。

1 材料

1.1 仪器

Infinite M200pro型酶标仪(瑞士Tecan公司);3-18K型低温低速离心机(德国Sigma公司);X53型显微镜(日本Olympus公司)。

1.2 药品与试剂

氢氧化镧(批号:447226,纯度: $\geq 99.9\%$)、腺嘌呤(批号:73-24-5,纯度: $\geq 98\%$)、碳酸钙(批号:795445,纯度: $\geq 98\%$)均购自美国Sigma公司;碳酸镧(西亚试剂公司,批号:G48710,纯度: $\geq 99.9\%$);羧甲基纤维素钠(CMC-Na,中国医药公司经销,批号:070225,纯度: $\geq 99\%$);血清磷试剂盒(美国BioAssay Systems公司,批号:DIPI-500);血清钙试剂盒(中生北控生物生物技术股份有限公司,批号:150431);肌酐生化试剂盒和尿素氮生化试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20150516、20150123);大鼠甲状旁腺激素(PTH)酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(武汉新启迪生物技术有限公司,批号:EIA06280r)。

1.3 动物

SPF级Wistar大鼠70只,♂,体质量为200~220g,购自北京维通利华实验动物有限公司,使用许可证号:2012-0004。饲养条件:内蒙古医科大学实验动物中心洁净级实验室动物房内,适应性饲养1周后进行实验。

2 方法

2.1 模型的建立

取大鼠采用改良的Yokozawz方法^[7-8]按0.2g/(kg·d)ig腺嘌呤建立慢性肾衰模型,给药4周后眼底取血检测PTH、磷、钙、肌酐、尿素氮含量。结果显示上述指标均明显高于正常大鼠($P < 0.05$),提示建模成功。

2.2 分组与给药

取建模成功的大鼠,随机分为模型组、碳酸镧组

[0.3g/(kg·d)]^[9]、碳酸钙组[4.2g/(kg·d)]^[10]和氢氧化镧高、中、低剂量组[1.5、1、0.5g/(kg·d)],每组10只。同日上午继续ig腺嘌呤0.2g/(kg·d),下午ig相应药物(药物均以0.5%CMC-Na混悬),1周后停止给予腺嘌呤,每日给予相应药物,连续给药22d。另取10只正常大鼠作为正常对照组。

2.3 指标检测

2.3.1 一般检查 实验过程中观察各组大鼠饮食情况、体征等。

2.3.2 实验室检查 末次给药后1h,自大鼠眼底取血,按试剂盒说明书依法检测血清中钙、磷、肌酐、尿素氮含量,ELISA法检测血清中PTH的含量。

2.3.3 病理组织学检查 末次给药后1h,处死大鼠,摘取双侧肾脏,称质量并计算肾脏系数(双侧肾质量/体质量 $\times 100$)。然后用10%中性甲醛固定液固定肾脏,常规脱水,包埋,切片,常规脱蜡至水,苏木精-伊红(HE)染色,显微镜下观察大鼠肾脏病理学变化。

2.4 统计学方法

采用Sigma Plot 12.2软件进行分析。正态计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 一般状况

正常对照组大鼠饮食正常,精神状态好,活泼好动,反应灵敏,毛色光泽。模型组大鼠进食少,饮水多,反应迟钝,精神萎靡,蜷缩好卧,毛色乏泽脱落。与模型组比较,碳酸镧组、碳酸钙组和氢氧化镧各剂量组大鼠精神状态、反应及毛色均有明显改善。

3.2 肾脏系数

与正常对照组比较,模型组大鼠肾质量和肾脏系数均增加($P < 0.01$)。与模型组比较,氢氧化镧中、低剂量组大鼠肾质量和肾脏系数均减少($P < 0.01$),其余各组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠肾质量和肾脏系数的测定结果见表1。

表1 各组大鼠肾质量和肾脏系数的测定结果($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Tab 1 The renal weight and renal coefficient in rats of each group($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	肾质量,g	肾脏系数
正常对照组	1.63 ± 0.25	0.68 ± 0.13
模型组	3.35 ± 0.39*	1.53 ± 0.22*
氢氧化镧高剂量组	3.05 ± 0.47	1.44 ± 0.21
氢氧化镧中剂量组	2.68 ± 0.43 ^{##}	1.25 ± 0.18 ^{##}
氢氧化镧低剂量组	2.81 ± 0.25 ^{##}	1.28 ± 0.12 ^{##}
碳酸镧组	2.96 ± 0.51	1.35 ± 0.22
碳酸钙组	3.11 ± 0.52	1.38 ± 0.17

注:与正常对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,^{##} $P < 0.01$

Note: vs. normal control group, * $P < 0.01$; vs. model group, ^{##} $P < 0.01$

3.3 血清中钙、磷、钙磷乘积情况

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中钙含量减少,磷含量增加($P<0.01$),钙磷乘积差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型组比较,碳酸镧组和氢氧化镧高、中、低剂量组大鼠血清中钙含量增加、磷含量减少($P<0.01$),钙磷乘积差异无统计学意义($P>0.05$);碳酸钙组大鼠血清中钙含量和钙磷乘积均增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),磷含量差异无统计学意义($P>0.05$)。各组大鼠血清中钙、磷及钙磷乘积的测定结果见表2。

表2 各组大鼠血清中钙、磷及钙磷乘积的测定结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 2 The serum contents of calcium, phosphorus and calcium-phosphorus product in rats of each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	钙,mmol/L	磷,mmol/L	钙磷乘积
正常对照组	2.37±0.19	1.65±0.11	3.91±0.36
模型组	1.71±0.15*	2.15±0.26*	3.68±0.59
氢氧化镧高剂量组	2.22±0.27 ^{##}	1.63±0.11 ^{##}	3.61±0.59
氢氧化镧中剂量组	2.16±0.24 ^{##}	1.71±0.09 ^{##}	3.70±0.45
氢氧化镧低剂量组	2.04±0.25 ^{##}	1.85±0.08 ^{##}	3.76±0.43
碳酸镧组	2.02±0.19 ^{##}	1.75±0.12 ^{##}	3.67±0.41
碳酸钙组	2.11±0.25 ^{##}	2.13±0.18	4.29±0.52 [#]

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,[#] $P<0.05$,^{##} $P<$

0.01

Note: vs. normal control group, * $P<0.01$; vs. model group, [#] $P<0.05$,^{##} $P<0.01$

3.4 血清中PTH、肌酐、尿素氮的变化

与正常对照组比较,模型组大鼠血清中PTH、肌酐、尿素氮含量均增加($P<0.01$)。与模型组比较,碳酸镧组和氢氧化镧中、高剂量组大鼠血清中PTH、肌酐、尿素氮含量均减少($P<0.01$),碳酸钙组和氢氧化镧低剂量组大鼠血清中尿素氮含量减少($P<0.01$),其余差异无统计学意义($P>0.05$)。各组大鼠血清中PTH、肌酐、尿素氮含量的测定结果见表3。

表3 各组大鼠血清中PTH、肌酐、尿素氮含量的测定结果($\bar{x}\pm s, n=10$)

Tab 3 The serum contents of PTH, Scr and BUN in rats of each group($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	PTH,pg/mL	肌酐,μmol/L	尿素氮,mmol/L
正常对照组	44.23±2.98	301.74±65.22	1.66±0.45
模型组	60.68±4.90*	463.68±56.34*	2.90±0.37*
氢氧化镧高剂量组	44.60±5.17 ^{##}	347.57±49.89 ^{##}	2.32±0.30 ^{##}
氢氧化镧中剂量组	47.41±4.39 ^{##}	308.52±43.95 ^{##}	2.32±0.18 ^{##}
氢氧化镧低剂量组	56.63±3.40	414.79±53.02	1.86±0.38 ^{##}
碳酸镧组	49.21±6.07 ^{##}	318.54±38.41 ^{##}	1.69±0.41 ^{##}
碳酸钙组	60.19±4.96	462.15±47.36	2.16±0.30 ^{##}

注:与正常对照组比较,* $P<0.01$;与模型组比较,^{##} $P<0.01$

Note: vs. normal control group, * $P<0.01$; vs. model group, ^{##} $P<0.01$

3.5 肾脏病理学变化

正常对照组大鼠肾外观及切面正常,均无异常。模型组大鼠肾外观均呈苍白色,布满白点,水肿明显,被膜

紧张;镜下可见大多数肾小球体积缩小,细胞数目减少,近曲小管管腔缩小,上皮细胞体积缩小,肾间质可见大量炎细胞浸润及纤维组织增生。与模型组比较,碳酸镧组和氢氧化镧中、高剂量组大鼠上述病理学变化均明显好转,但仍可见小部分肾小球体积缩小,近曲小管上皮细胞增生,肾近端小管管腔、远曲小管、集合管无明显扩张,肾间质无明显炎细胞浸润和组织纤维增生;氢氧化镧低剂量组和碳酸钙组大鼠上述病理学变化也有所好转,但仍可见部分肾小球体积缩小,肾小管管腔内有棕色结晶体沉积,近曲小管部分上皮细胞增生,肾近端小管管腔、远曲小管可见扩张,肾间质有炎细胞浸润,伴有纤维组织化,可见多核巨细胞。各组大鼠肾组织的病理切片图见图1。

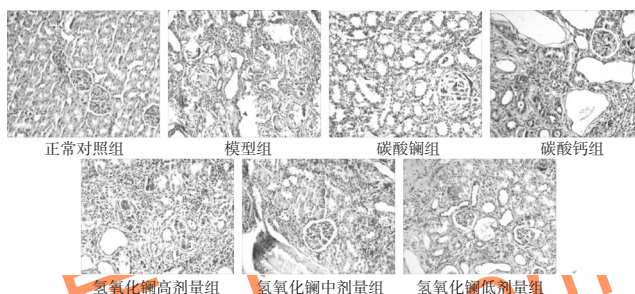


图1 各组大鼠肾组织的病理切片图(HE,×200)

Fig 1 Pathological section of renal tissue in rats of each group(HE,×200)

4 讨论

本研究采用腺嘌呤制作慢性肾衰大鼠模型,方法简便可控,以肾小管损伤为主^[1]。结果显示,大鼠给予腺嘌呤4周后,血清中磷、PTH、肌酐和尿素氮含量均明显增加,与正常对照组相比有显著性差异($P<0.01$),表明制作慢性肾衰模型成功^[12]。肾脏对保持电解质平衡起着重要的作用,当慢性肾衰时,钙磷代谢紊乱,形成低钙高磷血症^[13]。有研究表明,肾脏在钙、磷的即刻、精细调节中起重要作用,其根据机体的需要,主要通过调节肾小管对钙磷的重吸收来维持钙磷浓度的稳定,PTH是主要参与调节的激素^[14-15]。本研究结果说明,氢氧化镧给药后既可以有效地结合大鼠胃肠道内的磷,降低进入血液的磷浓度,又不会导致血钙高于正常水平,进而降低了血管钙化的风险。

综上所述,氢氧化镧既能调节慢性肾衰模型大鼠的饮食量和饮水量、增加体质量、改善生存状态,又能改善慢性肾衰模型大鼠的肾功能、调节钙磷代谢;病理学显示,氢氧化镧还能明显抑制慢性肾衰模型大鼠肾组织纤维化的进展,从而延缓肾衰的发展。氢氧化镧作为一种新的镧化合物,可以在不影响钙磷乘积的情况下有效地降低血清磷含量,降低了高钙血症的发生率,这为氢氧化镧的临床应用提供了临床前药理学实验依据。

参考文献

[1] Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, et al. Phosphate bind-

人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护作用^A

董艳红^{1,2*}, 谢晓芳^{1,2}, 李雪梅^{1,2}, 朱雅宁³, 彭成^{1,2#}[1.成都中医药大学药学院, 成都 611137; 2.中药资源系统研究与开发利用省部共建国家重点实验室培育基地, 成都 611137; 3.华润三九(雅安)药业有限公司, 四川雅安 625099]

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)04-0472-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.04.11

摘要 目的:考察人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱对体外培养心衰模型心肌细胞的保护作用。方法:将新生大鼠心肌细胞分为正常对照组、模型组、阳性对照组(去乙酰毛花苷注射液, 1×10^{-7} mol/L)、人参皂苷 Rg₁ 组(1×10^{-8} mol/L)、乌头碱组(1×10^{-9} mol/L)以及人参皂苷 Rg₁ 与乌头碱不同配比的配伍组(1:1、2:1、1:2, V/V)。除正常对照组外,其余各组细胞均以 0.8% 戊巴比妥钠诱导心肌细胞心衰模型。成模后,各组细胞给予相应药物培养 1 h,然后检测细胞总三磷酸腺苷(ATP)酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶和 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力;检测细胞培养液中酸性磷酸酶(ACP)、乳酸脱氢酶(LDH)活力和脑钠肽(BNP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)含量以及细胞中总糖原含量。结果:与正常对照组比较,模型组细胞总 ATP 酶和 Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶活力明显降低,Na⁺-K⁺-ATP 酶活力明显升高,培养液中 ACP、LDH 活力及 BNP 含量均明显升高($P < 0.05$)。与模型组比较,各给药组细胞总 ATP 酶活力显著升高,细胞培养液中 LDH 活力显著降低,且以人参皂苷 Rg₁ 与乌头碱 2:1 配伍时作用最强;乌头碱组和各配伍组细胞 Na⁺-K⁺-ATP 酶活力均显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$);各给药组细胞培养液中 ACP、BNP 活力均有降低的趋势,细胞内总糖原含量和培养液中 TNF- α 含量无显著变化($P > 0.05$)。结论:人参皂苷 Rg₁ 配伍乌头碱可改善大鼠心衰模型心肌细胞 ATP 酶活力和膜通透性,调节细胞分泌 BNP,对心衰模型心肌细胞有一定保护作用,且以人参皂苷 Rg₁ 与乌头碱 2:1 配伍时作用最强。

关键词 人参皂苷 Rg₁; 乌头碱; 配伍; 心衰模型; 心肌细胞; 细胞膜通透性; 离子转运相关酶

- ers for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide[J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2016, 2(9):11-18.
- [2] Li JH, Yuan JM, Miao ZQ, et al. Effect of dietary nutrient density on small intestinal phosphate transport and bone mineralization of broilers during the growing period[J]. *PLoS One*, 2015, 11(4):1-10.
- [3] 翟春娟. 碳酸镧治疗慢性肾脏病高磷血症疗效和安全性的系统评价[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [4] 褚雷. 慢性肾衰竭情况下胆汁酸代谢的临床及实验研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [5] 尹敬群, 田君, 晏南富, 等. 碳酸镧药物在高磷血症中的应用进展[J]. *生物化工*, 2016, 2(3):54-57.
- [6] 刘永贵, 于鹏, 吴疆, 等. 新型磷结合剂的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2014(02):201-205.
- [7] Yokozawa T, Zheng PD, Oura H, et al. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats[J]. *Nephron*, 1986, 44(3):230.
- [8] 储新年. 腺嘌呤诱发大鼠慢性肾衰模型的病理学研究[D]. 延吉: 延边大学, 2007.
- [9] 卢志, 魏芳, 王立华, 等. 碳酸镧与碳酸钙对维持性血液透析患者 FGF23 的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2014, 34(5):390-392.
- [10] 李杰, 王芑, 解砚英, 等. 聚苯乙烯磺酸镧对腺嘌呤致大鼠慢性肾衰高磷血症的治疗作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2007, 12(5):530-534.
- [11] 楚非, 邹万忠, 孙锁柱, 等. 大鼠肾小管间质纤维化中肾小管上皮细胞表型转化的研究[J]. *中华肾脏病杂志*, 2003, 32(1):10-14.
- [12] Li WH, Zhang SJ. Risk factors of parathyroid dysfunction in elderly patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2015, 24(6):1007-1012.
- [13] 陈俊蓉, 陈利国, 谢林林. 关于腺嘌呤慢性肾衰实验模型的思考[J]. *实验动物科学*, 2013, 30(2):65-67.
- [14] 蔡锋晴. 慢性肾脏病患者血钙、磷和 PTH 水平与临床指标和肾脏病理的相关性研究[D]. 上海: 复旦大学, 2012.
- [15] 徐丰博, 刘惠兰, 孙懿. 成纤维细胞生长因子 23 与血液透析患者血磷和甲状旁腺激素浓度的关系[J]. *首都医科大学学报*, 2013, 34(3):450-453.

△ 基金项目:国家自然科学基金重点项目(No.81630101); 国家科技支撑计划课题(No.2011BAI13B05); “重大新药创制”科技重大专项(No.2013ZX09201018); 四川省 2013 年重点科技自筹项目(No.2013JYZ010, 2013SZ0114); 四川省博士后科研项目

* 硕士研究生。研究方向: 中药药理与毒理学。电话: 028-61800018。E-mail: dongyanhongchengdu@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 中药药理与毒理学。E-mail: pengchengchengdu@126.com

(收稿日期: 2016-04-21 修回日期: 2016-07-08)
(编辑: 邹丽娟)