

# 丹红注射液联合低分子肝素对老年COPD患者的临床症状、血清炎症因子及肺功能的影响

黄园\*,李璐(三峡大学仁和医院,湖北宜昌 443001)

中图分类号 R563 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)21-2922-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.21.12

**摘要** 目的:探讨丹红注射液联合低分子肝素对老年慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者的临床症状、血清炎症因子及肺功能的影响。方法:146例老年COPD患者随机分为观察组和对照组,每组73例。两组均给予常规治疗,在此基础上对照组患者给予丹红注射液30 mL,静脉滴注,每天1次。观察组患者在对照组治疗基础上给予低分子肝素钠注射液5 000 IU,皮下注射,每天2次。两组疗程均为14 d。观察并比较两组患者临床疗效,治疗前后临床症状评分、白细胞介素6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、1秒用力呼吸容积(FEV1)、1秒呼出的气体量占肺内总量的百分比(FEV1/FVC)、动脉血氧分压 $p_a(O_2)$ 、动脉血二氧化碳分压 $p_a(CO_2)$ 和不良反应发生情况。结果:治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(93.15% vs. 78.08%,  $P < 0.05$ )。治疗前,上述各项指标比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者各单项临床症状评分、临床症状总评分、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和 $p_a(CO_2)$ 显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组;两组患者FEV1、FEV1/FVC、 $p_a(O_2)$ 显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:在常规治疗基础上,丹红注射液联合低分子肝素治疗老年COPD疗效较好,可以显著改善患者临床症状、血清炎症因子水平和肺功能,安全性亦较好。

**关键词** 老年;慢性阻塞性肺疾病;丹红注射液;低分子肝素;炎症因子;肺功能

## Effects of Danhong Injection Combined with Low Molecular Heparin on Clinical Symptoms, Serum Inflammatory Factors and Lung Function of Elderly Patients with COPD

HUANG Yuan, LI Lu (Renhe Hospital, Three Gorges University, Hubei Yichang 443001, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Danhong injection combined with low molecular weight heparin (LMWH) on clinical symptoms, serum inflammatory factors and lung function in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). METHODS: A total of 146 elderly patients with COPD were randomly divided into observation group and control group, with 73 cases in each group. Both groups received conventional treatment. On this basis, control group was given Danhong injection 30 mL, intravenous drip, once a day. Observation group was additionally given LMWH sodium injection 5 000 IU, subcutaneously, twice a day, on the basis of control group. Both groups were treated for 14 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed and compared. The clinical symptom score, the levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , FEV1, FEV1/FVC,  $p_a(O_2)$ ,  $p_a(CO_2)$  and

- 北京:人民卫生出版社,2011:323-326.
- [5] van Dongen TM, van der Heijden GJ, Venekamp RP, *et al.* A trial of treatment for acute otorrhea in children with tympanostomy tubes[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(8): 723-733.
- [6] Seo YJ, Choi JY. Expression and localization of aquaporin water channels in human middle ear epithelium[J]. *Otol Neurotol*, 2015, 36(7):1284-1289.
- [7] 席敏岗.不同方法治疗分泌性中耳炎的疗效比较[J].中国眼耳鼻喉科杂志,2011,6(3):153-155.
- [8] 陈艳芳,王鸿南,吴玮,等.耳内镜下双人操作鼓膜穿刺治疗分泌性中耳炎的疗效和方法[J].实用医学杂志,2012,28(16):2818-2819.
- [9] Mustafa P, Gokhan A, Mehmet E, *et al.* Effectiveness of intratympanic dexamethasone in otitis media with effusion resistant to conventional therapy[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 65(3):461-467.
- [10] Wallace IF, Berkman ND, Lohr KN, *et al.* Surgical treatments for otitis media with effusion: a systematic review[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(2):296-311.
- [11] 韩开亮,孔娟,宋忠云,等.鼻内镜下咽鼓管扩张导管治疗慢性分泌性中耳炎13例分析[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2013,27(5):19-21.
- [12] Ochirov DD, Shcherbik NV, Kologrivova EN. The differential approach to the treatment of exudative otitis media with the use of mucosal immunocorection[J]. *Vestn Otorinolaringol*, 2012, 33(5):65-68.
- [13] 席婕,刘晖,许珉.水通道蛋白1表达检测在分泌性中耳炎诊断中的意义[J].陕西医学杂志,2015,44(6):731-732.

(收稿日期:2016-12-14 修回日期:2017-05-16)

(编辑:陈宏)

\*主治医师,硕士研究生。研究方向:严重慢性疾病的和管理和研究。E-mail:hy19810602@sohu.com

the occurrence of ADR were compared before and after treatment. RESULTS: After treatment, the total response rate of observation group was significantly higher than that of control group (93.15% vs. 78.08%,  $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no statistical significance between above indexes ( $P > 0.05$ ). After treatment, individual clinical symptom score, total clinical symptom score, the levels of IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ,  $p_a(\text{CO}_2)$  in 2 groups were significantly lower than before; the observation group was significantly lower than the control group; FEV1, FEV1/FVC,  $p_a(\text{O}_2)$  were significantly higher than before, and the observation group was significantly higher than the control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). CONCLUSIONS: Based on conventional treatment, Danhong injection combined with LMWH is effective in the treatment of senile COPD, and can significantly improve the clinical symptoms, serum inflammatory factors levels and pulmonary function with good safety.

**KEYWORDS** Elderly; Chronic obstructive pulmonary disease; Danhong injection; Low molecular weight heparin; Inflammatory factor; Lung function

慢性阻塞性肺疾病(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)是一种气道高反应性疾病,临床主要表现为咳嗽、咳痰、气喘、进行性呼气性呼吸困难。急性呼吸道感染是诱发COPD的主要原因。老年患者因机体功能减退、免疫功能下降等原因,可导致慢性阻塞性肺疾病急性发作(AECOPD)<sup>[1-2]</sup>。丹红注射液具有活血化瘀的作用,低分子肝素(Low molecular weight heparin, LMWH)是常用抗凝药物<sup>[3]</sup>;研究报道,两药联合用于COPD疗效较好,但文献质量较差、观察指标较为单一<sup>[4]</sup>。为此,本研究探讨了丹红注射液联合低分子肝素对老年COPD患者临床症状、血清炎症因子及肺功能的影响,以期临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2015年1月—2016年12月我院收治的146例COPD患者,其中男性109例,女性37例;年龄65~84岁;病程5~21年;COPD分级:1级17例,2级43例,3级60例,4级26例。所有患者按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组73例。两组患者性别、年龄、病程和COPD分级等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者或家属均签署了知情同意书。

表1 两组患者基本资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Comparison of general data between 2 groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	男性/女性,例	年龄,岁	病程,年	COPD分级1级/2级/3级/4级,例
观察组	73	53/20	72.68 $\pm$ 7.45	12.47 $\pm$ 1.32	8/22/31/12
对照组	73	56/17	72.62 $\pm$ 7.36	12.44 $\pm$ 1.28	9/21/29/14

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》<sup>[5]</sup>相关诊断标准:1秒呼出的气体量占肺内总量的百分比(FEV1/FVC) $< 70\%$ ,且气促加重、咳痰量增加;(2)年龄 $\geq 65$ 岁。排除标准:(1)严重肝、肾功能障碍者;(2)自身免疫系统疾病者;(3)恶性肿瘤或

血液系统疾病者;(4)体质过敏者。

### 1.3 治疗方法

两组患者均给予低流量吸氧、抗感染、布地奈德氧气驱动雾化吸入等常规治疗,在此基础上对照组患者给予丹红注射液(山东丹红制药有限公司,规格:每支10 mL,批准文号:国药准字Z20026866)30 mL加入5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每天1次。观察组患者在对照组治疗基础上给予低分子肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司,规格:0.2 mL:2 500 IU,批准文号:国药准字H20030428)5 000 IU,皮下注射,每天2次。两组疗程均为14 d。

### 1.4 观察指标

1.4.1 临床症状评分 治疗前后参照柳涛、王少飞等<sup>[6-7]</sup>文献资料进行临床症状评分,包括咳嗽、咳痰、气促或呼吸困难、肺部啰音等。①咳嗽:无咳嗽评0分,偶尔咳嗽评1分,经常咳嗽评2分,剧烈咳嗽评3分;②咳痰:无痰评0分,咳痰量 $> 10$  mL/d评1分,咳痰量 $> 15$  mL/d评2分,咳痰量 $> 50$  mL/d评3分;③呼吸困难:费力运动时出现呼吸困难评0分,平地快走出现气促评1分,平地快走因气促而停下评2分,严重呼吸困难无法长距离行走评3分;④肺部啰音:无啰音评0分,偶有闻及评1分,双肺散在评2分,双肺布满评3分。总分值越高,临床症状越严重。

1.4.2 血清炎症因子 治疗前后采集患者空腹静脉血4 mL,3 000 r/min离心10 min(离心半径3 cm),采用7600全自动生化分析仪(日本日立公司)检测血清白细胞介素6(IL-6)、IL-8、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量,试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司。

1.4.3 肺功能 治疗前后采用Masterscreen PAED肺功能仪(德国耶格公司)监测患者1秒用力呼吸容积(FEV1)、用力肺活量(FVC);采用AU680型全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司)检测动脉血氧分压 $[p_a(\text{O}_2)]$ 和动脉血二氧化碳分压 $[p_a(\text{CO}_2)]$ 。

### 1.5 疗效判定标准

参照相关文献资料拟定疗效判断标准<sup>[8]</sup>。显效:

FEV1增加量 $\geq 35\%$ ,患者咳嗽、气喘、胸闷等临床症状显著减轻;有效:FEV1增加量为15%~34%,患者咳嗽、气喘、胸闷等临床症状有所改善;无效:FEV1增加量 $< 15\%$ ,患者临床症状无改善甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析或 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	显效	有效	无效	总有效
观察组	73	49(67.12)	19(26.03)	5(6.85)	68(93.15)*
对照组	73	40(54.79)	17(23.29)	16(21.92)	57(78.08)

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$

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

### 2.2 两组患者治疗前后临床症状评分比较

治疗前,两组患者咳嗽、咳痰、气促或呼吸困难、肺部啰音评分和临床症状总评分比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者各单项症状评分和临床症状总评分显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表3。

表3 两组患者治疗前后临床症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of clinical symptom scores between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ , score)

组别	时段	咳嗽	咳痰	气促或呼吸困难	肺部啰音	临床症状总评分
观察组	治疗前	1.98 $\pm$ 0.32	1.45 $\pm$ 0.35	2.02 $\pm$ 0.44	1.35 $\pm$ 0.30	6.80 $\pm$ 0.72
	治疗后	1.32 $\pm$ 0.30**	0.85 $\pm$ 0.16**	1.41 $\pm$ 0.24**	0.77 $\pm$ 0.12**	4.35 $\pm$ 0.54**
对照组	治疗前	1.96 $\pm$ 0.35	1.44 $\pm$ 0.33	2.01 $\pm$ 0.40	1.37 $\pm$ 0.31	6.78 $\pm$ 0.74
	治疗后	1.62 $\pm$ 0.27*	1.02 $\pm$ 0.26*	1.75 $\pm$ 0.31*	1.17 $\pm$ 0.24*	5.56 $\pm$ 0.65*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后血清炎症因子比较

治疗前,两组患者血清IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者IL-6、IL-8和TNF- $\alpha$ 水平显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),详见表4。

### 2.4 两组患者治疗前后肺功能比较

治疗前,两组患者FEV1、FEV1/FVC、 $p_a(O_2)$ 、 $p_a(CO_2)$ 比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后,两组患者FEV1、FEV1/FVC、 $p_a(O_2)$ 显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者 $p_a(CO_2)$ 显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义

( $P < 0.05$ ),详见表5(表中1 mmHg=0.133 kPa)。

表4 两组患者治疗前后血清炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 4 Comparison of serum inflammatory factors between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时段	IL-6, ng/L	IL-8, $\mu$ g/L	TNF- $\alpha$ , pg/mL
观察组	治疗前	165.24 $\pm$ 25.61	46.57 $\pm$ 5.54	63.28 $\pm$ 18.62
	治疗后	114.52 $\pm$ 12.34**	21.34 $\pm$ 3.16**	50.67 $\pm$ 10.35**
对照组	治疗前	163.37 $\pm$ 26.08	47.13 $\pm$ 5.89*	62.54 $\pm$ 19.43
	治疗后	132.81 $\pm$ 15.60*	27.58 $\pm$ 4.34	57.18 $\pm$ 11.14*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$

表5 两组患者治疗前后肺功能比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 5 Comparison of lung function between 2 groups before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时段	FEV1, L	FEV1/FVC, %	$p_a(O_2)$ , mmHg	$p_a(CO_2)$ , mmHg
观察组	治疗前	0.86 $\pm$ 0.24	35.84 $\pm$ 7.26	57.14 $\pm$ 6.29	52.74 $\pm$ 5.61
	治疗后	2.35 $\pm$ 0.56**	60.32 $\pm$ 11.51**	72.65 $\pm$ 8.23**	44.56 $\pm$ 4.59**
对照组	治疗前	0.85 $\pm$ 0.24	35.69 $\pm$ 7.44	56.92 $\pm$ 6.56	52.31 $\pm$ 5.52
	治疗后	1.92 $\pm$ 0.50*	53.28 $\pm$ 8.79*	68.03 $\pm$ 7.18*	47.05 $\pm$ 4.48*

注:与治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组比较,\* $P < 0.05$

Note: vs. before treatment, \* $P < 0.05$ ; vs. control group, \* $P < 0.05$

### 2.5 安全性

观察组有6例患者低分子肝素注射部位出现皮下出血,但不影响治疗。治疗过程中两组患者均未见明显不良反应发生。

## 3 讨论

老年COPD患者病程长,咳嗽、咳痰等临床症状反复发作,机体长期处于缺氧状态,肺功能受损,肺小动脉痉挛性收缩,释放大量的内源性血管收缩因子,使血液黏稠度增大<sup>[9]</sup>。另外,长期低氧血症可导致血管内皮损伤,刺激血小板聚集,加重患者血液高凝状态,影响肺部血液循环及肺泡的气体交换<sup>[10]</sup>,从而加重老年COPD患者的缺氧症状。缺氧和血液高凝状态相互作用,导致COPD患者肺功能进行性下降<sup>[11]</sup>。此外,COPD患者IL-8与TNF- $\alpha$ 等炎症因子异常升高,在COPD的发生发展中亦起着重要作用;由于炎症介质释放增加,不断破坏肺组织与肺结构,使患者肺功能呈进行性下降<sup>[12]</sup>。

丹红注射液的主要成分为丹参和红花提取物。现代药理研究证实,丹参素和红花素能够扩张肺小动脉,降低肺循环阻力,减轻肺动脉高压<sup>[13]</sup>;丹参主要活性成分丹参酮可抑制核转录因子(NK-kB)的激活,发挥抗炎作用<sup>[14]</sup>;红花有通络、活血、祛瘀、消肿的功能,其有效成分红花黄色素与黄芩苷有改善血液瘀滞状态、抑制血小板聚集、减少血栓形成的作用,而血栓形成与炎症存在着密切的关系<sup>[15]</sup>。

肝素是临床常用抗凝剂,可通过结合抗凝血酶抑制凝血酶活性,同时其还可降低血小板聚集力,抑制血液高凝状态,防止血栓形成<sup>[16-17]</sup>。也有学者认为,肝素能够竞争性P-选择素、L-选择素结合,调节炎症级联反应,

抑制白细胞黏附活化,减少炎症介质的释放,减轻炎症对肺组织的损伤<sup>[18]</sup>。低分子肝素分子量偏小,但抗炎、抗凝、抗血栓作用显著<sup>[19]</sup>。

本研究结果表明,观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义。治疗后,两组患者FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、*p*<sub>a</sub>(O<sub>2</sub>)显著高于同组治疗前,且观察组显著高于对照组;两组患者各单项临床症状评分、临床症状总评分、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和*p*<sub>a</sub>(CO<sub>2</sub>)显著低于同组治疗前,且观察组显著低于对照组,差异均有统计学意义。安全性方面,治疗过程中两组患者均未见明显不良反应发生。

综上所述,在常规治疗基础上,丹红注射液联合低分子肝素治疗老年COPD疗效较好,可以显著改善患者临床症状、血清炎症因子水平和肺功能,安全性亦较好。本研究有以下局限性:一是未对凝血功能及血液流变学相关指标进行研究,二是缺乏对联合用药方案可能作用机制的深入分析,而且可供参考的文献资料较少,更准确的结论还有待更多大样本、多中心随机对照试验进一步证实。

## 参考文献

[1] 叶海峰,谢海波.银黄清肺胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者血液流变学的影响及临床观察[J].中国药房,2015,26(11):1536-1538.

[2] Budnevsky AV, Isaeva YV, Malysh EY, *et al.* Pulmonary rehabilitation as an effective method for optimizing therapeutic and preventive measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome [J]. *Ter Arkh*, 2016,88(8):25-29.

[3] 徐辉.慢性阻塞性肺疾病急性加重期抗凝治疗的效果观察[J].中国临床研究,2010,23(12):1096-1097.

[4] 黄晖.丹红注射液联合低分子肝素治疗慢性阻塞性肺疾病效果观察[J].亚太传统医药,2014,10(11):108-109.

[5] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南:2013年修订版[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-259.

[6] 柳涛,蔡柏墙.慢性阻塞性肺疾病诊断、处理和预防全球策略:2011年修订版介绍[J].中国呼吸与危重监护杂志,2012,11(1):1-12.

[7] 王少飞,张庆,张勃,等.戒烟干预对不同性别吸烟慢性阻塞性肺病患者临床症状及肺通气功能的影响研究[J].中国全科医学,2013,16(2):136-139.

[8] 王彬,罗毅,梁桂林,等.痰热清注射液联合丹参川芎嗪治疗慢性阻塞性肺疾病的疗效评价及作用机制[J].广东医学,2016,37(6):921-924.

[9] Dragonieri S, Quaranta VN, Carratu P, *et al.* Body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise index is not modified after 6 months therapy with roflumilast in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung India*, 2016,33(5):579-580.

[10] Canepa M, Temporelli PL, Rossi A, *et al.* Prevalence and prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic heart failure: data from the GISSI-HF trial[J]. *Cardiology*, 2017, 136(2):128-137.

[11] 玛依努尔·斯买拉洪,万智,阿力木卡特尔,等.补肺健脾益肾方治疗对老年COPD稳定期患者T淋巴细胞亚群、BODE指数及生活质量的影响[J].海南医学院学报,2015,21(7):920-922,925.

[12] Diamantea F, Kostikas K, Bartziokas K, *et al.* Prediction of hospitalization stay in COPD exacerbations: the AE-COPD score[J]. *Respir Care*, 2014,59(11):1679-1686.

[13] 李骏峰,王虹,贾玲,等.丹红注射液对心肌梗死大鼠心功能和左室重构的改善作用[J].中国医院药学杂志,2013,33(5):373-376.

[14] 刘灵芝.丹红注射液对自然衰老大鼠心脏、大脑组织TNF- $\alpha$ 、IL-6的影响[J].中国现代医生,2012,50(25):1.

[15] 葛永潮.丹红注射液与血栓通胶囊联用对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J].中医学报,2016,44(1):58-60.

[16] 邓锐.低分子肝素治疗对AECOPD患者肺功能和凝血功能的影响[J].海南医学院学报,2016,22(13):1377-1379.

[17] Wang Y, Sun N, Cheng Z, *et al.* Optimal time to use low molecular weight heparin on prethrombotic state of rat chronic obstructive pulmonary disease model[J]. *Chin Med J:Engl*, 2014,127(3):518-521.

[18] 郭莹,柴文成,潘殿柱,等.雾化吸入肝素对慢性阻塞性肺疾病模型大鼠IL-8、TNF- $\alpha$ 水平的影响研究[J].中国药房,2012,23(45):4243-4245.

[19] Gromminger S, Erkan S, Schöck U, *et al.* The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women[J]. *Prenat Diagn*, 2015, 35(11): 1155-1157.

(收稿日期:2016-10-12 修回日期:2017-06-05)

(编辑:申琳琳)