

鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液疗效和安全性的Meta分析

胡正波*,李鹏,张勇,尹军,胡晓艺(解放军第452医院,成都 610021)

中图分类号 R979.1;R195 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4203-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.26

摘要 目的:系统评价鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液的疗效和安全性,以为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、EMBASE、PubMed、中国期刊全文数据库、中国生物医学文献数据库、中文科技期刊全文数据库,按照纳入与排除标准,制定检索策略,全面收集鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注(试验组)对比单纯使用化疗药物胸腔内灌注(对照组)治疗恶性胸腔积液的随机对照试验(RCT),对纳入研究进行质量评价后,采用Rev Man 5.1.4统计软件进行Meta分析。结果:共纳入19项RCT,合计1224例患者。Meta分析结果显示,试验组患者有效率[RR=1.43,95%CI(1.33,1.55), $P<0.000$]、生存质量改善率[RR=1.54,95%CI(1.37,1.73), $P<0.000$]均显著高于对照组;白细胞减少发生率[RR=0.54,95%CI(0.47,0.63), $P<0.01$]、肝肾功能异常发生率[RR=0.37,95%CI(0.20,0.67), $P<0.01$]、胃肠道反应发生率[RR=0.72,95%CI(0.56,0.92), $P=0.01$]均显著低于对照组,两组比较差异有统计学意义。结论:鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗恶性胸腔积液较单纯使用化疗药物疗效更好,可以提高患者生存质量,降低部分毒副作用。由于纳入的研究质量一般,该结论有待高质量、大样本的长期RCT进一步验证。

关键词 鸦胆子油乳;恶性胸腔积液;Meta分析;疗效;安全性

Meta-analysis of Intrapleural Injection of Yadanishi Grease Combined with Chemotherapy in the Treatment of Malignant Pleural Effusion

HU Zheng-bo, LI Peng, ZHANG Yong, YIN Jun, HU Xiao-yi (No. 452 Hospital of PLA, Chengdu 610021, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and safety of intrapleural injection of Yadanishi grease combined with chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion, and to provide evidence-based reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from Cochrane library, EMBASE, PubMed, CNKI, CBM, VIP, according to include and exclude criterion, by formulating retrieval strategy, RCT about intrapleural injection of Yadanishi grease combined with chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion were collected. Qualities of included studies were evaluated and Meta-analysis was carried out by using Rev Man 5.14 software. RESULTS: 19 RCT were included, involving 1224 patients in total. Meta-analysis indicated that experimental group was significantly higher than control group in effective rate [RR=1.43, 95% CI(1.33, 1.55), $P<0.000$] and the improvement rate of quality of life [RR=1.54, 95% CI(1.37, 1.73), $P<0.000$]. The incidence of hypodynamia [RR=0.54, 95% CI(0.47, 0.63), $P<0.01$], dysfunction of liver and kidney [RR=0.37, 95% CI(0.20, 0.67), $P<0.01$] and incidence of gastrointestinal reaction [RR=0.72, 95% CI(0.56, 0.92), $P=0.01$] in experimental group were significantly lower than in control group. There was statistical significance between 2 groups. CONCLUSIONS: Compared with chemotherapy alone, intrapleural injection of Yadanishi grease combined with chemotherapy in the treatment of malignant pleural effusion can improve therapeutic efficacy and the quality of life, and decrease parts of toxic and side-effects. However, due to quality of included studies, high-quality, large-scale and long-term RCTs are needed for further validation.

KEYWORDS Yadanishi grease; Malignant pleural effusion; Meta-analysis; Therapeutic efficacy; Safety

恶性胸腔积液(Malignant pleural effusion, MPE)是肿瘤晚期常见的并发症。肺癌是恶性胸腔积液产生的主要原因,约占24%~42%,尤其是肺腺癌多见,其次为乳腺癌(23%~25%),再次为恶性淋巴瘤,其他还包括卵巢癌及胃肠道肿瘤^[1]。MPE治疗的主要目的在于有效控制胸腔积液,缓解呼吸困难,提高患者生存质量,延长生命。近年来有报道,鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗MPE取得了良好的临床效果,但未见对该方法治疗MPE的疗效和安全性进行循证研究。因此,本研究拟采用Cochrane协作网推荐的Meta

分析方法,对鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗MPE的疗效和安全性进行系统评价,以为临床治疗提供循证参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT),无论是否隐藏分配或采用盲法。语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 入选标准:①经细胞或病理或影像学确诊的MPE患者;②生存质量(Kamofsky, KPS)评分 ≥ 40 分,治疗前心、肝、肾功能基本正常;③未同时采用全身化疗、介入或放射治疗;④由多组病例构成的临床试验,只选择需要的两组。

*副主任药师,硕士。研究方向:药事管理、临床药学。电话:028-86590459。E-mail: huzhengbo136@sohu.com

1.1.3 干预措施 试验组患者胸腔内灌注鸦胆子油乳和化疗药物;对照组患者胸腔内仅灌注化疗药物。

1.1.4 结局指标 疗效指标包括①有效率、②生存质量改善率。胸腔积液疗效遵照Miller Payne病理分级标准进行评价^[2]。完全缓解(CR):胸腔积液完全消失,并至少维持1个月以上;部分缓解(PR):胸腔积液显著减少(>50%),并维持1个月以上;无变化(NS):胸腔积液仍持续或迅速产生,或胸腔积液量减少≤50%。有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%。生存质量根据KPS评分进行评价。KPS评分提高>10分为改善,KPS评分降低>10分为下降,KPS评分变化≤10分为稳定。生存质量改善率=改善例数/总例数×100%。安全性指标按照世界卫生组织(WHO)抗癌药急性与亚急性毒副反应分级标准判定,主要包括③胃肠道反应、④发热、⑤胸痛、⑥白细胞减少、⑦肝肾功能异常等的发生率。

1.1.5 排除标准 ①非RCT;②观察性研究;③综述;④研究对象不符合纳入标准等。

1.2 检索策略

计算机检索Cochrane图书馆、EMBase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊全文数据库(VIP),各数据库检索时限均从建库起至2013年9月。中文检索词:“鸦胆子油乳”“恶性胸腔积液”“恶

性胸水”“癌性胸水”“癌性胸腔积液”等;英文检索词:“Yadan-zhi grease”“Malignant pleural effusion”等。

1.3 数据提取和质量评价

由两位研究员按纳入与排除标准进行文献筛选并用统一的提取表提取资料,之后对数据进行核对整理。文献质量评价参考“Cochrane系统评价员手册”,评价指标包括:随机方法、隐藏分组、盲法、不完整资料偏倚、选择性报告结果和其他潜在影响真实性的因素。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.1.4统计软件进行Meta分析。计数资料采用相对危险度(RR)及其95%可信区间(CI)表示。各纳入研究结果间的异质性检验采用 χ^2 检验。如果各研究间无统计学异质性($P>0.10, I^2<50%$),采用固定效应模型进行Meta分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。对于临床异质性大、不可合并的试验结果采用描述性分析。必要时进行稳定性分析和发表偏倚分析。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

通过检索、筛选共纳入19篇(项)符合标准的RCT^[3-21],均为中文文献,合计1224例患者,其中试验组623例,对照组601例。纳入研究基本信息详见表1。

表1 纳入研究基本信息

Tab 1 Basic information of included studies

第一作者及发表年份	例数		干预措施		疗程,周	结局指标
	试验组/对照组	试验组	对照组			
付相建(2009) ^[3]	60/60	鸦胆子油乳100 ml+顺铂40 mg/m ²	顺铂40 mg/m ²	4	1234567	
柳宝(2012) ^[4]	32/32	鸦胆子油乳100 ml+顺铂40 mg/m ²	顺铂40 mg/m ²	4	1234567	
谢艳萍(2007) ^[5]	23/22	鸦胆子油乳60 ml+顺铂60 mg	顺铂60 mg	2	1234567	
徐春华(2011) ^[6]	24/21	鸦胆子油乳60 ml+丝裂霉素6 mg	丝裂霉素6 mg	2~3	1234567	
莫绍雄(2009) ^[7]	28/28	鸦胆子油乳60~80 ml+顺铂80~100 mg	顺铂80~100 mg	3	123456	
孙大兴(2002) ^[8]	24/23	鸦胆子油乳80 ml+顺铂60 mg	顺铂60 mg	1~3	12356	
王红梅(2007) ^[9]	35/35	鸦胆子油乳80~100 ml+顺铂20~30 mg/m ²	顺铂20~30 mg/m ²	4	12356	
吉佑华(2009) ^[10]	30/30	鸦胆子油乳40 ml+顺铂60 mg	顺铂60 mg	2	12346	
尤建良(2001) ^[11]	30/30	鸦胆子油乳50 ml+顺铂40~60 mg	顺铂40~60 mg	1~2	126	
杨洁(2002) ^[12]	15/15	鸦胆子油乳50 ml+顺铂60 mg	顺铂40~60 mg	1~2	126	
宋应健(2011) ^[13]	30/30	鸦胆子油乳50 ml+顺铂40 mg/m ²	顺铂40 mg/m ²	2	12	
张昊(2013) ^[14]	34/30	鸦胆子油乳40~50 ml+顺铂40~60 mg	顺铂40~60 mg	3	15	
吴述洪(2009) ^[15]	66/55	鸦胆子油乳50 ml+顺铂60 mg	顺铂100 mg	4	167	
武四超(2011) ^[16]	30/30	鸦胆子油乳20 ml+卡铂0.2 g	卡铂0.2 g	3	16	
司品现(1995) ^[17]	32/31	鸦胆子油乳60~80 ml+化疗药物	化疗药物	4	16	
贾琳(2011) ^[18]	35/35	鸦胆子油乳60 ml+奥沙利铂100 mg/m ²	奥沙利铂100 mg/m ²	4	136	
陈勇(2011) ^[19]	31/30	鸦胆子油乳60 ml+顺铂40~60 mg	顺铂40~60 mg	3	13456	
高作文(2013) ^[20]	40/40	鸦胆子油乳30 ml+顺铂40~60 mg+白细胞介素2 100万U	顺铂40~60 mg+白细胞介素2 100万U	1	13456	
赵红霞(2010) ^[21]	24/24	鸦胆子油乳80~100 ml+顺铂20~30 mg/m ²	顺铂20~30 mg/m ²	4	1356	

2.2 纳入研究质量评价结果

3项研究描述了随机方法,其中2项研究按入院先后顺序^[3,16],1项研究是随机数字表法^[20];其余研究随机方案均不详。13项研究报道组间具有可比性,对两组基线情况,包括性别、年龄、临床分期、病种方面、KPS评分等进行了统计学分析,组间差异无统计学意义^[3-8,10-12,14,16-17,20]。9项研究描述了病例的西医纳入标准^[5-8,13-14,18-20],1项研究描述了病例的排除标准^[20]。所有研究均未描述盲法、随访及目的-结果的意向处理(ITT)分析。纳入研究风险偏倚评价结果详见表2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 有效率 19项研究报道了有效率^[3-21],各研究间无统计学异质性($P=0.48, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图1。

Meta分析结果显示,试验组患者有效率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.43, 95% CI(1.33, 1.55), $P<0.000$]。

2.3.2 生存质量改善率 11项研究报道了生存质量改善率^[3-13],各研究间无统计学异质性($P=0.79, I^2=0$),采用固定效应模型分析,详见图2。Meta分析结果显示,试验组患者生存质量改善率显著高于对照组,两组比较差异有统计学意义[RR=1.54, 95% CI(1.37, 1.73), $P<0.000$]。

2.3.3 安全性指标 对纳入研究报道的主要药物不良反应进行Meta分析,结果详见表3。由表3可知,试验组患者白细胞减少发生率、肝肾功能异常发生率、胃肠道反应发生率均显著低于对照组,两组比较差异均有统计学意义;而发热、胸痛的

表2 纳入研究风险偏倚评价结果

Tab 2 Risk of bias of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	隐藏分组	盲法	不完整资料偏倚	选择性报告结果	其他偏倚来源
付相建(2009) ^[5]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
柳宝(2012) ^[4]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
谢艳萍(2007) ^[5]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
徐春华(2011) ^[6]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
莫绍雄(2009) ^[7]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
孙大兴(2002) ^[8]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
王红梅(2007) ^[9]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
吉佑华(2009) ^[10]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
尤建良(2001) ^[11]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
杨洁(2002) ^[12]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
宋应健(2011) ^[13]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
张昊(2013) ^[14]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
吴述洪(2009) ^[15]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
武四超(2011) ^[16]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
司品现(1995) ^[17]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
贾琳(2011) ^[18]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
陈勇(2011) ^[19]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚
高作文(2013) ^[20]	随机数字表法	是	未描述	完整	不清楚	不清楚
赵红霞(2010) ^[21]	是	未描述	未描述	完整	不清楚	不清楚

表3 主要不良反应的Meta分析结果

Tab 3 Results of Meta-analysis of main ADR

安全性指标	报道文献个数	例数	合并分析模型	RR(95%CI)	P
胃肠道反应	12 ^[5-10,18-21]	766	固定效应模型	0.72(0.56,0.92)	0.01
发热	8 ^[5-7,10,19-20]	531	固定效应模型	0.76(0.51,1.13)	0.17
胸痛	11 ^[5-9,14,19-21]	700	固定效应模型	0.89(0.63,1.27)	0.53
白细胞减少	17 ^[5-12,15-21]	1100	固定效应模型	0.54(0.47,0.63)	<0.01
肝肾功能异常	5 ^[5-6,15]	395	固定效应模型	0.37(0.20,0.67)	<0.01

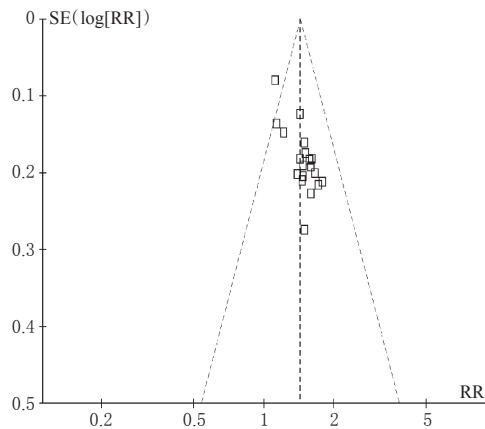


图3 有效率倒漏斗图

Fig 3 Inverted funnel plot of effective rate

3 讨论

本研究结果显示,鸦胆子油乳联合化疗药物治疗MPE的近期疗效优于单纯使用化疗药物,且提高了患者的生存质量。鸦胆子油乳是由苦木科植物的成熟果实中提取的有效成分制成的新型抗癌药物,主要成分为油酸和亚油酸。大量动物实验及临床研究证实,鸦胆子油乳为细胞周期非特异性抗癌药,能明显抑制肿瘤细胞DNA合成,并能直接进入癌细胞,使之变性坏死。其胸腔内注入能直接刺激胸膜使之粘连化、纤维化,具有强烈收敛、抑制胸膜分泌的作用^[20]。

鸦胆子油乳的药品说明书提示,少数患者用药后有油腻感,出现恶心、厌食等消化道不适反应。本次纳入的研究中有18项研究报道了不良反应发生率。Meta分析结果提示,试验组患者白细胞减少、肝肾功能异常、胃肠道反应的发生率低于对照组;而发热、胸痛的发生率与对照组相当。说明鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗MPE具有良好的安全性。

本研究结果证实了鸦胆子油乳联合化疗药物胸腔内灌注治疗MPE能提高患者的近期疗效,提高生存质量,降低部分毒副作用。但是,纳入的部分文献未报道随机方法,文献中均未对分配隐藏或盲法以及是否随访和目的-结果的意向性分析进行描述,文献质量较差,可能导致发生选择性偏倚。另外,纳入研究样本量较小,也会影响到疗效判定的真实性和可靠性。因此,本结论尚需更多大样本、多中心的高质量RCT予以证实。

参考文献

- [1] Musani AI, Haas AR, Seijo L, et al. Outpatient management of malignant pleural effusions with smallbore, tunneled pleural catheters[J]. *Respiration*, 2004, 71(6):559.
- [2] 查人俊,何长清,曾逊闻,等.现代肺癌诊断与治疗[M].2版.北京:人民军医出版社,1999:414.
- [3] 付相建,付尚志,杨光华,等.导管持续引流联合鸦胆子油乳、顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. *临床军医杂志*, 2009, 37(5):818.

图1 两组患者有效率的Meta分析森林图

Fig 1 Forest plot of Meta-analysis of effective rate in 2 groups

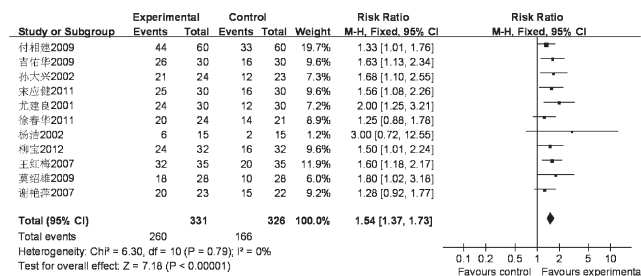


图2 两组患者生存质量改善率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of the improvement rate of quality of life in 2 groups

发生率虽然亦低于对照组,但两组比较差异均无统计学意义。

2.4 敏感性分析和发表偏倚分析

采用每次去除1项试验后再统计的方法对Meta分析结果进行敏感性分析。所有研究在剔除前后分析结果差异并无统计学意义,提示本次Meta所有结果较稳定。对有效率指标进行倒漏斗图分析,详见图3。结果显示,倒漏斗图显示不完全对称,提示可能存在发表偏倚。

HPLC法测定九味羌活丸中5-羟甲基糠醛的含量

张锋忠*, 骆天功[#](青海省交通医院药剂科, 西宁 810008)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)44-4206-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.44.27

摘要 目的:建立测定九味羌活丸中5-羟甲基糠醛含量的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Phenomenex Luna C₁₈, 流动相为甲醇-0.1%磷酸溶液(3:97, V/V), 流速为1 ml/min, 柱温为25 ℃, 进样量为5 μl, 检测波长为280 nm。结果:5-羟甲基糠醛进样量在0.066 64~0.333 2 μg范围内与峰面积积分值呈良好的线性关系($r=0.999\ 2$);精密性、稳定性、重复性试验的RSD≤1.15%;平均加样回收率为100.84%, RSD=4.06%($n=6$)。结论:该方法简便、快速,重复性好,可用于九味羌活丸中5-羟甲基糠醛的含量测定。

关键词 5-羟甲基糠醛;九味羌活丸;高效液相色谱法;含量测定

Content Determination of 5-hydroxymethyl Furfural in Jiuwei Qianghuo Pill by HPLC

ZHANG Feng-zhong, LUO Tian-gong (Dept. of Pharmacy, Qinghai Provincial Traffic Hospital, Xining 810008, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for the content determination of 5-hydroxymethyl furfural in Jiuwei qianghuo pill. METHODS: HPLC method was adopted. The determination was performed on Phenomenex Luna C₁₈ column with mobile phase consisted of methanol-0.1% phosphoric acid (3:97, V/V) at the flow rate of 1 ml/min. The column temperature was set at 25 ℃, and sample size was 5 μl. The detection wavelength was set at 280 nm. RESULTS: The linear range of 5-hydroxymethyl furfural was 0.066 64-0.333 2 μg ($r=0.999\ 2$) with an average recovery of 100.84% (RSD=4.06%, $n=6$); RSDs of precision, stability and reproducibility tests were all lower than 1.15%. CONCLUSIONS: The method is simple, rapid and reproducible for the content determination of 5-hydroxymethyl ethyl furfural in Jiuwei qianghuo pills.

KEYWORDS 5-hydroxymethyl ethyl furfural; Jiuwei qianghuo pill; HPLC; Content determination

- ~~~~~
- [4] 柳宝,张丽敏. 鸦胆子油乳联合顺铂胸腔内灌注治疗肺癌所致恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中国当代医药, 2012, 19(7):47.
- [5] 谢艳萍,聂森,王飞,等. 鸦胆子油乳联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 临床肺科杂志, 2007, 12(8):809.
- [6] 徐春华. 鸦胆子油乳联合丝裂霉素治疗恶性胸腔积液的研究[J]. 临床肺科杂志, 2011, 16(1):70.
- [7] 莫绍雄,杨小平,赵文,等. 鸦胆子油乳剂联合顺铂胸腔灌注治疗癌性胸水疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(11):683.
- [8] 孙大兴,沈汉澄,季春莲,等. 鸦胆子油乳联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 中成药, 2002, 24(8):605.
- [9] 王红梅,廖国清,刘鹏辉,等. 鸦胆子油乳剂联合顺铂治疗肺癌胸水70例[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(12):1 035.
- [10] 吉佑华. 顺铂联合鸦胆子油乳剂内治疗30例恶性胸腔积液[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(5):474.
- [11] 尤建良,薛青,赵义纯,等. 鸦胆子乳胸腔内注射治疗癌性胸水临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2001, 17(3):11.
- [12] 杨洁,何琳. 鸦胆子油乳联合顺铂腔内注射治疗癌性胸水[J]. 河南肿瘤学杂志, 2002, 15(4):281.
- [13] 宋应健,王立新,洪永青,等. 鸦胆子油乳剂联合顺铂治疗恶性胸腔积液的疗效[J]. 江苏医药, 2011, 37(21):2 527.
- [14] 张昊,靳端阳,赵燕. 鸦胆子油乳联合顺铂治疗恶性胸腔积液34例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2013, 11(5):41.
- [15] 吴述洪,芮磊,洪原城. 鸦胆子油乳联合顺铂胸腔注射治疗癌性胸水68例疗效观察[J]. 海南医学, 2009, 20(9):15.
- [16] 武四超. 鸦胆子油乳联合卡铂胸腔灌注治疗癌性胸水的临床观察[J]. 医学信息, 2011, 24(9):5 749.
- [17] 司品现,刘厚林,国桂松,等. 鸦乳辅助治疗恶性胸水32例疗效分析[J]. 临床荟萃, 1995, 10(12):546.
- [18] 贾琳,王亚利,耿立梅. 鸦胆子油乳联合奥沙利铂胸腔注入治疗恶性胸腔积液35例[J]. 中医杂志, 2011, 52(22):1 956.
- [19] 陈勇. 鸦胆子油乳联合顺铂治疗恶性胸腔积液疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(10):713.
- [20] 高作文,娄金书,丁太良,等. 鸦胆子油乳联合顺铂及白介素-Ⅱ治疗肺癌恶性胸腔积液临床观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2013, 20(2):153.
- [21] 赵红霞. 鸦胆子油乳剂联合顺铂胸腔内注射治疗恶性胸腔积液的护理[J]. 职业与健康, 2010, 26(22):2 719.

* 主管药师。研究方向:临床药学。电话:0971-6185966。E-mail:qhjtzfz@163.com

[#] 通信作者:主管药师。研究方向:临床药学。电话:0971-6185886。E-mail:ltgz@126.com

(收稿日期:2013-12-19 修回日期:2014-09-26)