

· 综 述 ·

索拉非尼联合中药治疗原发性肝癌的研究进展

倪 晶¹ 综述, 华海清² 审校

〔摘要〕 原发性肝癌是临床常见的恶性肿瘤之一, 由于起病隐匿, 早期诊断困难, 发现时大多已属晚期, 丧失了手术机会, 治疗颇为棘手, 患者预后极差。分子靶向药物索拉非尼是目前唯一被多个国家批准治疗晚期肝细胞癌的药物, 但疗效十分有限。研究证实, 中药联合索拉非尼对于肝癌的治疗有协同增效的作用。本文就近年来索拉非尼联合中药治疗原发性肝癌的研究进展作一综述。

〔关键词〕 索拉非尼; 原发性肝癌; 中药

〔中图分类号〕 R979.1; R735.7 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2015.02.020

原发性肝癌是指原发于肝细胞或肝内胆管细胞的恶性肿瘤, 是临床常见的恶性肿瘤之一。由于起病隐匿, 早期诊断困难^[1], 发现时大多已属中晚期, 丧失手术机会, 治疗颇为棘手, 患者预后极差。分子靶向药物索拉非尼是目前唯一被多个国家批准治疗晚期肝细胞癌的药物, 但疗效十分有限, 亚洲患者的中位生存时间仅为 6.5 个月^[2], 且不良反应多, 容易产生耐药。研究表明^[3-4], 中药治疗肝癌有抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡、抗肿瘤血管生成等作用, 在控制疾病进展、提高免疫力、改善患者生活质量方面有一定的优势, 中药与索拉非尼有协同增效作用, 可以提高临床疗效。本文就索拉非尼联合中药治疗原发性肝癌的研究进展作一综述。

1 索拉非尼联合华蟾素

华蟾素 (BUFALIN) 为蟾蜍科动物中华大蟾蜍皮的提取制剂, 具有清热解毒、利水消肿、化癖溃坚的功效。近年来研究发现, 华蟾素对于原发性肝癌有稳定病情、延长生存期、缓解癌性疼痛等作用。郑培实等^[5]以肝癌细胞株 SMMC-7721 为观察对象, 观察了索拉非尼联合华蟾素的作用, 结果显示, 索拉非尼 48h 的抑制率及凋亡率分别为 28.3% 和 4.62%, 华蟾素为 21.19% 和 4.35%, 而联合组则为 68.01% 和 7.33%, 联合组疗效明显优于各单药组 ($P < 0.05$), 进一步研究发现, 三组均能下调 Mcl-1 mRNA 和蛋白的表达, 以联合组的 Mcl-1 蛋白表达水

平最低 (0.21 ± 0.1)%, 推测索拉非尼与华蟾素通过 RAF 和 FAS 双通路干预及 Mcl-1 结合点发挥协同抑制作用。

郭全等^[6]对索拉非尼联合华蟾素片治疗肝癌的疗效进行了观察。25 例不能手术的晚期原发性肝癌患者先口服索拉非尼 800 mg/d, 4 周, 从第 5 周起加服华蟾素片 6~9 片/d, 12 周。通过 16 周的观察发现, 全组中位生存期为 8 个月, 疾病稳定者 14 例 (56%), 进展者为 11 例 (44%)。不良反应主要表现为手足皮肤反应、腹泻、皮疹、高血压, 而对于腹泻, 两药有叠加效应, 提示两药联合时对原有腹泻的患者应谨慎使用。

冯丽华等^[7]将 59 例中晚期原发性肝癌随机分成索拉非尼联合华蟾素片组 30 例, 索拉非尼组 29 例。两组均口服索拉非尼 400 mg/次, 2 次/d; 观察组同时加服华蟾素片 4 片/次, 3 次/d。4 周为 1 个治疗周期, 每两个治疗周期后行 MRI 等检查来评价疗效。结果显示: 联合组临床获益率 (完全缓解率 + 部分缓解率 + 疾病稳定率) 为 76.7%, 单药组为 51.7%; KPS 评分联合组改善率为 60%, 对照组为 31%; 联合组疼痛缓解率 (73.3%) 明显高于单药组 (48.3%)。

2 索拉非尼联合人参皂苷 Rg3

人参皂苷 Rg3 是从天然植物人参中提取的四环三萜皂苷, 其分子式为 $C_{42}H_{72}O_{13}$, 分子量为 784.3, 是我国自主研发的抗癌辅助中药参一胶囊的主要成分。人参皂苷 Rg3 具有抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡的作用^[8]及降低血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达而发挥抗血管形成的作用^[9-10]。鲍建勋等^[11]将索拉非尼联合人参皂苷 Rg3 作用于人

基金项目: 南京军区医学科技创新重点课题 (11Z014)

作者单位: 1. 210029 江苏南京, 南京中医药大学; 2. 210002 江苏南京, 解放军 81 医院全军肿瘤中心肿瘤内科

通讯作者: 华海清, E-mail: huahaiqing@csc.org.cn

肝癌细胞株,观察两药对于细胞的抑制增殖和凋亡的影响,结果得出两药联合的 24 h 抑制率(48.0 ± 2.6)% 明显高于索拉非尼(41.8 ± 2.2)% 和人参皂苷 Rg3 (38.1 ± 2.9)%,流式细胞仪检测凋亡显示,两药联合的凋亡率为(15.1 ± 0.9)%,而索拉非尼和人参皂苷 Rg3 分别为(9.2 ± 0.5)% 和(11.2 ± 1.1)%。研究结果表明两药联合可抑制肝癌细胞的增殖、诱导凋亡,但文中对其作用机制缺乏深入探讨,仍需要进一步研究。

3 索拉非尼联合三氧化二砷

三氧化二砷(As_2O_3)又名亚砷酸(arsenic trioxide),是从中药砒霜中提取的主要有效成分,砒霜作为一种以毒攻毒的传统药物,可用于治疗症瘕积聚、哮喘等疑难病症。近年来研究发现, As_2O_3 有抑制人肝癌细胞增殖、诱导凋亡^[12]、抗黏附、侵袭作用,并且有显著抗肝癌血管新生的作用^[13]。

有研究^[14-15]发现,索拉非尼联合 As_2O_3 作用于肝癌 HepG2 细胞株可发挥协同增效作用,两药联合组 24 h 抑制率为 39.5%,显著高于单药 As_2O_3 (16.5%) 和单药索拉非尼 (22.2%);两药联合有较好的诱导细胞凋亡的作用,流式细胞仪检测显示, As_2O_3 可使细胞生长阻滞于 S 期、G2/M 期,索拉非尼使 S 期细胞增加;两药联用,可使细胞阻滞在 S 期和 G2/M 期;Western Blot 检测显示,联合组 pERK、MCL-1、Bcl-2 较单药组下降显著。张华^[16]还通过动物实验发现,索拉非尼联合 As_2O_3 可协同抑制裸鼠移植瘤的生长,抑瘤率优于单药($P < 0.05$);能明显抑制移植瘤组织的微血管密度(MVD)及 VEGF 的表达,两药合用组亦优于单药组,说明联合后抗肿瘤血管生成的作用可以得到进一步加强。黄强等^[17]将索拉非尼联合 As_2O_3 作用于肝癌 HepG2 细胞株观察细胞存活情况,得出联合组的细胞存活率显著低于单药组($P < 0.01$);诱导凋亡方面,联合组的 24 h 凋亡率为 88.3%,显著高于索拉非尼组的 46.7% 和 As_2O_3 组的 35.6% ($P < 0.01$);体内实验观察单药组和联合组对肝癌荷瘤裸鼠生存期的影响,索拉非尼、 As_2O_3 、联合组的中位生存时间分别为 32 d、26 d 和 43 d,表明两药联合优于单药,可显著抑制肿瘤细胞增殖、诱导凋亡,为临床研究提供了一定理论依据。

在临床研究方面,胡鸿涛等^[18]将 9 例原发性肝癌伴肺转移患者口服索拉非尼加用 As_2O_3 静脉滴注治疗,随访 5~12 个月。结果 9 例肺部转移中,完全缓解 1 例,部分缓解 3 例,病情稳定 2 例,疾病进展 3

例,客观有效率为 44.4%,临床获益率为 66.7% (6/9)。临床不良反应主要为手足皮肤反应(9/9)、消化道反应(6/9)及钠水潴留(3/9)。结果提示,索拉非尼联合 As_2O_3 可以有效控制患者的肺部转移瘤,提高临床获益。

4 索拉非尼联合平消胶囊

平消胶囊由《金匱要略》硝石矾石散化裁而来,包含郁金、仙鹤草、白矾、火硝、枳壳等主要成分,具有扶正祛邪、活血化瘀等功效。据报道,平消胶囊亦有改善肝功能、减缓肿瘤生长速度等作用,与化疗药物联合应用,可起到减毒增效的功效^[19]。蔡绍朋等^[20]观察了索拉非尼联合平消胶囊对于老年肝癌患者免疫功能及 VEGF 蛋白表达的影响,60 例初诊老年中晚期原发性肝癌随机分为观察组和对照组各 30 例。对照组单纯接受介入化疗栓塞治疗(TACE),而观察组从 TACE 治疗当日开始口服平消胶囊(6~8 粒/次,3 次/d)和索拉非尼片(400 mg/次,2 次/d)。两个疗程后,采用流式细胞仪测定两组患者治疗前后外周血的 T 细胞亚群和自然杀伤(NK)细胞,ELISA 法检测空腹外周血的血清 VEGF 水平,并观察其有效率。结果显示,观察组的有效率为 63.33%,高于对照组的 36.67% ($P < 0.05$); $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 和 NK 细胞亦显著高于对照组($P < 0.01$);治疗后观察组的 VEGF 值为(135.17 ± 29.67)pg/mL,明显低于对照组的(185.37 ± 27.59)pg/mL ($P < 0.01$)。说明两药联合可提高中晚期老年肝癌患者化疗的近期临床疗效,并提高患者细胞免疫功能,抗肿瘤血管生成。

5 索拉非尼联合姜黄素纳米粒

姜黄素纳米粒(NanoCurc™, NC)是从姜科植物姜黄根茎中提取出的姜黄素经过特殊加工所制成的新型制剂。药代学研究表明,NC 克服了姜黄素难溶于水、在体内易被代谢的特点,有效提高了药物的靶向性和生物利用度,从而提高临床疗效^[21]。姜黄素具有抗炎、抗肿瘤、保肝等作用,对人肝癌细胞株 HepG2 细胞具有抗增殖、诱导凋亡的作用,并且下调 VEGF 和调控 VEGF 的环氧合酶-2 的表达^[22]。胡博等^[23]观察了 NC 联合索拉非尼作用于人肝细胞癌株 MHCCLM3 的疗效,结果显示联合组较单药组能更好地抑制细胞的增殖及侵袭能力($P < 0.01$);裸鼠 MHCCLM3 原位移植模型实验证明,联合组抑瘤率高于单药组,肺转移率明显低于单药组($P < 0.01$);联合组能显著降低 MMP-9、TIMP-1、

ERK 1/2 mRNA 的表达,说明两药联合的增效作用可能与诱导肝癌细胞凋亡、抑制肝癌细胞侵袭等密切相关。

6 索拉非尼联合中药辨证论治

张园园等^[24]构建了小鼠肝癌移植瘤模型,观察中药汤剂+化疗+索拉非尼组小鼠的带瘤生存时间,对气血阴阳征候的改善以及胸腺、脾脏重量的影响,并以化疗组、化疗+索拉非尼组为对照。结果显示三种方案对于抑制肿瘤的生长、改善邪毒情况、纠正小鼠脾脏肿大以及胸腺萎缩均有一定的作用($P < 0.05$)。化疗联合索拉非尼抑瘤效果、对邪毒情况的改善情况最显著,化疗+中药汤剂+索拉非尼延长带瘤生存时间最显著。王雄文等^[25]用索拉非尼联合中药汤剂治疗原发性肝癌患者,将入组的 39 例晚期原发性肝癌分为索拉非尼联合中药汤剂组(18 人)、辨证中药汤剂组(21 人),统计两组患者近期疗效及临床获益率、体能状况评分变化、6 个月及 12 个月生存率。结果索拉非尼配合中药汤剂组与辨证中药汤剂组治疗 3 个月后临床获益率分别为 77.8%、57.1% ($P < 0.05$),体能状况改变评分无显著差异($P > 0.05$),12 个月生存率分别为 54.5%、33.3% ($P < 0.05$)。初步证实索拉非尼配合中药汤剂治疗晚期原发性肝癌与单纯辨证中药汤剂比较可提高临床获益率及 1 年生存率,为晚期肝癌的治疗提供了新的思路与方法。

索拉非尼所致不良反应主要有手足皮肤反应、皮疹、腹泻等。对于手足反应的预防,可在口服索拉非尼期间,用金银花煮水浸泡手脚,较常规涂擦护肤剂(尿素软膏)显著减少手足反应的发生率,并减轻反应程度^[26]。索拉非尼所致腹泻,临床较难处理,对症治疗往往效果不好,而联合中药治疗则每收奇效。钱丽等^[27]认为引起腹泻的病机主要为脾虚湿盛,治疗以健脾化湿为主,根据辨证原则,兼以清湿热、利肝胆、补脾肾,酌加收涩之品。而余玲等^[28]则将其分脾胃虚弱型、肾阳虚衰型和肝气乘脾型,分别用参苓白术散、四神丸、痛泻要方加减,临床常常获效。索拉非尼引起的皮疹和手足综合征,不仅治疗棘手,还因为影响患者外观,导致患者停药而影响疗效。有学者认为,索拉非尼所致皮疹病机总以肺胃热盛,血热风燥为主,以荆防四物汤加减,并配合自拟皮肤外洗方,根据风热型、胃热型、血热型、阴虚型辨证加减用药,临床可获得较好疗效,值得进一步研究^[28]。

7 小结与展望

索拉非尼是目前晚期肝细胞癌的标准治疗用药,但其临床获益率低,加上费用昂贵,大大限制了其在临床的广泛应用。综合治疗仍是提高肝癌疗效的重要途径。索拉非尼实际上是一种“细胞稳定剂”,其治疗获益在于使患者“带瘤生存”,而中药的优势长于扶正固本,对稳定瘤体、提高生活质量具有较好的作用,两者有“异曲同工”之妙,联合应用可以相得益彰,有助于提高临床疗效。但目前的研究还只是刚刚起步,基础研究薄弱,缺少具有大样本、随机对照的研究,还需要更深入、更广泛的探索。

【参考文献】

- [1] 司 芩,黄声稀,全 威,等.肝癌及门静脉癌栓血供灌注特征的彩超与超声造影研究[J].东南国防医药,2011,13(1):20-23.
- [2] Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2009, 10(1):25-34.
- [3] 舒 军. 中药白花蛇舌草提取物对人体癌细胞及小鼠实体瘤的抑制作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(25): 2764-2766.
- [4] 尹蓓珮,李炳生. 中药抗肝癌作用机制的研究进展[J]. 世界临床药物, 2010, 31(7): 429-432.
- [5] 郑培实,张 阳,蒋 葵,等. 索拉非尼联合华蟾素对离体肝癌细胞株 SMMC-7721 的协同抑制效应观察[J]. 山东医药, 2011, 51(19): 69-70.
- [6] 郭 全,项春雁,白云峰,等. 华蟾素片联合索拉非尼治疗晚期原发性肝癌 25 例临床分析[C]. 第五届国老年肿瘤学大会论文集, 2011: 416-419.
- [7] 冯丽华,陈毅德,郑志高,等. 索拉非尼联合华蟾素片治疗中晚期原发性肝癌的临床疗效观察[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(11): 856-859.
- [8] 华 琼,华海清,杨爱珍,等. 奥沙利铂和人参皂苷 Rg3 不同联合方式对人肝癌细胞株 SMMC-7721 作用的影响[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(2): 102-107.
- [9] 贺云龙,赵春波,鄂明艳,等. 人参皂苷 Rg3 抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013(17): 3397-3400.
- [10] 符 炜,穆 毅,路逢阳. 微血管密度和血管内皮生长因子在肝细胞癌中的表达及意义[J]. 东南国防医药, 2005, 7(1): 23-25.
- [11] 鲍建勋,王号飞,黄云娟. 人参皂苷 Rg3 联合奥沙利铂和索拉非尼对肝癌细胞凋亡的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(1): 41-42.
- [12] 赵 巍,胡亚男,蒋学君,等. 三氧化二砷诱导肝癌细胞凋亡的机制研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2014, 45(5): 739-743.
- [13] 张维民,杨希才. 三氧化二砷抗肿瘤临床运用进展[J]. 中外医疗, 2014, 26: 195-196.
- [14] 伍 婧,罗荣城,张 华,等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌

- 细胞株的抑制作用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28(4): 639-641.
- [15] 张 华, 罗荣城, 伍 婧, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞株 HepG2 的作用[J]. 广东医学, 2008, 29(4): 552-555.
- [16] 张 华. 索拉非尼联合三氧化二砷对肝癌细胞株和肝癌裸鼠移植瘤模型作用的研究[D]. 南方医科大学博士学位论文, 2008.
- [17] 黄 强, 周建英. 索拉非尼联合三氧化二砷治疗肝癌的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2014, 23(7): 807-809.
- [18] 胡鸿涛, 黎海亮, 郭晨阳, 等. 索拉非尼联合三氧化二砷治疗原发性肝癌肺转移[C]. 2012 年 CSCO 学术年会论文汇编, 2012: 407-408.
- [19] 刘 非, 刘 健. 平消胶囊治疗恶性肿瘤研究概况[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(1): 142-143.
- [20] 蔡绍朋, 马振超. 平消胶囊联合索拉非尼片对老年肝癌患者免疫功能及 VEGF 蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014(3): 146-149.
- [21] 陈毅文. 姜黄素纳米制剂的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(2): 237-238, 241.
- [22] 张阳德, 段菁华, 陈玉祥, 等. 一种新型的阳离子型姜黄素纳米粒对肝细胞癌增殖的影响[J]. 中国生物工程杂志, 2010, 30(12): 30-35.
- [23] 胡 博, 孙 超, 孙 鼎, 等. 姜黄素纳米粒(NanoCurc™)联合索拉非尼对肝细胞癌(HCC)的协同抑制作用[J]. 复旦学报: 医学版, 2014, 41(2): 143-148.
- [24] 张园园, 方肇勤, 王艳明, 等. 中药辨证论治联合介入及索拉非尼对 H22 肝癌荷瘤小鼠疗效的实验研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2012, 22(1): 34-37.
- [25] 王雄文, 陈日辉. 索拉非尼配合辨证中药汤剂治疗晚期原发性肝癌 18 例临床观察[J]. 中国医药导报, 2009, 5(35): 48-49.
- [26] 张晓丽, 詹亚卿. 金银花预防索拉非尼肝癌患者手足皮肤反应的调查研究[J]. 护士进修杂志, 2013(8): 736-737.
- [27] 钱 丽, 华海清. 华海清教授运用中药治疗索拉非尼所致腹泻的经验[J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 40-41.
- [28] 余 玲. 林丽珠中医药治疗原发性肝癌分子靶向药物不良反应的经验总结[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1): 133-134.

(收稿日期: 2014-12-04; 修回日期: 2014-12-23)

(本文编辑: 张仲书)

(上接第 130 页)

- [4] Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. [J]. J Clin Invest, 1993, 91(1): 301.
- [5] Hayden MR, Patel K, Habibi J, et al. Attenuation of endocrine-exocrine pancreatic communication in type 2 diabetes: pancreatic extracellular matrix ultrastructural abnormalities[J]. J Cardiometab Syndr, 2008, 3(4): 234-243.
- [6] World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [S]. Geneva, World Health Organization, 1999.
- [7] Delzenne N, Blundell J, Brouns F, et al. Gastrointestinal targets of appetite regulation in humans[J]. Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes, 2010, 11(3): 234-250.
- [8] Herrmann C, Göke R, Richter G, et al. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients[J]. Digestion, 1995, 56(2): 117-126.
- [9] Greenfield JR, Farooqi IS, Keogh JM, et al. Oral glutamine increases circulating glucagon-like peptide 1, glucagon, and insulin concentrations in lean, obese, and type 2 diabetic subjects[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(1): 106-113.
- [10] 钟 雷, 李 娟. 谷氨酰胺在老年危重病患者中的应用价值[J]. 华南国防医学杂志, 2014, 28(3): 209-211.
- [11] Oliveira GP, Dias CM, Pelosi P, et al. Understanding the mechanisms of glutamine action in critically ill patients[J]. An Acad Bras Ciênc, 2010, 82(2): 417-430.
- [12] Roth E. Nonnutritive effects of glutamine[J]. J Nut, 2008, 138(10): 2025S-2031S.
- [13] Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al. The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients[J]. Crit Care Med, 2011, 39(6): 1263-1268.
- [14] Opara EC, Petro A, Tevrizian A, et al. L-glutamine supplementation of a high fat diet reduces body weight and attenuates hyperglycemia and hyperinsulinemia in C57BL/6J mice[J]. J Nutr, 1996, 126(1): 273-279.
- [15] Chia CW, Carlson OD, Kim W, et al. Exogenous glucose-dependent insulinotropic polypeptide worsens postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes, 2009, 58(6): 1342-1349.
- [16] Chang J, Wu T, Greenfield JR, et al. Effects of intraduodenal glutamine on incretin hormone and insulin release, the glycemic response to an intraduodenal glucose infusion, and antropyloroduodenal motility in health and type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2013, 36(8): 2262-2265.
- [17] Van Wijk JPH, De Koning EJP, Castro Cabezas M, et al. Rosiglitazone improves postprandial triglyceride and free fatty acid metabolism in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2005, 28(4): 844-849.
- [18] Xiao C, Dash S, Morgantini C, et al. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, acutely inhibits intestinal lipoprotein particle secretion in healthy humans[J]. Diabetes, 2014, 63(7): 2394-2401.
- [19] Dimitriadis G, Boutati E, Lambadiari V, et al. Restoration of early insulin secretion after a meal in type 2 diabetes: effects on lipid and glucose metabolism[J]. Eur J Clin Invest, 2004, 34(7): 490-497.
- [20] Wasada T, Katsumori K, Saeki A, et al. Hyperuricemia and insulin resistance[J]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med, 1996, 54(12): 3293-3296.
- [21] 梁菁菁, 蒋 威, 邹大进. 羟氯喹治疗 2 型糖尿病[J]. 东南国防医药, 2012, 14(3): 267-267.
- [22] 杨燕玲, 吕飞娟. 电话随访对提高 2 型糖尿病胰岛素治疗依从性的影响[J]. 东南国防医药, 2011, 13(1): 63-63.

(收稿日期: 2014-12-18; 修回日期: 2015-01-28)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)