

· 论 著 ·

糖耐量减低的绝经后女性的和肽素水平对冠状动脉粥样硬化的影响

张 凯¹, 胡文星², 尹辉明³, 苑小历⁴, 卢新政⁵, 赵仙先⁶

[摘要] 目的 观察糖耐量减低的绝经后女性基线血浆和肽素 (coceptin) 水平对冠状动脉粥样硬化病变发生、发展的影响。 方法 新发糖耐量减低 (空腹血糖 ≤ 6.2 mmol/L, 7.8 mmol/L \leq 早餐后 2 h 血糖 ≤ 9.4 mmol/L) 的绝经后女性 (年龄在 56~59 岁之间) 共 80 例, 依据基线时 coceptin 水平, 分成对照组 (< 5 pmol/L)、高和肽素组 (> 20 pmol/L), 每组各 40 例。分析两组间基线时和 3 个月后冠状动脉 CTA 狭窄程度积分的差异。 结果 ①基线时, 两组间的 coceptin 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而在体重、空腹全血血糖、早餐后 2 h 血糖、空腹血清三酰甘油、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、平均动脉压、血清肌酐水平、年龄等指标上两组结果相似, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。②予以调整生活方式及口服阿司匹林 (100 mg qd)、瑞舒伐他汀 (10 mg qd) 3 个月后, 在 coceptin 水平、冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分、早餐后 2 h 血糖指标上, 高和肽素组明显高于对照组, 差异有统计学差异 ($P < 0.05$), 且高和肽素组有冠心病的发病, 对照组没有。 结论 在糖耐量减低、绝经后女性的冠心病危险因素的基础上, 高血浆 coceptin 水平会进一步促进冠状动脉粥样硬化病变发生和恶化。

[关键词] 和肽素; 精氨酸血管加压素; 糖耐量减低; 绝经期; 女性; 冠状动脉粥样硬化

[中图分类号] R587.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)01-0025-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.01.007

The impact of coceptin levels on coronary atherosclerotic lesions in postmenopausal women with impaired glucose tolerance

ZHANG Kai¹, HU Wen-xing², YIN Hui-ming³, YUAN Xiao-li⁴, LU Xin-zheng⁵, ZHAO Xian-xian⁶

(1. Department of Cardiology, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200001, China; Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China; 2. Department of Dermatology, Nanjing Clinical Medical College of Second Military Medical University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 3. Department of Respiratory Disease, Third Hospital of Huaihua City, Affiliated to Huaihua Medical College, Huaihua 418000, Hunan, China; 4. Department of Cadre Health Care, Nanjing Clinical Medical College of Second Military Medical University/Nanjing General Hospital of Nanjing Military Region, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China; 5. Department of Cardiology, Sir Run Run Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu, China; 6. Department of Cardiology, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200001, China)

[Abstract] **Objective** To observe the impact of coceptin levels on coronary atherosclerotic lesions in postmenopausal women with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** 80

作者单位: 1. 200001 上海, 第二军医大学长海医院心内科 (医学博士研究生, 现在南京医科大学附属邵逸夫医院心内科工作); 2. 210002 南京, 第二军医大学金陵医院 (南京军区南京总医院) 皮肤科; 3. 418000 怀化, 怀化医学高等专科学校附属怀化市第三人民医院呼吸科; 4. 210002 南京, 第二军医大学金陵医院 (南京军区南京总医院) 干部保健科; 5. 210000 南京, 南京医科大学附属邵逸夫医院心内科; 6. 200001 上海, 第二军医大学长海医院心内科

通讯作者: 赵仙先, E-mail: 13601713431@163.com

引用格式: 张 凯, 胡文星, 尹辉明, 等. 糖耐量减低的绝经后女性的和肽素水平对冠状动脉粥样硬化的影响[J]. 东南国防医药, 2017, 19(1): 25-29.

postmenopausal women (aged 56-59 years) with the onset of IGT (fasting blood glucose, i. e. FBG ≤ 6.2 mmol/L, 7.8 mmol/L \leq 2-hour postprandial blood glucose, i. e. 2hPBG ≤ 9.4 mmol/L) were divided into control group (coceptin < 5 pmol/L) and high-coceptin group (coceptin > 20 pmol/L), according to serum coceptin levels at baseline, 40 cases in each group. The discrepancy of coronary CTA stenosis scores were analyzed between the two groups at baseline and after 3-months follow-up. **Results** ①At baseline, the difference was statistically significant in coceptin levels ($P < 0.05$), but not in weight, FBG, 2hPBG, fasting serum triglyceride (TG), total serum cholesterol (TC), serum low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), mean arterial pressure, serum creatinine

and age between the two groups ($P>0.05$). ②After 3-months therapeutic lifestyle adjustment as well as oral administration of aspirin (100 mg qd) and rosuvastatin (10 mg qd), coceptin level, coronary CTA stenosis scores, and 2hPBG of high-coceptin group were statistically significantly higher compared with control group respectively ($P<0.05$). Furthermore, some cases developed coronary heart disease (CHD) in high-coceptin group, while not in control group. **Conclusion** On the basis of the influence of the atherosclerotic risk factors of IGT and postmenopausal female, high plasma coceptin level will further promote the occurrence and deterioration of coronary atherosclerotic lesions.

[**Key words**] Copeptin; arginine vasopressin (AVP); Impaired glucose tolerance (IGT); Menopause; female; Coronary atherosclerosis

和肽素 (C-terminal portion of provasopressin, Copeptin) 作为精氨酸血管加压素 (arginine vasopressin, AVP) 的前体, 较 AVP 更易于在体外保存及测定, 临床上常用其反映体内的 AVP 的水平和活性^[1-2]。AVP/copeptin 系统除与糖尿病、急性冠状动脉综合征、慢性心衰等紧密相关外, 近年来的一系列研究还提示其与动脉粥样硬化症的发生、进展亦相关: 如非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征的患者, 其水平可显著增高, 并有望成为该综合征的生物标志物^[3-5]。在此基础上, 本研究进一步观察在糖耐量减低的绝经后女性中, 血浆 coceptin 水平的高低对冠状动脉粥样硬化病变的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集 2012 年 3 月至 2014 年 3 月 在南京军区南京总医院就诊的未经降糖药治疗的糖耐量减低 (空腹血糖 ≤ 6.2 mmol/L, 7.8 mmol/L \leq 早餐后 2 h 血糖 ≤ 9.4 mmol/L) 的绝经后女性 (年龄在 56~59 岁之间), 依据基线时 coceptin 水平, 分成对照组 (<5 pmol/L)、高和肽素组 (>20 pmol/L), 每组各 40 例。排除: 临床糖尿病 (空腹全血血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 和或早餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L), 临床高血压 [SBP >140 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 和 (或) DBP >90 mmHg], 冠心病 (冠状动脉 CTA 检查面积法): 左主干最重处狭窄 $\geq 50\%$ 或前降支、回旋支、右冠状动脉三支冠状动脉最重处狭窄 $\geq 75\%$, 或虽然狭窄程度不够此标准, 但有典型的缺血性胸痛、急性冠状动脉事件的相关临床表现)、心肌病等器质性心脏病、慢性心功能不全、慢性肾病、慢性肾功能不全 (BUN 及 Scr 超过正常上限的 2 倍者)、慢性肝病及肝功能明显异常 (转氨酶、胆红素达到正常上限 2 倍者)、慢性肺病、肺癌、重症感染、半年内重大外伤及手术、横纹肌病变、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、半月内服用过非甾体抗炎药

物或糖皮质激素、抗生素类药物者、吸烟、酗酒、控制饮水等其他已知的对 AVP/copeptin 系统有影响的情况。基线时测定: 观察性指标: 空腹血浆和肽素 (copeptin)、冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分; 非观察性指标: 体重、空腹全血血糖、早餐后 2 h 血糖、空腹血清三酰甘油、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、平均动脉压、血清肌酐水平、年龄。上述各指标中, 除冠状动脉 CTA 狭窄程度统计中位数 (四分位间距) [M (QR)] 外, 其余指标均统计其算数均值。经过调整生活方式 (包括清淡饮食、适度有氧运动、保证充足良好睡眠、减轻工作压力) 及口服阿司匹林 (拜耳制药, 100 mg qd)、瑞舒伐他汀 (鲁南制药, 10 mg qd) 3 个月后, 再次测定上述指标。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 空腹卧位 12 h 后清晨, 取乙二胺四乙酸二钠 (EDTA-2Na) 抗凝管抽肘静脉血 4 mL 后分别测定: 空腹全血血糖、空腹血清三酰甘油、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、血清肌酐水平, 进食标准化早餐后 2 h 测定早餐后 2 h 血糖。另取 EDTA 抗凝管收集 3~5 mL 肘静脉血液, 1 h 内在 4℃、3000 r/min 的条件下离心 10 min, 收集上层血清, 置于 -80℃ 冰箱冰冻保存。应用和肽素 (human) ELISA 试剂盒 (美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司) 检测血浆 coceptin 水平。

1.2.2 冠状动脉 CTA 检查 采用 Phillips 256 排螺旋 CT 扫描机, 正侧位定位覆盖心脏区域。先测定肘静脉到主动脉循环时间, 按循环时间延迟 2~4 s 进行增强扫描, 机架转速 0.27 s, 准直器宽度 64 层 \times 0.625 mm, 电压 120 kV, 管电流为 400 mA, 扫描层厚 0.67 mm, 视野 250 mm \times 250 mm, 矩阵 512 \times 512。静脉注射造影剂使用碘普罗胺注射液 370 1.2~1.5 mL/kg, 流速 4.5~5.0 mL/s。依据实时心率情况进行前瞻性门控周围扫描。使用 AW4.3 工作站, 对冠状动脉包括容积再现 (VR)、VR 冠状动脉树、最大

密度投影(MIP)、曲面重建(CPR)等技术的图像进行后处理,显示冠状动脉及其分支。冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分的计算:采用累积记分法^[6]进行评分:冠状动脉一般分为 4 支,即左主干(LM)、左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)、右冠状动脉(RCA),但少数管腔直径大于 2.5 mm 且走行较长供血范围较大的对角支(Diagonal)或中间支(Im)也计算在内。对每支血管病变均予以记分(狭窄程度以面积法计算):左主干狭窄程度 0~25%记 1 分,25%~49%记 2 分,50%~74%记 4 分,75%~89%记 6 分,>90%记 8 分;其余几支冠状动脉狭窄程度<25%记 0 分,25%~49%记 1 分,50%~74%记 2 分,75%~89%记 3 分,>90%记 4 分,除 LM 以外的这几支血管中如单支血管存在多处病变或弥漫性病变,但狭窄程度皆≤50%,即以狭窄最重处记一次分为准;如单支血管存在多处病变或弥漫性病变,多处狭窄程度≥50%,则将狭窄程度≥50%的各处分别记分。总得分为各支血管评分之和。总积分>2 分即为冠状动脉粥样硬化症阳性。左主干最重处狭窄≥50%或其余支血管最重处狭窄≥75%,或虽然狭窄程度不够此标准,但有典型的缺血性胸痛、急性冠状动脉事件的相关临床表现者诊断为冠心病。

1.2.3 其他检查 所有受试者测量体重、平均动脉压。

1.3 统计学分析 用 SPSS 13.0 软件完成。正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间正态分布、方差齐的计量资料之间采用成组 *t* 检验方

法进行差异显著性检验,同组基线时及 3 个月后的计量资料比较采用配对 *t* 检验方法进行差异显著性检验。对非正态分布的指标采用中位数(四分位间距)[*M*(*QR*)]表示,两组间的非正态分布的指标采用 Wilcoxon 秩和检验进行分析。所有统计均采用双侧检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

基线时,对照组与高和肽素组的组间 copeptin 水平差异显著且有统计学意义(*P*<0.05),而在体重、空腹全血血糖、早餐后 2 h 血糖、空腹血清三酰甘油、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇、平均动脉压、血清肌酐水平、年龄等指标上结果相似,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

经过调整生活方式(包括清淡饮食、适度有氧运动、保证充足良好睡眠、适度减轻工作压力)及口服阿司匹林(拜耳制药,100 mg qd)、瑞舒伐他汀(鲁南制药,10 mg qd)3 个月后,两组的自身前后比较:在空腹全血血糖、血清总胆固醇、血清低密度脂蛋白胆固醇指标上,差异有统计学意义(*P*<0.05)。高和肽素组的早餐后 2 h 血糖、冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分较基线时明显增高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。3 个月后的 copeptin 水平、冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分、早餐后 2 h 血糖指标上,高和肽素组明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05),且高和肽素组有 5 例新发冠心病,而对照组没有。见表 1。

表 1 两组间基线时和 3 个月后实验室检查和冠状动脉 CTA 检查比较

指标	对照组(<i>n</i> =40)		高和肽素组(<i>n</i> =40)	
	基线	3 个月后	基线	3 个月后
和肽素(pmol/L)	3.71±0.33	3.73±0.34	20.97±0.42*	21.01±0.43 [▲]
空腹血糖(mmol/L)	5.01±0.22	5.12±0.22 [△]	5.06±0.23	5.20±0.21 [△]
早餐后 2 h 血糖(mmol/L)	8.45±0.30	8.58±0.33	8.45±0.14	9.71±0.83 ^{△▲}
冠状动脉 CT 狭窄程度积分	2(2)	2(2)	3(2)	5.5(2) ^{△▲}
三酰甘油(mmol/L)	1.80±0.07	1.80±0.07	1.82±0.06	1.82±0.06
总胆固醇(mmol/L)	5.49±0.13	5.27±0.13 [△]	5.51±0.13	5.29±0.13 [△]
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.31±0.13	2.11±0.13 [△]	2.33±0.13	2.11±0.13 [△]
平均动脉压(mmHg)	88.65±1.56	88.65±1.56	88.93±1.46	88.93±1.46
血肌酐(μmol/L)	86.50±3.08	86.53±3.06	87.59±2.78	87.62±2.77
体重(kg)	55.25±1.08	55.25±1.08	55.49±1.35	55.44±1.30
年龄(岁)	57.11±0.67	57.36±0.67	57.21±0.64	57.46±0.64

基线时,与对照组比较,**P*<0.05;3 个月后,与基线时自身前后比较,[△]*P*<0.05;3 个月后,与对照组比较,[▲]*P*<0.05

3 讨 论

Copeptin 与 AVP 同源,在体内与后者等摩尔释放,临床上常用它来反应体内 AVP 的活性和水平^[1]。在重症感染、哮喘、休克等应激状况时,在有效循环血量不足及或血浆渗透压明显增高时,AVP/Copeptin 系统活性可增高,这已经得到公认。近年来,又有新的研究不断提示:AVP/Copeptin 系统对代谢综合征亦有影响,突出表现在对血糖和动脉粥样硬化的影响上。并且在与对后者的影响及其相互关系的研究上,急性冠状动脉综合征(ACS)曾是研究的热点。Reichlin 等^[7]发现 ACS 患者的 copeptin 水平较稳定型心绞痛患者显著升高,且在 ACS 的三种类型中,又以 ST 段抬高的心肌梗死(STEMI)患者的 copeptin 水平最高。还有学者发现,在急性心肌梗死(AMI)发生后,copeptin 的升高可早于肌钙蛋白 T、肌钙蛋白 I 的升高,可能在 0 ~ 4 h 内即可升高,在 5~7 d 内就可逐步下降^[8],即可能具有“超早期升高,中期下降”的特点,有望成为 AMI 新的早期标志物之一。而 LAMP 研究^[9]在对近千例的 AMI 患者进行的约 1 年的随访后也发现,因 AMI 死亡或继发心力衰竭的患者血浆 copeptin 水平明显升高,AMI 患者的血清 copeptin 水平与病死率呈正相关。

随着的研究深入,近年来又有一些研究开始聚焦于 copeptin 在冠状动脉粥样硬化的发生、发展中,在稳定型冠心病中的作用。Dieplinger 等^[10]发现,在行 PTCA 或 PCI 后的患者中 copeptin 水平可明显上升,认为 AVP 系统在冠状动脉粥样硬化性病变中可被激活。Ede 等^[11]将 62 例可疑冠心病的受试者进行踏车运动试验后,采用单光子发射计算机断层灌注闪烁扫描法(SPECT MPS)检查心肌是否缺血,将受试者分为正常、可能缺血、明确缺血三组,发现运动试验后明确缺血组的 copeptin 水平显著高于另两组,认为测定 copeptin 可能有助于鉴别出 MPS 检查的假阳性者,提高 MPS 诊断心肌缺血的准确性。王晓艳等^[12]也发现 3 支冠状动脉病变或左主干病变患者的 copeptin 水平明显高于 1 支和 2 支病变患者,copeptin 水平与冠状动脉造影 Gensini 积分呈正

相关。这些研究结果都提示了 AVP/Copeptin 系统与斑块负荷的严重程度、冠状动脉病变支数、病变预后等皆有重要的相关性。

但上述这些研究还未成系统,有些团队的深入研究还在继续;横断面调查较多,多中心大样本量的研究尚显不足;部分研究结果之间还有互相抵牾之处。本研究在糖耐量减低的绝经后女性中,前瞻性的观察基线 copeptin 的高低对冠状动脉粥样硬化病变是否存在影响,从而对二者之间的关系做进一步探讨。本研究有意的将基线时 copeptin 水平的两组的界值差异拉大,以期待较大的基线值差异常能使两组间未来的血糖、冠状动脉狭窄程度的差异亦更明显。故本研究将对照组和高和肽素组的基线 copeptin 值范围分别划定在 5 pmol/L 以内、20 pmol/L 以上^[13-14]。结果显示:对照组和高和肽素组基线时 copeptin 差异显著,两组间的冠状动脉 CT 狭窄积分及其他动脉粥样硬化相关性指标之间却无明显差异。3 个月后,在 copeptin 水平、冠状动脉 CTA 的狭窄程度积分、早餐后 2 h 血糖指标上,高和肽素组明显高于对照组,有统计学差异,且高和肽素组中新发的冠心病患者,对照组中没有。这提示我们:虽然没有吸烟、饮酒等传统的危险因素,但在糖耐量减低的绝经后妇女的危险因素的基础上,高血浆 copeptin 水平很可能会进一步加重胰岛素抵抗,促使冠状动脉粥样硬化病变发生、恶化和血糖的增高。在相对的短期内(3 个月),即可使冠状动脉粥样硬化明显进展。而对血糖的影响,可能相对较慢,短期内主要表现为使餐后血糖进一步增高,长期来说就有可能使空腹血糖也明显增高。其可能的机理^[15-16]包括:AVP/copeptin 系统,可结合并激活心肌、冠状动脉上的 V1R 受体,促进心肌细胞蛋白合成、成纤维细胞增殖,引起心肌肥厚、纤维化和心室重构,并诱发冠状动脉痉挛引起心肌缺血和刺激内中膜的增殖,促进粥样斑块的形成;可激活外周动脉 V1R 受体,促使其收缩而加重心室后负荷的同时,通过与前述相似的机制,也可造成外周动脉的粥样硬化病变的发生、进展;通过激活肾脏 V2 受体,增加其对水分的重吸收致心脏前负荷增加。但作为一个影响因素众多,调控机制复杂的网络,

AVP/copeptin 系统和动脉粥样硬化病变之间具体的相互关系,影响后者进程的具体机制,目前还不十分明晰,有待后续的基础研究进一步去揭示。

【参考文献】

- [1] Sukul D, Marc P, Christian T, *et al.* Diagnostic performance of copeptin in patients with acute nontraumatic chest pain: BWH-TIMI ED Chest Pain Study [J]. Clin Cardiol, 2014, 37(4): 227-232.
- [2] Günebakmaz O, Celik A, Inanc NT, *et al.* Copeptin level and copeptin response to percutaneous balloon mitral valvuloplasty in mitral stenosis [J]. Cardiology, 2011, 120(4): 211-216.
- [3] Enhörning S, Wang TJ, Nilsson PM, *et al.* Plasma Copeptin and the Risk of Diabetes Mellitus [J]. Circulation, 2010, 121(19): 2102-2108.
- [4] Hernandez RD, Garcia SJM, Lopez CA, *et al.* High-sensitivity troponin T and copeptin in non-ST acute coronary syndromes: implications for prognosis and role of hsTnT and copeptin in non-STEACS [J]. Sci World J, 2012(2): 578616. doi: 10.1100/2012/578616.
- [5] Mizia SK, Lasota B, Magdalena M, *et al.* Copeptin constitutes a novel biomarker of degenerative aortic stenosis [J]. Heart Vessels, 2013, 28(5): 613-619.
- [6] Solymoss BC, Bourassa MC, Lesperance J, *et al.* Incidence and characteristics of the metabolic syndrome in patient with coronary artery disease [J]. Coron Artery Dis, 2003, 14: 207-212.
- [7] Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, *et al.* Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(1): 60-68.
- [8] Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function [J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(Suppl 1): S37.
- [9] Khan SQ, Dhillon OS, Quinn PA, *et al.* C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study [J]. Circulation, 2007, 115(16): 2103-2110.
- [10] Dieplinger B, Gegenhuber A, Haltmayer M, *et al.* Evaluation of novel biomarkers for the diagnosis of acute destabilised heart failure in patients with shortness of breath [J]. Heart, 2009, 95(18): 1508-1513.
- [11] Ede H, Karacavuş S, Göçmen AY, *et al.* Serum copeptin level can be a helpful biomarker in evaluation of myocardial perfusion scintigraphy results [J]. Cardiol J, 2016, 23(1): 71-77.
- [12] 王晓艳, 杨侃, 孙明, 等. 脑钠肽及和肽素水平与冠心病患者冠脉病变程度的相关性 [J]. 中国全科医学杂志, 2010, 13(2): 145-147.
- [13] Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, *et al.* Copeptin: clinical use of a new biomarker [J]. Trends Endocrinol Metab, 2008, 19(2): 43-49.
- [14] 肖洋, 张志刚, 柴三葆, 等. 多种疾病患者血浆 copeptin 测定 [J]. 放射免疫学杂志, 2008, 21(2): 97-100.
- [15] 王晓艳, 杨侃, 孙明, 等. 脑钠肽、和肽素和高敏 C 反应蛋白与急性冠脉综合征的相关性 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 17(2): 229-231.
- [16] Voors AA, von Haehling S, Anker SD, *et al.* C-terminal provasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study [J]. Eur Heart J, 2009, 30: 1187-1194.

(收稿日期: 2016-09-30; 修回日期: 2016-11-21)

(本文编辑: 叶华珍; 英文编辑: 王建东)