

论 著

(临床研究)

炔雌醇环丙孕酮对原发免疫性血小板减少症致异常子宫出血患者的临床疗效

董丽丽, 李银凤, 刘改文, 陈玉莹, 白 月

【摘要】 目的 观察炔雌醇环丙孕酮对原发免疫性血小板减少症 (ITP) 致异常子宫出血患者的临床疗效。 **方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 5 月期间呼和浩特市第一医院治疗的 ITP 致异常子宫出血患者 70 例, 按照随机数字表法分为 2 组, 每组 35 例, 其中对照组采取对症治疗, 孕酮组在对照组基础上加用炔雌醇环丙孕酮治疗, 比较 2 组患者治疗前、治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后的血小板、血红蛋白含量变化, 凝血四项指标 [凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)] 的变化, 以及平均输血小板量、止血时间和子宫内膜厚度等。 **结果** 孕酮组在治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后的血小板含量 [(5.46±0.56, 6.89±0.69, 7.45±0.75) × 10⁹/L]、血红蛋白含量 [(53.45±3.45, 59.75±3.05, 61.58±2.69) g/L] 均高于对照组 [(3.95±0.58, 4.18±0.48, 5.01±0.58) × 10⁹/L, (48.54±3.58, 50.65±2.54, 52.41±2.75) g/L, $P<0.05$], 平均输血小板量 [(5.45±0.74, 4.25±0.45, 4.25±0.26) 单位/月] 均低于对照组 [(7.42±0.86, 6.68±0.65, 5.86±0.51) 单位/月, $P<0.05$]。治疗后孕酮组出血控制时间 [(66.81±11.31) h] 和完全止血时间 [(66.81±11.31) h] 均短于对照组 [(86.19±12.02) h, (86.19±12.02) h, $P<0.05$]。2 组患者治疗后子宫内膜厚度均较治疗前下降 ($P<0.05$), 孕酮组治疗后子宫内膜厚度 [(6.77±1.15) mm] 低于对照组 [(8.28±1.21) mm], 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。 **结论** 对于 ITP 致异常子宫出血患者可采用加炔雌醇环丙孕酮进行治疗, 在缩短出血时间, 减少输血小板量方面有效更优, 维持且相对增加血红蛋白和血小板量, 且对患者其他凝血指标无明显影响。该治疗方法值得临床推广应用。

【关键词】 炔雌醇环丙孕酮; 原发免疫性血小板减少症; 异常子宫出血; 血小板; 血红蛋白; 凝血四项; 子宫内膜厚度

【中图分类号】 R714.21 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-8199(2020)03-0234-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2020.03.003

Clinical effect of ethinylestradiol and cyproterone acetate on abnormal uterine bleeding caused by primary immune thrombocytopenia

DONG Li-li¹, LI Yin-feng¹, LIU Gai-wen¹, CHEN Yu-ying², BAI Yue¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, 2. Department of Pharmacy, Hohhot First Hospital, Hohhot 010000, Inner Mongolia, China)

【Abstract】 Objective To study the clinical effect of ethinylestradiol and cyproterone acetate on abnormal uterine bleeding caused by primary immune thrombocytopenia (ITP). **Methods** Seventy patients with abnormal uterine bleeding caused by ITP in our hospital from January 2017 to May 2018 were average divided into two groups, according to the random number table method. The control group received symptomatic treatment, and the research group was treated with ethinylestradiol and cyproterone acetate on the basis of the symptomatic treatment. The changes of platelet and hemoglobin contents, four coagulation indexes (PT, APTT, TT, FIB),

average platelet transfusion, hemostasis time and endometrial thickness were compared before treatment, 1, 3 and 6 months after treatment. **Results** After 1, 3 and 6 months of treatment, the platelet content [(5.46 ± 0.56, 6.89 ± 0.69, 7.45 ± 0.75) × 10⁹/L], hemoglobin content [(53.45 ± 3.45,

基金项目: 内蒙古自治区卫生和计划生育委员会科研计划项目 (201703148)

作者单位: 010000 呼和浩特, 呼和浩特市第一医院妇产科 (董丽丽、李银凤、刘改文、陈玉莹、白 月), 药剂科 (陈玉莹)

通信作者: 白 月, E-mail: 1062628365@qq.com

59.75±3.05, 61.58±2.69) g/L] in the study group were higher than those in the control group [(3.95±0.58, 4.18±0.48, 5.01±0.58)×10⁹/L, (48.54±3.58, 50.65±2.54, 52.41±2.75) g/L, $P<0.05$]. The mean platelet transfusion volume [(5.45±0.74, 4.25±0.45, 4.25±0.26) unit/month] in the study group was lower than that in the control group [(7.42±0.86, 6.68±0.65, 5.86±0.51) unit/month, $P<0.05$]. The bleeding control time [(19.77±8.18) h] and complete hemostasis time [(66.81±11.31) h] in the study group were shorter than those in the control group [(26.42±9.57) h, (86.19±12.02) h, $P<0.05$]. The endometrial thickness of two groups after treatment were lower than that before treatment ($P<0.05$). The endometrial thickness of the study group after treatment [(6.77±1.15) mm] was lower than that of the control group [(8.28±1.21) mm] ($P<0.01$). **Conclusion** Patients with abnormal uterine bleeding due to primary immune thrombocytopenia can be treated with ethinyl estradiol and progesterone. Treatment with ethinyl estradiol and progesterone tablets can significantly reduce bleeding time, reduce platelet transfusion, and maintain and relatively increase the amount of hemoglobin and platelets without any significant effect on other coagulation parameters of the patient. This treatment is worthy of clinical promotion and application.

[Key words] ethinylestradiol and cycloproterone acetate; primary immunity thrombocytopenia; abnormal uterine bleeding; platelet; hemoglobin; four items of coagulation; endometrial thickness

0 引言

异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding, AUB) 属于妇科常见疾病,目前在妇科门诊中占据较高,其中高发于 36~40 岁育龄女性^[1]。正常月经,是在下丘脑与垂体、卵巢轴的调节与凝血纤溶系统下,使得子宫内膜周期性及自限性出血,但异常子宫出血与正常月经之间存在不同,主要是患者出血量与周期不同,且出血时间也存在一定不同^[2]。但患者由于长时间出血,易出现贫血与感染的情况,对患者正常生活造成一定阻碍,需要及时采取有效的治疗措施^[3]。在异常出血中,凝血相关疾病所致异常子宫出血 (abnormal uterine bleeding caused by coagulation-related diseases, AUB-C) 病因较为复杂,主要是由于患者有效凝血成分较低,造成患者凝血功能发生异常,使得患者止血功能出现问题,机体多个或某个部位出血^[4]。而原发免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 导致的异常子宫出血,是由于血小板异常诱发出血,在治疗上较为困难;费梦等^[5]学者在研究中,异常子宫出血患者实施米非司酮与醋酸甲羟孕酮片治疗,结果对异常子宫出血患者具有较好的临床疗效,可明显抑制子宫内膜增厚及生殖激素的释放。为了更好地研究 ITP 所致的子宫出血,笔者通过将炔雌醇环丙孕酮纳入研究并观察疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 5 月在我院治疗的 ITP 致异常子宫出血患者 70 例,按照随机数字表法分为 2 组,每组均 35 例。纳入标准:①

均为育龄期非妊娠患者;②患者均出现异常子宫出血,血小板值减少,血细胞形态无异常;③研究前未进行系统治疗;④知晓本研究且愿意参加。排除标准:①近期有生育要求;②存在用药禁忌证者;③合并感染者;④临床资料不完善者。其中对照组:年龄为 20~37 岁,平均年龄为 (28.54±4.05) 岁;孕次 0~4 次,平均孕次为 (2.05±0.54) 次;已婚 20 例,未婚 15 例。孕酮组:年龄为 20~38 岁,平均年龄为 (28.23±4.01) 岁;孕次 0~4 次,平均孕次为 (2.02±0.53) 次;已婚 21 例,未婚 14 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。本研究通过医院伦理委员会审核 (批准号: 2016LCLS0031),所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法 70 例患者在治疗前均抽取静脉血,检查患者血常规、凝血功能、肝肾功能,并完善患者阴道彩超和腹部 B 超检查,实施骨髓穿刺确诊。对照组实施基础治疗,口服地塞米松 (上海信谊药厂有限公司生产,国药准字 H31020793),每日 40 mg,坚持服用 4 d,无效者需要在第 10 天再次重复同样的剂量。同时给予缩宫素、止血敏等静脉止血治疗,输注血小板及悬浮红细胞的标准为红细胞含量低于 70 g/L,血小板含量低于 30×10⁹/L,治疗 3 个月经周期。孕酮组在对照组的基础上加用炔雌醇环丙孕酮 (浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字 H20065479) 治疗,每间隔 8 小时服用 1 次,每次 1 粒,止血后 3 d 减量为每 12 小时 1 次,每次 1 粒,3 d 后减量为每日 1 次,每次 1 粒,停药 3~5 d,在出血的第 5 天继续服用下一周期药物。止血后维持致血红蛋白大于 90 g/L,停药后坚持每日服用炔雌醇环丙孕酮 2 mg/次,治疗周期同对照组。在治疗周期

结束后,于再 3 个月经周期后进行随访。

1.3 观察指标 观察 2 组患者治疗前、治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后的血小板、血红蛋白含量变化,凝血四项指标[包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]的变化,以及平均输血小板量、止血时间和子宫内膜厚度等。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件进行数据分析,计数资料采用百分比形式表示,组间比较行 χ^2 检验,符合正态分布计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立 t 检验,以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后血小板和血红蛋白含量比较 治疗前孕酮组血小板、血红蛋白的含量与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);孕酮组在治疗 1 个月、3 个月和 6 个月后的血小板、血红蛋白含量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 入组原发免疫性血小板减少症致异常子宫出血患者治疗前后血小板和血红蛋白含量比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=35$)	孕酮组 ($n=35$)	t 值	P 值
血小板($\times 10^9/L$)				
治疗前	4.25 \pm 0.65	4.21 \pm 0.63	0.261	0.795
治疗 1 个月	3.95 \pm 0.58	5.46 \pm 0.56	11.080	<0.001
治疗 3 个月	4.18 \pm 0.48	6.89 \pm 0.69	19.074	<0.001
治疗 6 个月	5.01 \pm 0.58	7.45 \pm 0.75	15.225	<0.001
血红蛋白(g/L)				
治疗前	45.52 \pm 4.52	45.15 \pm 4.85	0.357	0.722
治疗 1 个月	48.54 \pm 3.58	53.45 \pm 3.45	5.843	<0.001
治疗 3 个月	50.65 \pm 2.54	59.75 \pm 3.05	13.564	<0.001
治疗 6 个月	52.41 \pm 2.75	61.58 \pm 2.69	14.102	<0.001

2.2 治疗前后凝血四项指标比较 2 组患者治疗前、治疗后 1 个月、3 个月和 6 个月凝血四项指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.3 治疗后平均输血小板量比较 孕酮组在治疗 1 个月、3 个月、6 个月后的平均输血小板量均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

2.4 治疗后止血时间和子宫内膜厚度比较 治疗后孕酮组出血控制时间和完全止血时间短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前 2 组子宫内膜厚度比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后 2 组

患者子宫内膜厚度均下降,治疗前后的组内比较差异具有统计学意义($P<0.05$),孕酮组子宫内膜厚度低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 2 入组原发免疫性血小板减少症致异常子宫出血患者治疗前后凝血四项指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	对照组 ($n=35$)	孕酮组 ($n=35$)	t 值	P 值
PT(s)				
治疗前	10.54 \pm 0.55	10.45 \pm 0.53	0.697	0.488
治疗 1 个月	10.85 \pm 0.53	10.69 \pm 0.49	1.311	0.194
治疗 3 个月	10.77 \pm 0.41	10.61 \pm 0.37	1.714	0.091
治疗 6 个月	10.54 \pm 0.45	10.22 \pm 0.39	3.179	0.002
APTT(s)				
治疗前	30.65 \pm 1.24	30.46 \pm 1.22	0.646	0.520
治疗 1 个月	30.34 \pm 1.25	30.01 \pm 1.21	1.122	0.266
治疗 3 个月	30.11 \pm 1.07	29.84 \pm 1.15	1.017	0.313
治疗 6 个月	29.45 \pm 1.10	29.46 \pm 1.06	0.039	0.969
TT(s)				
治疗前	17.85 \pm 0.39	17.72 \pm 0.41	1.359	0.179
治疗 1 个月	17.56 \pm 0.45	17.44 \pm 0.34	1.259	0.921
治疗 3 个月	17.41 \pm 0.36	17.48 \pm 0.31	0.872	0.386
治疗 6 个月	17.42 \pm 0.42	17.53 \pm 0.46	1.045	0.300
FIB(g/L)				
治疗前	3.05 \pm 0.18	3.01 \pm 0.19	0.904	0.369
治疗 1 个月	3.08 \pm 0.21	3.05 \pm 0.23	0.570	0.571
治疗 3 个月	3.05 \pm 0.19	3.04 \pm 0.22	0.204	0.839
治疗 6 个月	2.96 \pm 0.15	3.01 \pm 0.16	1.349	0.182

表 3 入组原发免疫性血小板减少症致异常子宫出血患者治疗后平均输血小板量比较($\bar{x}\pm s$,单位/月)

组别	n	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 6 个月
对照组	35	7.42 \pm 0.86	6.68 \pm 0.65	5.86 \pm 0.51
孕酮组	35	5.45 \pm 0.74	4.25 \pm 0.45	4.25 \pm 0.26
t 值		10.273	18.184	16.639
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 入组原发免疫性血小板减少症致异常子宫出血患者治疗后止血时间和子宫内膜厚度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	出血控制 时间(h)	完全止血 时间(h)	子宫内膜厚度(mm)	
				治疗前	治疗后
对照组	35	26.42 \pm 9.57	86.19 \pm 12.02	11.53 \pm 2.24	8.28 \pm 1.21*
孕酮组	35	19.77 \pm 8.18	66.81 \pm 11.31	11.34 \pm 2.05	6.77 \pm 1.15*
t 值		3.025	6.947	0.370	5.351
P 值		0.004	<0.001	0.712	<0.001

与本组治疗前比较,* $P<0.05$

2.5 不良反应 2 组患者中无一例失访。孕酮组有 1 例发生头痛, 2 例出现乳房胀痛, 1 例出现下腹胀痛, 共 4 例患者出现不良反应 (11.43%); 对照组 1 例出现恶心, 3 例出现头晕, 2 例出现下浮胀痛, 共 6 例患者出现不良反应 (17.14%)。2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.467$, $P = 0.495$)。所有不良反应经过对症治疗后均消失。

3 讨 论

异常子宫出血与正常出血相比, 主要表现在异常出血时间、周期与量, 长期的出血会使得患者贫血, 严重影响其身心健康^[6]。与凝血相关的基本种类较多, 其中 ITP 作为比较常见的一种, ITP 致异常子宫出血属于 AUB-C, AUB-C 在下丘脑-垂体-卵巢轴的周期性调节下, 由于异常凝血功能影响子宫内膜凝血过程而诱发的出血^[7]。目前 ITP 的发病机制尚未有明确的研究结论, 但目前公认的理论将血小板自身抗体异常致凝血异常认定为首要原因^[8], ITP 患者多因出血症状就诊, 而女性 ITP 患者就诊的主要原因是子宫出血量增多及出血时间延长^[9]。因此对于 ITP 致异常子宫出血患者主张采取止血支持治疗, 目前主要使用地塞米松片治疗, 仅能控制原发疾病, 及时止血效果差, 但使用雌孕激素药物, 可改变子宫内膜状态, 并达到有效止血目的。Jiang 等^[10]对 ITP 的关键基因和重要通路研究发现, 雌激素信号传导途径与调节免疫功能有关, 这可能是雌激素药物对 ITP 起作用的因素之一。其目前雌孕激素在临床主要适用于绝经期、青春期出血, 止血效果较为良好。

本文通过将炔雌醇环丙孕酮进行观察研究, 结果显示: 孕酮组在治疗 1 个月、3 个月、6 个月后的平均输血小板量均低于对照组 ($P < 0.05$)。说明孕酮组经治疗后, 能够减少输血小板量, 而加服炔雌醇环丙孕酮片可减少平均输血小板量, 减少血小板丢失, 维持血小板量。治疗前 2 组患者血小板、血红蛋白、凝血四项指标比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。随着治疗逐渐增加, 2 组患者血小板均处于增长的趋势, 能够看出 2 组均减少了血液的丢失, 但孕酮组在治疗 1 个月、3 个月、6 个月后血小板和血红蛋白含量均高于对照组 ($P < 0.05$)。说明孕酮组患者血小板、血红蛋白上升明显高于对照组, 在雌激素药物下能够有效修复患者子宫内膜, 使得在

孕激素作用下, 修复患者闭合损伤位置小血管, 能够有较好的止血效果^[11]。2 组患者血红蛋白也出现明显升高, 但孕酮组同期高于对照组, 在减少血液流失的情况下, 维持了血红蛋白含量, 加用炔雌醇环丙孕酮片有效减少血液丢失, 并维持相对增加血红蛋白含量。炔雌醇环丙孕酮片属于雌孕激素复方制剂, 在孕激素作用下, 使得子宫内膜萎缩, 并具有良好的止血作用, 达到治疗的作用, 而小剂量的刺激可有效修复内膜, 并在雌孕激素作用下有效止血^[12]。并能够促进排卵, 降低患者雌孕激素水平, 减少患者复发。在使用后能够减少输血小板量, 减少了患者血小板丢失, 维持血小板量, 该结果与学者韩金秀^[13]的研究结果一致。治疗后孕酮组出血控制时间和完全止血时间短于对照组 ($P < 0.05$), 治疗前 2 组患者子宫内膜厚度比较差异无统计学意义, 治疗后 2 组患者子宫内膜厚度均呈现下降趋势, 但孕酮组与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果说明炔雌醇环丙孕酮难以改变患者自身凝血状态, 不会增加血栓风险, 但仅会改变子宫内膜的状态, 使得患者达到有效的止血目的^[14]。在雌孕激素止血作用下, 凝血纤溶系统也参与了止血过程, 能够有效为受损处血管的收缩止血结合形成血小板栓子, 有效进行止血目的^[15]。在血小板逐渐活化后, 可通过血液中的纤维蛋白原逐渐转化为纤维蛋白, 有效再次止血, 最终局部纤维组织长入血凝块, 达到凝血目的^[16]。2 组患者治疗期间均未出现严重的不良反应, 证明炔雌醇环丙孕酮治疗 ITP 致异常子宫出血的安全性好。

综上所述, 对于 ITP 致异常子宫出血患者可实施炔雌醇环丙孕酮治疗, 可有效改善患者止血情况, 维持且增加血小板、血红蛋白含量, 值得临床推广应用。

【参考文献】

- [1] 马娟萍, 杨红娟. 炔雌醇环丙孕酮片与去氧孕烯炔雌醇片治疗青春期功能失调性子宫出血的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(13): 103-105.
- [2] 李 磊. 炔雌醇环丙孕酮片联合戊酸雌二醇片治疗功能性子宫出血的疗效观察[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(4): 108-109.
- [3] 高红玲, 蔡炜琼. 炔雌醇环丙孕酮片治疗无排卵性功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(4): 468-470.
- [4] Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International

- Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: " Think Nutrition First " [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2015, 131(8): 213-253.
- [5] 费 梦, 范 文. 米非司酮与醋酸甲羟孕酮片对异常子宫出血患者子宫内膜厚度及生殖激素的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2019, 16(2): 154-157.
- [6] 张 郡, 宿 宓, 许良智, 等. 炔雌醇环丙孕酮片与去氧孕烯炔雌醇片的长期应用对多囊卵巢综合征的疗效及代谢安全性[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(8): 917-922.
- [7] 张 慧, 王瑞玲, 李群英, 等. 二甲双胍与炔雌醇环丙孕酮治疗多囊卵巢综合征的疗效及对性激素、血糖水平的影响[J]. *疑难病杂志*, 2016, 15(6): 621-624.
- [8] 张 静, 刘文枝, 雷龙涛, 等. 炔雌醇环丙孕酮联合吡格列酮治疗 PCOS 伴 2 型糖尿病不孕患者的临床效果[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(5): 362-366.
- [9] Kim MK, Seong SJ, Song T, *et al.* Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(3): 470-473.
- [10] Jiang Y, Liu N, Zhu S, *et al.* Elucidation of the mechanisms and molecular targets of Yiqi Shexue formula for treatment of primary immune thrombocytopenia based on network pharmacology [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10(10): 1136.
- [11] 李春红. 戊酸雌二醇、炔雌醇环丙孕酮联合克罗米芬胶囊治疗多囊卵巢综合征 80 例观察[J]. *中国药师*, 2016, 19(8): 1532-1534.
- [12] 蔡丽艳. 去氧孕烯炔雌醇片与左炔诺孕酮节育系统在排卵障碍性异常子宫出血治疗中的应用[J]. *中国计划生育学杂志*, 2019, 27(1): 57-60.
- [13] 韩金秀. 左炔诺孕酮宫内节育系统和安宫黄体酮在围绝经期异常子宫出血治疗中的疗效观察[J]. *中国当代医药*, 2016, 23(14): 60-62.
- [14] 刘少津, 万 雷, 乔荣勤, 等. 雌激素相关受体 α 对沉默重组腺病毒载体转染 MG63 细胞和骨相关蛋白的影响[J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(9): 904-909.
- [15] Sakamoto K, Nakasone H, Tsurumi S, *et al.* Prednisone versus high-dose dexamethasone for untreated primary immune thrombocytopenia. A retrospective study of the Japan Hematology & Oncology Clinical Study Group [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2014, 37(3): 279.
- [16] Nakayama Y, Nakajima Y, Tanaka KA, *et al.* Thromboelastometry-guided intraoperative haemostatic management reduces bleeding and red cell transfusion after paediatric cardiac surgery [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(1): 91-102.

(收稿日期: 2019-09-06; 修回日期: 2019-12-23)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 朱一超)