

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.002

· 论 著 ·

参麦注射液对儿童恶性实体瘤化疗保护作用的临床研究

孙建, 王珊 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[摘要] 目的: 研究参麦注射液在儿童恶性实体瘤化疗中保护骨髓、降低化疗毒副作用、改善近期疗效、提高生活质量的作用。方法: 224 例小儿恶性实体肿瘤患儿随机分为对照组及 3 个剂量梯度试验组共 4 组, 对照组只进行标准化疗, 3 个试验组除标准化疗外, 加用不同剂量(0.50 mL/kg、0.75 mL/kg 及 1.00 mL/kg)的参麦注射液, 每天 1 次, 5 d 为 1 个疗程, 连用 4 个疗程后观察试验组及对照组血常规、肝肾功能及化疗毒副作用、近期疗效、生活质量的差异。结果: 3 个试验组与对照组之间血常规及肝、肾、心功能和化疗毒副作用比较差异无统计学意义(P 均 >0.05); 试验组 1、2 与对照组近期疗效比较差异有统计学意义(P 均 <0.05), 试验组 3 与对照组近期疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$); 试验组 1、2、3 与对照组生活质量比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。结论: 参麦注射液对恶性实体瘤化疗患儿骨髓、重要器官功能及化疗毒副作用无显著改善, 但能促进患儿化疗期间身体恢复, 改善生活质量, 更能耐受并完成化疗, 改善恶性实体肿瘤患儿预后。

[关键词] 参麦注射液; 儿童; 恶性实体瘤; 化疗

[中图分类号] R730.53

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)12-0006-04

Protective Effects of Shenmai Injection in Chemotherapy of Malignant Solid Tumor in Children

Sun Jian, Wang Shan (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Shenmai injection in protecting bone marrow, reducing side effects of chemotherapy, promoting short-term efficacy and improving quality of life in chemotherapy in children with malignant solid tumor. **Methods:** Totally 224 children with malignant solid tumor were randomly divided into control group and three dose gradient experimental groups. The control group only received standard chemotherapy. In addition to the standard chemotherapy, the three experimental groups were treated with Shenmai injection of different doses (0.50 mL/kg, 0.75 mL/kg and 1.00 mL/kg) for once a day, with a course of treatment for 5 days. After 4 courses of treatment, the differences of blood routine, liver and kidney function and side effects of chemotherapy, short-term efficacy and quality of life were observed in the experimental group and the control group. **Results:** There was no significant difference between three experimental groups and the control group in blood routine, liver and kidney function and side effects of chemotherapy ($P>0.05$). There was statistically significant difference in short-term efficacy between the experimental group 1, 2 and the control group ($P<0.05$), there was no statistically significant difference in short-term efficacy between the experimental group 3 and the control group ($P>0.05$). There was statistically significant difference in the quality of life between the experimental group 1, 2, and 3 and the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Shenmai injection has no significant improvement on the function of bone marrow, vital organs function and side effects of chemotherapy in children treated with chemotherapy, otherwise it can help with the recovery of body during chemotherapy, improve the quality of life, enable to tolerant and complete the chemotherapy, and improve the prognosis of children with malignant solid tumors.

[Keywords] Shenmai injection; children; malignant solid tumor; chemotherapy

随着医疗技术的进步和健康水平的提高, 儿童疾病谱已发生重大变化, 恶性肿瘤日渐成为威胁儿童生命的主要疾病, 但患儿就诊时多为中晚期, 失去首诊手术完整切除机会, 因此化疗是小儿恶性实体瘤综合治疗的重要手段, 但化疗毒副作用大, 并且易出现耐药及骨髓抑制等, 严重影响化疗效果甚至导致疗程的中断, 中晚期恶性实体肿瘤患儿预后较差, 寻找辅助化疗顺利进行的药物是目前的研究方向之一。临床研究^[1-5]显示, 参麦注射液在治疗成人恶性肿瘤如肺癌、胃癌、乳腺癌、结直肠癌、中晚期宫颈癌、恶性淋巴瘤等癌症时具有保护化疗患者骨髓造血功能, 对抗化疗所致心脏毒性及骨髓抑制, 调节机体免疫功能, 增加放、化疗敏感性的作用, 减少恶性肿瘤化疗的毒副作用。而参麦注射液在儿童恶

性实体瘤治疗是否有辅助作用, 目前国内外未见文献报道, 仅有在儿童病毒性心肌炎及呼吸衰竭导致的膈肌疲劳成功治疗的报道^[6-7], 故本研究在标准化疗基础上, 加用参麦注射液, 观察其在恶性实体肿瘤患儿化疗中保护骨髓、降低化疗毒副作用、改善近期疗效、提高生活质量的作用。

1 材料和方法

1.1 一般资料

收集重庆医科大学附属儿童医院肿瘤外科于 2016 年 1 月至 12 月期间住院治疗的 224 例恶性实体肿瘤患儿, 肿瘤类型包括: 神经母细胞瘤(NB)、淋巴瘤[包括霍奇金淋巴瘤(HL)、非霍奇金淋巴瘤(NHL)]、肝母细胞瘤

基金项目: 重庆市卫计委 2014 年度中医药科技项目, 编号 ZY201402094。

作者简介: 孙建 (1991.06-), 男, 硕士, 医师, 主要从事儿童实体肿瘤疾病研究, E-mail: 1026246163@qq.com。

通讯作者: 王珊 (1963.03-), 女, 博士, 教授, 主要从事儿童实体肿瘤疾病研究, E-mail: wangshan778@163.com。

(HB)、软组织及骨肉瘤[包括横纹肌肉瘤(RMS)、滑膜肉瘤、原始神经外胚叶瘤(PNET)、骨肉瘤]、生殖细胞肿瘤[包括未成熟或恶性畸胎瘤(TCG)、卵黄囊瘤(YST)]。纳入标准:年龄<18岁的经组织病理学或者细胞学确诊的恶性实体瘤化疗患儿;肿瘤分期为Ⅲ或Ⅳ期;无化疗禁忌证及中药过敏史;无患其他疾病正在服用可能会影响本中药效果的药物;获取临床试验知情同意。根据随机数字表法将224例患儿分为4组,每组56例,治疗过程中,因家庭、转院、重度骨髓抑制化疗不耐受等各种因素失访或中途退出共9人,试验组1共53例,试验组2共54例,试验组3共52例,对照组共56例。4组患儿性别、年龄、体质量、化疗前各种血液指标等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。4组患儿肿瘤类型分布情况见表1,各组之间肿瘤类型比较差异无统计学意义($\chi^2=11.00, P>0.05$)。

表1 各组中肿瘤类型分布情况

组别	NB	淋巴瘤	HB	软组织及骨肉瘤	生殖细胞肿瘤
对照组	12	13	12	14	5
试验组1	14	14	10	10	5
试验组2	18	13	11	10	2
试验组3	16	6	14	8	8

1.2 治疗方法

化疗期间常规予以止吐、护胃、保肝、保心等辅助治疗,化疗期间均不使用生白细胞药物,若患儿化疗后骨髓抑制严重,需使用生白细胞药物,则在化疗结束采取相关血液样本24 h后方可使用。试验组及对照组均采用以上辅助治疗方法。

对照组患儿根据小儿恶性实体肿瘤专家共识及肿瘤类型、分期、危重程度等,采用相应的标准化疗方案以及辅助治疗。试验组患儿通过详细查阅参麦注射液在儿童的应用文献报道^[8-10],设立3个剂量梯度——试验组1、试验组2、试验组3,在标准化疗方案+辅助治疗的基础上,分别加用参麦注射液(正大青春宝药业有限公司,国药准字Z33020020)0.50 mL/kg、0.75 mL/kg及1.00 mL/kg(最大剂量不超过30 mL/d)于10%葡萄糖溶液中,静脉滴注,于化疗后第1天开始使用,每天1次,5 d为1个疗程,连续使用4个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 骨髓保护 根据世界卫生组织(WHO)抗癌药物毒性反应分度标准^[11]将化疗后骨髓抑制程度分为0(正常)、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度,于4个化疗周期结束次日早晨检测4组患儿血常规中的白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板的变化,评估骨髓抑制程度,从而反映参麦注射液是否对骨髓有保护作用。

1.3.2 毒副作用 根据WHO抗癌药物毒性反应分度标准^[11],于4个化疗周期结束次日早晨检测试验组及对照组肝功能、肾功能、心肌标志物及心电图变化评价参麦注射液在降低肝、肾、心等脏器化疗毒性方面的功效。将化疗后肝肾功能异常分为0(正常)、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度;

将心功能分为正常和异常。根据1989年第5届欧洲临床学术会议上制定的化疗所致恶心、呕吐评分标准^[12]评估参麦注射液是否能减少化疗相关毒副作用,具体标准如下:无恶心计0分;休息时无恶心,翻身时稍有恶心感计1分;休息时有间断恶心感计2分;休息时有持续恶心感,运动时加重计3分。无呕吐计0分;1~2次/24 h为轻度呕吐,计1分;3~5次/24 h为中度呕吐,计2分;>5次/24 h为重度呕吐,计3分。根据恶心、呕吐评分,分为无副作用发生、轻度副作用、中度副作用及重度副作用。若同时存在恶心呕吐,则以计分高者为分度标准:0分为无副作用,1分为轻度,2分为中度,3分为高度。

1.3.3 近期疗效 根据WHO实体肿瘤近期疗效分级标准^[11]对疾病的缓解情况进行分析,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NC)或稳定(SD)、进展(PD),缓解=CR+PR,未缓解=SD+PD。CR:肿瘤可见病灶经治疗后完全消失,持续时间 ≥ 4 周;PR:可见病灶经治疗后缩小 $>50\%$,持续缓解 ≥ 4 周,同时无新病灶发现;SD:可见病灶经治疗后肿块缩小 $\leq 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;PD:一个或多个病灶经治疗后肿块增大 $>25\%$ 或出现新发病灶。分别于4个疗程化疗前后应用B超、CT、MRI、骨扫描或PET-CT等影像学指标评估试验组及对照组患儿肿瘤大小而反映近期疗效。

1.3.4 生活质量 生活质量是评价恶性实体肿瘤患儿远期治疗效果的重要指标^[13-14],根据美国加州圣地亚哥儿童医学和健康中心研制的PedsQL4.0(pediatric quality of life inventory)量表^[15]以及欧洲癌症研究合作组普适量表(EORTC QOC-C30)^[16]评价恶性肿瘤患儿生活质量,包含身体功能、情感功能、社会功能及学校表现4个维度共23个条目,每个条目都是根据某件事情的发生频率来评分,回答选项分为5个等级:从来没有出现过这样的情况计100分;基本上没有出现过这样的情况计75分;有时出现这样的情况计50分;经常出现这样的情况计25分;一直是这样的情况计0分。总分值越高,代表患儿的生活质量越好。比较得出4组患儿生活质量改善与否。

1.4 统计学方法

应用SPSS20.0软件包处理数据,计数资料两两比较采用四格表 χ^2 检验,多个样本间比较采用行 $\times$ 列表 χ^2 检验,等级资料两两间比较采用Wilcoxon秩和检验,多个样本间比较采用Kruskal-Wallis法秩和检验,以双侧 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 骨髓保护

3个试验组与对照组之间白细胞、中性粒细胞、血红蛋白、血小板比较差异均无统计学意义(χ^2 分别为2.681、1.301、2.192、5.522, P 均 >0.05),见表2。由此可见,参麦注射液对恶性实体瘤化疗患儿骨髓保护作用效果不确切。

表 2 参麦注射液对骨髓保护作用的比较 例

项目	组别	骨髓抑制分度				
		0	I	II	III	IV
白细胞	对照组	43	8	4	1	0
	试验组 1	34	9	7	1	2
	试验组 2	37	7	5	3	2
	试验组 3	35	10	5	2	0
中性粒细胞	对照组	45	8	1	1	1
	试验组 1	45	3	3	1	1
	试验组 2	41	8	2	1	2
	试验组 3	40	10	1	1	0
血红蛋白	对照组	27	25	4	0	0
	试验组 1	25	22	6	0	0
	试验组 2	23	23	7	1	0
	试验组 3	20	24	5	3	0
血小板	对照组	56	0	0	0	0
	试验组 1	51	1	1	0	0
	试验组 2	51	1	2	0	0
	试验组 3	52	0	0	0	0

2.2 毒副作用

3 个试验组与对照组之间肝功能、肾功能比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 1.448、5.171, P 均 >0.05)。见表 3。3 个试验组与对照组之间心肌标志物、心电图比较差异无统计学意义(χ^2 分别为 1.655、3.63, P 均 >0.05)。见表 4。3 个试验组与对照组之间恶心、呕吐评分比较差异无统计学意义($\chi^2=3.522$, $P>0.05$)。见表 5。因此,参麦注射液对恶性实体瘤化疗患儿重要脏器功能的保护作用不明显,同时降低患儿化疗毒副作用的功效亦不明显。

表 3 参麦注射液对减轻化疗肝、肾毒副作用的比较 例

项目	组别	骨髓抑制分度				
		0	I	II	III	IV
肝功能	对照组	37	9	6	4	0
	试验组 1	39	6	7	1	0
	试验组 2	37	11	4	1	1
	试验组 3	34	7	4	6	1
肾功能	对照组	56	0	0	0	0
	试验组 1	48	2	2	1	0
	试验组 2	50	3	0	1	0
	试验组 3	49	2	1	0	0

表 4 参麦注射液对减轻化疗心脏毒副作用的比较 例

项目	组别	例数	正常	异常
心肌标志物	对照组	56	52	4
	试验组 1	53	47	6
	试验组 2	54	51	3
	试验组 3	52	49	3
心电图	对照组	56	52	4
	试验组 1	53	52	1
	试验组 2	54	53	1
	试验组 3	52	51	1

表 5 4 组患儿化疗副作用的比较 例

组别	例数	无副作用	轻度副作用	中度副作用	重度副作用
对照组	56	25	16	13	2
试验组 1	53	29	20	3	1
试验组 2	54	23	24	5	2
试验组 3	52	27	18	2	5

2.3 近期疗效

3 个试验组及对照组之间近期疗效比较差异有统计学意义($\chi^2=11.028$, $P<0.05$);试验组 1、试验组 2 与对照组疗效比较差异有统计学意义(χ^2 分别为 6.437、8.150, P 均 <0.05),试验组 3 与对照组近期疗效比较差异无统计学意义($\chi^2=2.193$, $P>0.05$)。见表 6。因此,适当剂量的参麦注射液可改善恶性实体瘤化疗患儿的近期疗效,提高临床症状缓解率。

表 6 4 组患儿治疗近期疗效的比较 例(%)

组别	例数	缓解	未缓解
对照组	56	37(66.1)	19(33.9)
试验组 1	53	46(86.8)	7(13.2)
试验组 2	54	48(88.9)	6(11.1)
试验组 3	52	41(78.8)	11(21.2)

2.4 生活质量

3 个试验组及对照组之间生活质量比较差异有统计学意义($\chi^2=16.736$, $P<0.05$);试验组 1、试验组 2、试验组 3 与对照组生活质量比较差异均有统计学意义(Z 分别为 -3.513、-2.963、-3.279, P 均 <0.05)。见表 7。参麦注射液可改善恶性实体瘤化疗患儿生活质量,使之更能耐受并顺利完成化疗。

表 7 4 组患儿生活质量比较 例

组别	改善	稳定	减退
对照组	13	11	32
试验组 1	28	11	14
试验组 2	26	11	17
试验组 3	22	18	12

2.5 不良反应

与对照组比较,试验组无明显肝肾功能损害、过敏反应等不良反应出现,试验组中仅极个别患儿出现鼻衄,考虑与参麦注射液扶正作用有关,停药后症状消失未再出现。

3 讨论

参麦注射液组方源于经典明方《千金要方》中的生脉散,主要由人参和麦冬组成。人参可补元气,固脱生津安神,麦冬养阴生津、清心除烦,两药合用具有益气固脱、养阴生津的作用^[17]。参麦注射液广泛应用于成人各种恶性肿瘤疾病,并取得较好疗效。但本研究发现,试验组与对照组在血常规、肝肾功能、化疗毒副作用等方面比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),参麦注射液对恶性实体肿瘤化疗患儿骨髓及脏器功能的保护、降低患儿化疗毒副作用的作用不确切,分析其原因可能为:(1)在儿童恶性肿瘤化疗中,小儿化疗耐受性差,化疗毒性反应重,且脏器功能储备较成人差,其益气固脱、养阴生津作用尚不足以改善化疗所致器官功能损害,对骨髓及重要脏器功能的保护作用不确切。(2)通过查阅文献发现,参麦注射液治疗儿童病毒性心肌炎、病毒性脑炎等内科疾病时最大剂量达到 5 mL/(kg·d),相对于低剂量组能显著提高治疗效果,且肝肾功能不受影响,较为

安全^[18-19]。由于本研究首次将参麦注射液应用于恶性实体肿瘤化疗患儿的辅助治疗,考虑到用药安全等原因,选择的参麦注射液剂量相对较低,剂量梯度设置在低剂量区间,最大剂量仅 1 mL/(kg·d),与文献报道差距较大,可能尚未达到参麦注射液的最适治疗浓度,可增加参麦注射液剂量进一步研究。(3)本研究中,样本量相对较小,且有失访病例,对研究及统计分析结果均有一定的影响。

另一方面,本研究发现试验组与对照组近期疗效及生活质量差异有统计学意义,提示参麦注射液能改善恶性实体肿瘤患儿近期疗效,提高生活质量。有文献报道参麦注射液能改善消化吸收功能,增进食欲,促进身体机能恢复^[20],提高恶性肿瘤患者机体免疫力,改善生活质量^[21];亦有文献报道参麦注射液对 S₁₈₀ 肉瘤小鼠生存期有明显的延长作用,化疗联合参麦注射液治疗小鼠肉瘤具有显著的增效作用,并能抵抗化疗药物对肉瘤小鼠的免疫抑制作用^[22]。因此,参麦注射液益气固脱、养阴生津作用可促进患儿化疗间期体能恢复,包括食欲提高、活动量增加,精神、社交能力的好转,从而使实体肿瘤患儿更能耐受化疗,并顺利完成全部疗程,提高缓解率,在获得确切效果的同时,生活质量亦相应提高。本研究试验组 3 与对照组近期疗效比较差异无统计学意义,提示高剂量参麦注射液并不能提高化疗患儿近期疗效。

目前对于参麦注射液的研究已经进入细胞分子水平,参麦注射液配伍化疗可显著提升恶性肿瘤患者体内特异性抗肿瘤细胞因子水平,从而提高患者抗肿瘤免疫功能^[23],且能抑制肿瘤血管的生成,使肿瘤浸润和转移的速度减慢,进而抑制肿瘤的生长,提高肿瘤患儿预后。临床研究^[24]显示,参麦注射液除在佐治恶性肿瘤疾病方面取得良好疗效外,在强心降压、抗心律失常、预防心肌纤维化、抑制炎症反应、减少心肌耗氧量、保护膈肌、去除氧自由基等方面亦取得较好成果。本研究的不足之处为未在分子水平上研究参麦注射液对恶性实体瘤化疗患儿肿瘤免疫、化疗增敏等方面的影响,此亦为下一步的研究方向。

参麦注射液广泛应用于成人恶性肿瘤辅助治疗,儿童仅局限于儿童病毒性心肌炎及呼吸衰竭导致的膈肌疲劳,本研究开创性的将参麦注射液应用于小儿实体肿瘤辅助治疗中,开辟了小儿恶性实体瘤治疗的新方法,为中西医结合治疗儿童恶性实体瘤提供安全有效的新途径,证实了参麦注射液辅助治疗恶性实体瘤化疗患儿,能促进患儿化疗间期身体恢复,提高生活质量,使患儿更能耐受并顺利完成化疗,改善预后,值得临床推广。参麦注射液用于恶性实体瘤化疗患儿的最适剂量有待进一步研究。

参考文献:

[1] 刘晓燕,邹青峰,陈文晟,等.参麦注射液预防恶性肿瘤化疗所致心脏毒性及骨髓反应的临床观察[J].广西医学,2012,34(11):1578-1579.

[2] 文彩虹,冯晓庆,罗荣城.参麦注射液联合 TP 方案同步放疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J].中国药房,2012,23(8):702-704.

[3] 李谧,李明军.参麦注射液减轻化疗毒性反应 85 例疗效观察[J].中国医药指南,2012,10(14):281-282.

[4] 范志伟,张宝南.应用参麦注射液防治化疗所致骨髓抑制的临床观察[J].内蒙古中医药,2011,30(15):49.

[5] 范圣涛.参麦注射液配合化疗治疗恶性肿瘤 40 例[J].陕西中医,2010,31(9):1209-1210.

[6] 雷震.参麦注射液治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察[J].中国基层医药,2010,17(10):1339-1340.

[7] 严纯雪,杨志刚,张正霞.参麦注射液对呼吸衰竭患儿膈肌疲劳的影响[J].中国中西医结合杂志,2002,22(6):426-428.

[8] 张喜莲,马融,谢雁鸣,等.参麦注射液在特殊人群(儿童)中应用的文献分析[J].中国中药杂志,2013,38(18):3195-3199.

[9] 胡伟,胡静,吴琼芳,等.参麦注射液佐治小儿病毒性心肌炎临床观察[J].儿科药科学杂志,2007,13(3):53-54.

[10] 陈为兵.参麦注射液治疗小儿病毒性脑炎合并心肌损害的临床研究[J].实用诊断与治疗杂志,2007,21(11):857-858.

[11] 孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].第 5 版.北京:人民卫生出版社,2007:142.

[12] 黄回,胡雁.化疗相关性恶心呕吐评估工具的研究进展[J].护理与康复,2012,11(10):924-927.

[13] 刘伟,罗庆,金先庆,等.TNF- α 增强多药耐药基因 1 对骨髓保护的研究[J].中国肿瘤临床,2010,37(3):138-141.

[14] 高解春.21 世纪小儿肿瘤研究展望和防治理念[J].中国肿瘤,2001,10(10):561-562.

[15] VARNI J W, SEID M, KNIGHT T S, et al. The pedsQL 4.0 generic core scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making [J]. J Behav Med, 2002, 25(2): 175-193.

[16] BALDUYCK B, HENDRIKS J, LAUWERS P, et al. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients [J]. Lung Cancer, 2007, 56(3): 302.

[17] 尹丽慧,沃兴德.参麦注射液的药理和临床研究进展[J].浙江中医学院报,2001,25(6):65-68.

[18] 马秀梅,王凤涛,张卫红,等.单用大剂量参麦注射液治疗小儿病毒性心肌炎的疗效及对肝肾功能的影响[J].潍坊医学院学报,2008,30(5):404-408.

[19] 陈为兵.参麦注射液治疗小儿病毒性脑炎合并心肌损害的临床研究[J].实用诊断与治疗杂志,2007,21(11):857-858.

[20] 魏连波,吕瑞和,袁刚,等.肾衰养真方改善慢性肾功能衰竭腹膜透析营养不良状态的研究[J].中医杂志,2002,43(11):861.

[21] 陈锐敏,李万里,丁志山,等.参麦总皂甙抗肿瘤作用的实验研究[J].浙江中医药大学学报,2006,30(3):231-232.

[22] 谢炳奎,胡一迪,王健中,等.参麦注射液在乳腺癌保乳手术后化疗中的作用[J].河北医科大学学报,2011,32(5):576-577.

[23] 谢保红.参麦注射液配伍治疗对老年晚期恶性肿瘤患者免疫能力和生活质量的影响[J].湖北中医杂志,2015,37(10):38-39.

[24] 曹旭东,丁志山,陈建真.参麦注射液药理作用研究及临床应用进展[C].2009 浙江省中药学术年会论文集,2009:161-164.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2017-12-06 修回日期:2018-03-25)