

人工肝系统治疗肝衰竭的现状与研究进展

王志春¹, 孙秀¹, 张亚琴¹, 王勤英²

1. 山西医科大学第一临床医学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001

摘要: 肝衰竭是临床上常见的危重病之一, 临床死亡率高达 60% ~ 80%。目前临床上治疗肝衰竭的主要手段有内科综合治疗、人工肝支持系统、肝移植。近年来, 人工肝支持系统在治疗肝功能衰竭等疾病中发挥着越来越大的作用, 但仍存在不足。本文主要就人工肝系统在肝功能衰竭治疗中的应用情况进行综述, 以期为临床工作及研究提供参考依据。

关键词: 肝衰竭; 人工肝; 非生物型人工肝; 生物型人工肝

中图分类号: R 575.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)09-1292-04

肝衰竭是由多种因素引起的肝脏合成、解毒、排泄、生物转化等功能发生严重障碍或失代偿, 出现以凝血功能低下、黄疸、肝性脑病等为主要表现的一种临床症候群, 病死率高达 60% ~ 80%^[1]。目前临床上治疗肝衰竭的手段有: 内科综合治疗、人工肝支持系统及肝移植。最有效的治疗手段是肝移植。然而由于肝移植受肝源、伦理、高昂手术费用等因素的影响限制了它在临床上的广泛应用。内科综合治疗作用较弱, 效果不明显, 因此人工肝成为当今肝衰竭患者主要的治疗手段, 同时其也可以为等待肝移植的患者获得合适的肝源赢取时间。

人工肝支持系统 (ALSS) 简称人工肝, 是体外利用生物、理化装置, 清除肝衰竭时产生或蓄积的各种代谢产物, 补充需肝脏合成的蛋白质等必需物质, 改善患者水、电解质及酸碱平衡等内环境, 从而辅助治疗肝衰竭等疾病的治疗手段。人工肝主要分为生物型人工肝、非生物型人工肝及混合型人工肝。其中混合型人工肝是二者的结合。

1 非生物型人工肝 (NBAL)

NBAL 采用机械和物理的方法, 清除血液中的有害代谢产物, 补充生物活性物质, 从而促进肝细胞再生。目前国内该系统的主要治疗方式如血浆置换 (PE)、血液滤过 (HF)、血液透析 (HD)、血液灌流 (HP) 等仍占有重要地位^[2]。现将各方式的优缺点及应用进展阐述如下。

1.1 血浆置换 (PE) PE 是临床现阶段应用最为成熟的人工肝治疗模式, 主要是将血液中含有毒素的血浆成分滤出膜外丢弃, 同时将等量的新鲜冰冻血浆与膜内存留的血细胞等重新回体内。主要清除的是毒素和某些致病因子, 同时可以通过输注血浆补充缺乏的凝血因子等必需物质。李芳等^[3]通过研究观察 60 例慢加急性肝衰竭患者, 对照组给予内科综合治疗, 治疗组在内科综合治疗的基础上加用 PE 治疗。结果显示治疗组总有效率显著高于对照组, 同时指出其缺点是不能有效地清除中小分子的水溶性溶质, 对血浆的需求量比较大。为减少血浆用量改善部分地区血浆紧缺的情况, 有学者应用

羟乙基淀粉替代部分血浆进行 PE 治疗, 替代量每次约 1 000 ml, 治疗后肝衰竭患者的肝功能指标有明显改善^[4]。但是这种方式无法有效补充肝衰竭患者缺少的白蛋白和凝血因子, 所以大量应用后可能会增加出血等不良事件。此外李爽等^[5]课题组应用 5% 白蛋白 + 代血浆作为置换液对肝衰竭患者进行 PE 治疗, 同时补充凝血酶原复合物。研究结果显示这种无血浆模式的 PE 全部使用血浆的 PE 相比, 疗效没有显著性差异。这种无血浆的 PE 模式无疑为未来人工肝治疗模式的选择提供了新的思路。

1.2 血浆灌流 (PP) 应用较为成熟。其主要是通过血浆分离技术滤过血浆, 再通过灌流器内物质 (树脂等) 的吸附作用, 清除肝衰竭相关的毒素或病理产物, 达到血液净化的目的。树脂成分的不同, 吸附器内主要的吸附物质也不相同。现临床多采用阴离子树脂作为吸附物质, 以期在短时间内实现胆红素的迅速下降, 从而改善肝功能, 加快肝功能恢复。有研究认为其在消除肝衰竭引起的有毒有害物质蓄积方面效果显著^[6-7]。曾维琼等^[8]通过对 40 例肝衰竭患者进行 HP 治疗显著地改善了患者的肝功能, 治疗过程无不良反应发生, 并且不受血浆用量的限制。不过有研究指出经血浆灌流治疗后患者的 PLT 计数变化及纤溶亢进可能导致出血事件的发生^[9]。尤其在肝衰竭伴肝性脑病、高胆红素血症等患者中疗效较好。

1.3 血液滤过 (HF) 依靠滤过膜两侧跨膜压差, 通过对流的方式把血液中的毒素清除出去, 主要清除内毒素、细胞因子、炎症介质等。其中的连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 可以持续缓慢地清除体内有害代谢产物, 有效纠正患者的水电解质及酸碱失衡, 尤其在肝性脑病、肝肾综合等疾病中疗效显著^[10]。其缺点是对小分子物质清除效果差, 且滤过膜容易堵塞导致滤过效率下降; 现多与其它方式联合使用。

1.4 血液透析 (HD) 通过小分子中空纤维膜只允许小分子溶质透过的原理, 利用浓度差, 析出水溶性的小分子毒素, 从而纠正水电解质紊乱和酸碱平衡失调。适用于合并急性肾损伤的肝衰竭患者。目前, 该模式在肝衰竭患者中也很少单独使用。

随着医学理论的不断更新及科学技术的进步,不同类型人工肝模式有效联合应用已经成为国内外研究的热点和趋势。现在多用的如血浆置换联合(血液滤过 PE 联合 HF)、血浆滤过透析(PDF)、持续白蛋白净化系统(CAPS)、双重血浆分子吸附系统(DPMAS)、分子吸附再循环系统(MARS)等在肝衰竭治疗中扮演着日趋重要的角色。

1.5 PE 联合 HF PE 联合 HF 常用于合并肾功能不全的肝衰竭患者。PE 联合 HF 时首先进行 PE 去除大分子物质及内毒素,同时补充白蛋白、凝血因子等,随后进行 HF 治疗去除中小分子毒物;同时,PE 引起的水电解质酸碱平衡紊乱可经 HF 予以调整,大大减少了 PE 不良反应的发生。有研究报道,应用 PE 联合 HF 治疗抗结核药所致的亚急性肝衰竭患者,可以明显改善患者肾功能和纠正水电解质紊乱,减少住院时间^[11]。万克强等^[12]通过对 49 例肝衰竭前期患者进行回顾性分析发现 PE 联合 HF 治疗组患者 1 周后好转率为 86.21% 远高于 PE 治疗组的 55.0%,提示 PE 联合 HF 治疗可以显著提高肝衰竭患者近期好转率。

1.6 血浆滤过透析(PDF) 血浆滤过透析是将选择性血浆置换与连续性滤过透析相结合的血液净化系统。其不仅可以清除蛋白结合毒素如胆红素等,而且可以清除肌酐、尿素氮等中小分子毒素,同时对血浆量的需求也相对较小。陈楠等^[13]通过对 21 例肝衰竭患者进行 PDF 治疗发现患者 IL-6、IL-8 等炎症细胞因子随治疗时间延长而明显降低,治疗前后各炎症因子差异有统计学意义($P < 0.05$),表明 PDF 在降低炎症因子方面有显著疗效。但是其胆红素清除率不高,部分报道显示胆红素清除率仅有 35%^[14]。刘春涛等^[15]则通过研究发现 PDF 组在部分炎症细胞因子清除方面及短期(3 个月)预后方面均优于 PE 组,且并发症低于 PE 组。

1.7 双重血浆分子吸附系统(DPMAS) DPMAS 是将胆红素吸附和血液灌流结合在一起的新型人工肝治疗技术。其通过将血浆分离后,依次流经胆红素吸附器及血液灌流器,再与血细胞混合后回输至体内。其功能主要依赖系统内的两种吸附剂:离子交换树脂和中性大孔吸附树脂。该方法对血浆中的生长因子、凝血因子、白蛋白等成分及血细胞等无明显破坏,对血浆需求小,具有巨大优势,拥有着广阔的应用前景。郭龙^[16]通过对肝衰竭患者行 141 人次 DPMAS 治疗证实 DPMAS 不仅能显著清除胆红素、血氨、TNF- α 等毒性物质,而且白蛋白丢失较少,能够显著改善肝衰竭患者的肝功能。李荣华等^[17]通过回顾性分析发现与对照组相比,DPMAS 可有效改善早期肝衰竭的预后。常莉等^[18]通过研究证明 DPMAS 在急性肝衰竭患者中的应用效果较好,且对患者的炎症细胞因子及趋化因子均有更好的清除作用,是一种安全有效的治疗模式。

1.8 分子吸附再循环系统(MARS) MARS 是目前国外使用最广泛的非生物型人工肝系统。其实质是一种体外白蛋白透析系统。白蛋白透析液首先经过透析器直接透析清除掉水溶性毒素,然后经过活性炭和阴离子树脂吸附清除蛋白结合毒素,净化后的白蛋白透析液又进入到下一个循环中。其可以在有效清除血氨、尿素的同时,维持机体水、电解质及酸碱平衡^[19]。一项包含有 1 080 例肝衰竭患者的 Meta 分析结果显

示,与常规内科治疗相比,MARS 可以更好地改善肝功能衰竭患者 West-Haven 分级、凝血酶原活动度,而在肌酐、白蛋白和平均动脉压方面两组间差异无统计学意义^[20]。另一项多中心临床研究显示 MARS 可以有效改善血流动力学,并且有利于肝衰竭并发症的防治^[21]。不过其白蛋白来源短缺、治疗费用昂贵、治疗时间长的缺点限制了其进一步推广。

1.9 连续白蛋白净化治疗(CAPS) CAPS 是基于 MARS 的原理而建立的一种可对白蛋白进行净化重复利用的白蛋白透析系统^[22]。该系统主以血滤器替代 MARS 的主透析器,血液灌流器作为净化白蛋白的吸附介质在白蛋白透析液循环回路中发挥作用。与 MARS 系统相比,该系统治疗成本有所降低,但大量的白蛋白溶液可在治疗过程中被消耗,在国内开展较少。董庆华等^[23]研究显示 CAPS 对 DBIL 的清除优于 MARS,可以有效清除蛋白结合毒素,改善临床症状和肝功能。吴素红等^[24]通过对 21 例重型乙型肝炎患者行 CAPS 治疗得出 CAPS 是一种治疗中、晚期重型肝炎安全、有效的人工肝支持方法,内科综合治疗的基础上加用 CAPS 治疗可以提高患者存活率。

2 生物型人工肝

生物型人工肝以体外培养增殖的肝细胞为基础构建体外生物反应装置,将肝衰竭患者的血液或血浆引入生物反应器,利用反应器内的半透膜与肝细胞进行物质交换,从而起到类肝样特异性解毒、合成及转化功能。当前生物型人工肝的应用尚处于实验阶段,制约其发展的关键在于肝细胞来源及生物反应器两个方面。

2.1 细胞来源 理想的人工肝肝细胞源应该生物学活性及功能较为完善,免疫反应性小或者不存在,可以无限增殖且无潜在的致癌性^[25]。而目前的肝细胞源均有一定的缺陷,导致生物型人工肝的应用受限^[1]。猪原代肝细胞受困于免疫排斥和病毒携带,而肝癌细胞则有潜在的致癌性。干细胞由于其强大的自我复制以及多向分化潜能成为研究的热点。高义萌等^[26]借助干细胞诱导技术,成功地将人源成纤维细胞诱导分化为功能良好的肝样细胞,以其为种子细胞的生物型人工肝已进行了初步的临床应用。相信随着技术的不断发展,理想的肝源细胞不久将成为现实。

2.2 生物反应器 作为肝细胞完成物质交换的场所,生物反应器的性能直接影响生物型人工肝的治疗效果。理想的生物反应器应该为肝细胞提供良好的微环境,保障其良好的增殖,同时有一定的空间,以保证肝细胞能够及时清除有害物质,生成人体必需的细胞因子和蛋白等。此外反应器必须无任何毒性及抗原性,不会激发血液等生物活性物质的免疫性反应。现在主要的生物反应器有中空纤维生物反应器、支架生物反应器、磁稳定流化床生物反应器等^[27]。以上生物反应器均各有优缺点^[28-30]。有学者将 HepaRG 细胞种植于新型聚醚砜中空纤维材料上,发现细胞在该材料上的增殖能力与其他功能均好于一般纤维材料^[31]。Verma 等^[32]把 HepG2 细胞在以三维多尺度纤维基板为基底膜的生物反应器中培养,细胞表现出良好的黏附和增殖生长,并形成具有特征的多细胞球体。

未来新型材料以及新型生物反应器的发明应用能够为生物型人工肝的应用带来更大的机遇。

在国外,已经有多种类型的生物型人工肝系统进入了临床试验阶段,如荷兰的 AMC-BAL 系统采用 HepaRG 细胞作为肝细胞来源已经成功救治急性肝衰竭的大鼠模型^[33]。美国的 Vital Therapies 公司把中空纤维式反应器和 C3a 肿瘤细胞系整合在一起,在大动物实验和早期临床中均取得了较好的效果,但在已经进行的临床试验治疗中没能明显改善肝衰竭患者的生存率^[34]。国内方面中科院惠利健教授与丁义涛团队通过 hiHep 生物人工肝成功救治肝衰竭小型猪。更为重要的是,在接受治疗后的小型猪的血浆中检测到了人类白蛋白和抗胰蛋白,说明 hi Hep 生物人工肝的交换系统是能够有效地透过营养物质进行交换^[35]。李兰娟院士则采用在流化床生物反应器中培养猪肝细胞的生物人工肝系统,提升了肝衰竭猪的存活时间^[36]。

生物型人工肝治疗肝衰竭虽具有巨大的潜能,但真正推广到临床上尚需要广大临床工作者的进一步努力及科学技术的不断更新进步。

3 小结与展望

肝衰竭的治疗仍然是目前医学界的难题。虽然非生物型人工肝在当今发挥着重要作用,能够有效改善临床症状及各项生化指标,但仍有其缺陷和不足。理想的人工肝支持系统能够全代替肝脏的生理功能,所以生物型人工肝仍然是未来的发展方向。相信随着科技的进步,肝脏的替代治疗技术将会得到不断完善,为肝衰竭患者的健康保驾护航。

参考文献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016,9(2):97-103.

[2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组,李兰娟,等. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 中华临床感染病杂志,2018(6):401-410.

[3] 李芳. 人工肝血浆置换术治疗慢加急性肝衰竭 60 例临床疗效观察[J]. 实用医技杂志,2016,23(10):1112-1113.

[4] 孙潺,彭程,揭盛华,等. 羟乙基淀粉代血浆在人工肝支持系统中治疗肝衰竭的应用及安全性[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2013,42(6):681-684,693.

[5] 李爽,陈煜. 血浆紧缺情况下非生物型人工肝治疗新模式的探讨[J]. 临床肝胆病杂志,2017,33(9):1687-1692.

[6] 何建静,方如美. 血液滤过联合灌流治疗肝移植术后急性肝衰竭的临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2011,15(17):134-135,147.

[7] Novelli G, Morabito V, Ferretti G, et al. Safety of polymyxin-B-based hemoperfusion in kidney and liver transplant recipients[J]. Transplant Proc,2012,44(7):1966-1972.

[8] 曾维琼,罗玲,张大志,等. 树脂血液灌流治疗重型肝炎的临床研究[J]. 中国血液净化,2008,7(7):386-388.

[9] 柯比努尔·吐尔逊,韩丹,张跃新. 血浆灌流对肝衰竭患者凝血

功能影响特点分析[J]. 实用肝脏病杂志,2017,20(5):542-545.

[10] 温海洋,王存,李少洪,等. 连续性静脉-静脉血液滤过对急性肝衰竭患者白介素-6及肿瘤坏死因子 α 的影响[J]. 河北医学,2013,19(8):1124-1127.

[11] 侯环荣,尚佳,康谊,等. 血浆置换联合血液滤过治疗抗结核药物所致亚急性肝衰竭的效果分析[J]. 临床肝胆病杂志,2016,32(2):342-346.

[12] 万克强,田文广,苏杨. 血浆置换联合连续性血液滤过治疗肝衰竭前期临床分析[J]. 重庆医科大学学报,2018,43(1):52-55.

[13] 陈楠,王介非,钱志平,等. 连续性血浆透析滤过在急性肝衰竭治疗中的临床疗效评价[J]. 肝脏,2015,20(1):54-56.

[14] 郭利民,董庆华,郭遐,等. 高流量 PDF 的临床应用研究[C]//浙江省医学会. 第四届国际暨全国肝衰竭与人工肝学术会议,重庆,2007-03-10.

[15] 刘春涛,武瑞,俞海燕,等. 血浆透析滤过对慢加急性肝衰竭患者血清细胞因子水平及预后的影响[J]. 中国现代医生,2018,56(29):13-16.

[16] 郭龙. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭的临床疗效研究[D]. 长春:吉林大学,2018.

[17] 李荣华,傅蕾,黄燕,等. 双重血浆分子吸附治疗肝衰竭的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(1):78-82.

[18] 常莉,周平,冯璇璘. 双重血浆分子吸附系统对急性肝功能衰竭患者炎症细胞因子及趋化因子影响研究[J]. 创伤与急危重病医学,2018,6(4):211-213,216.

[19] 邓存良. 人工肝在肝衰竭中的应用进展[J]. 西部医学,2014,26(1):1-3.

[20] 范一麟. 分子吸附再循环系统对肝功能衰竭疗效的 Meta 分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2018.

[21] Bañares R, Nevens F, Larsen FS, et al. Extracorporeal albumin Dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial [J]. Hepatology, 2013, 57(3):1153-1162.

[22] Mitzner SR, Stange J, Klammt S, et al. Extracorporeal detoxification using the molecular adsorbent recirculating system for critically ill patients with liver failure [J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12 Suppl 17: S75-S82.

[23] 董庆华,郭利民,王宇,等. CAPS 人工肝治疗肝衰竭的临床研究[J]. 实用肝脏病杂志,2009,12(5):352-354.

[24] 吴素红,张桦,崔惠敏,等. 连续白蛋白净化系统治疗中晚期重型乙型肝炎的疗效观察[J]. 实用医学杂志,2011,27(7):1175-1177.

[25] 杨照,周新民,樊代明,等. 生物型人工肝的新种子细胞来源-诱导性多潜能干细胞[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2010,19(3):193-195.

[26] 高义萌,惠利健. 细胞命运转变——癌化和转分化的研究[J]. 中国细胞生物学学报,2014,36(6):713-716.

[27] 李刚磊,王世明. 生物型人工肝的发展及现状[J]. 中华外科杂志,2017,55(12):957-959.

[28] Palakkan AA, Raj DK, Rojan J, et al. Evaluation of polypropylene hollow-fiber prototype bioreactor for bioartificial liver [J]. Tissue Eng Part A, 2013, 19(9/10):1056-1066.

- [20] Yao P, Tan F, Gao HL, et al. Effects of probiotics on Toll-like receptor expression in ulcerative colitis rats induced by 2,4,6-trinitrobenzene sulfonic acid[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(4):1973-1980.
- [21] Wan LY, Chen ZJ, Shah NP, et al. Modulation of intestinal epithelial defense responses by probiotic Bacteria[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(16):2628-2641.
- [22] Alvarez CS, Badia J, Bosch M, et al. Outer membrane vesicles and soluble factors released by probiotic *Escherichia coli* nissle 1917 and commensal ECOR63 enhance barrier function by regulating expression of tight junction proteins in intestinal epithelial cells[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7:1981.
- [23] Wang LH, Cao HL, Liu LP, et al. Activation of epidermal growth factor receptor mediates mucin production stimulated by p40, a *Lactobacillus rhamnosus* GG-derived protein [J]. *J Biol Chem*, 2014, 289(29):20234-20244.
- [24] Terciolo C, Dobric A, Ouaisi M, et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 restores intestinal barrier integrity by regulation of E-cadherin recycling[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(8):999-1010.
- [25] Shen ZH, Zhu CX, Quan YS, et al. Relationship between intestinal Microbiota and ulcerative colitis: Mechanisms and clinical application of probiotics and fecal Microbiota transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(1):5-14.
- [26] Chibbar R, Dieleman LA. Probiotics in the management of ulcerative colitis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49 Suppl 1:S50-S55.
- [27] Mariman R, Tielen F, Koning F, et al. The probiotic mixture VSL#3 dampens LPS-induced chemokine expression in human dendritic cells by inhibition of STAT-1 phosphorylation [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12):e115676.
- [28] Owaga E, Hsieh R, Mugendi B, et al. Th17 cells as potential probiotic therapeutic targets in inflammatory bowel diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(9):20841-20858.
- [29] Satish Kumar CS, Kondal Reddy K, Boobalan G, et al. Immunomodulatory effects of *Bifidobacterium bifidum* 231 on trinitrobenzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats[J]. *Res Vet Sci*, 2017, 110:40-46.
- [30] Sivananthan K, Petersen AM. Review of *Saccharomyces boulardii* as a treatment option in IBD [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2018, 40(6):465-475.
- [31] Zhou H, Zhang HJ, Guan L, et al. Mechanism and therapeutic effects of *Saccharomyces boulardii* on experimental colitis in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(6):5652-5662.

收稿日期:2019-01-17 编辑:王国品

(上接第 1294 页)

- [29] Yagi H, Fukumitsu K, Fukuda K, et al. Human-scale whole-organ bioengineering for liver transplantation: a regenerative medicine approach[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(2):231-242.
- [30] Deng F, Chen L, Zhang Y, et al. Development of a bioreactor based on magnetically stabilized fluidized bed for bioartificial liver [J]. *Bio-process Biosyst Eng*, 2015, 38(12):2369.
- [31] Sauer IM, Kardassis D, Zeillinger K, et al. Clinical extracorporeal hybrid liver support-phase I study with primary Porcine liver cells[J]. *Xenotransplantation*, 2003, 10(5):460-469.
- [32] Verma SK, Modi A, Bellare J. Three-dimensional multiscale fiber matrices: development and characterization for increased HepG2 functional maintenance for bio-artificial liver application [J]. *Biomate Sci*, 2018, 16(2):280-291.
- [33] Nibourg GA, Hoekstra R, van der Hoeven TV, et al. Increased hepatic functionality of the human hepatoma cell line HepaRG cultured in the AMC bioreactor[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2013, 45(8):1860-1868.
- [34] Sussman NL, Kelly JH. Artificial liver[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(9):1439-1442.
- [35] 高义萌, 孙露露, 惠利健. 生物人工肝研究进展[J]. *生命科学*, 2016, 28(8):915-920.
- [36] Lv G, Zhao LF, Zhang AY, et al. Bioartificial liver system based on choanoid fluidized bed bioreactor improve the survival time of fulminant hepatic failure pigs [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2011, 108(9):2229-2236.

收稿日期:2019-01-18 编辑:王国品