

# 免疫调理对大鼠弥漫性脑损伤后肠屏障功能的影响

王印华<sup>1</sup>, 王宝华<sup>1</sup>, 庞楠<sup>2</sup>, 柴海霞<sup>1</sup>, 郭炜妍<sup>1</sup>, 轩兴伟<sup>1</sup>, 浦践一<sup>1</sup>

1. 华北理工大学附属医院重症医学科, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 观察免疫调理对弥漫性脑损伤后肠屏障的影响,探讨其对肠屏障的保护作用。**方法** 采用 Marmarou 方法复制成年雄性 Wistar 大鼠弥漫性脑损伤模型,致伤并复苏存活的大鼠按处理方法不同分为模型组、乌司他丁 (UTI) 组,另以只切开头皮不致伤的大鼠为对照组。分别于伤后 3、6、12、24、48 h 进行指标监测,观察血液中肠屏障受损指标[二胺氧化酶(DAO)]、促炎因子(TNF- $\alpha$ )及抗炎因子(IL-10)水平,光镜下观察小肠组织绒毛高度的改变。**结果** 模型组及 UTI 组的血浆 DAO 含量较对照组明显升高,肠绒毛高度则明显降低,分别于伤后 6 h 及 3 h 开始差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。随时间推移 UTI 组 DAO 含量较模型组有明显下降趋势,肠绒毛高度则表现为明显升高趋势,二者分别于 12 h 及 24 h 后开始显现差异性( $P < 0.05$ )。UTI 组及模型组的 TNF- $\alpha$  水平和 IL-10 水平较对照组差异有统计学意义,UTI 组及模型组的 TNF- $\alpha$  水平均为先升高后降低的趋势,但 UTI 组较模型组下降更明显;而 IL-10 水平则较模型组高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),以早期增高更明显。**结论** UTI 可下调弥漫性脑损伤大鼠的血 TNF- $\alpha$  水平、升高 IL-10 水平,减轻炎症反应,促进肠黏膜修复,且在创伤早期即显现出免疫调理作用。

**关键词:** 急诊创伤; 弥漫性脑损伤; 肠屏障功能障碍; 免疫调理; 乌司他丁; 炎症反应

**中图分类号:** R 651.15 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0832-04

## Effect of immunomodulation on intestinal barrier function after diffuse brain injury in rats

WANG Yin-hua<sup>\*</sup>, WANG Bao-hua, PANG Nan, CHAI Hai-xia, GUO Wei-yan, XUAN Xing-wei, PU Jian-yi

<sup>\*</sup> ICU, North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of immune conditioning on intestinal barrier after diffuse brain injury (FBI), and its protective effect on intestinal barrier. **Methods** The FBI model of adult male Wistar rats was reproduced by marmarou method. The injured and resuscitated rats were divided into model group, ulinastatin (UTI) group in addition, the rats with only the scalp incision without injury were used as the control group. The levels of diamine oxidase (DAO), tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  and interleukin (IL)-10 were observed at 3, 6, 12, 24 and 48 hours after injury, and the changes of intestinal villi height were observed under light microscope. **Results** Compared with the control group, the plasma DAO content in the model group and UTI group was significantly higher, while the height of intestinal villi was significantly lower. The difference was statistically significant at 6 hours and 3 hours after injury, respectively ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the DAO content in UTI group decreased significantly with time coursing, while the villus height increased significantly. The difference between the two groups began to appear after 12 hours in DAO and 24 hours in villus height ( $P < 0.05$ ). The level of TNF- $\alpha$  and IL-10 in UTI group and model group were significantly higher than those in the control group, but the UTI group decreased more significantly than the model group, while the IL-10 level of UTI group was higher than that of model group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Ulinastatin can reduce the level of TNF- $\alpha$  in blood, increase the level of IL-10, reduce the inflammatory response, promote the repair of intestinal mucosa, and show the immunomodulatory effect in the early stage of trauma.

**Key words:** Emergency trauma; Diffuse brain injury; Intestinal barrier dysfunction; Immunomodulation; Ulinastatin; Inflammatory reaction

**Fund program:** Key Research Projects of Medical Science in Hebei Province (20180788)

创伤、烧伤、重症胰腺炎是诱发脓毒症的主要原因。肠道是机体遭受创伤后最早发生病理生理变化

的器官。肠道于应激后血流再分布,相关免疫细胞激活并释放大炎症介质,参与脓毒症的发病过程,被认为是多器官功能障碍综合征(MODS)发生的动力器官<sup>[1]</sup>,肠屏障损伤在脓毒症的病理演变过程中起重要作用。本研究拟通过观察免疫调理对肠屏障功能障碍大鼠的影响,探讨免疫调理在保护肠屏障、降低脓毒症大鼠的炎症反应,从而降低或阻止器官功能损伤中的作用。报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物与分组

选择清洁级健康成年雄性 Wistar 大鼠 150 只,体质量(350 ± 20)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物合格证号:SCXK(京)2002~0003。在华北理工大学附属医院骨科研究生实验中心动物房饲养 1 周后进行实验。实验前 12 h 禁食、不禁水。致伤并复苏存活的大鼠按照干预措施不同分为随机分配模型组、乌司他丁(UTI)组,另设对照组(只切开头皮而不致伤),分别于伤后 3、6、12、24、48 h 进行指标监测,每个观察小组 6~8 只大鼠。

### 1.2 动物模型制备及处理

采用 Marmarou 方法<sup>[2]</sup>制备大鼠弥漫性脑损伤模型,术后腹腔注射 0.9% 氯化钠溶液(10 ml/kg),UTI 组 0.9% 氯化钠溶液中含有 UTI(10 × 10<sup>4</sup> U/kg)(10 ml/kg),每 12 h 重复 1 次(UTI 批号 20061203,广东天普生物化学制药生产)。本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

### 1.3 观察指标

#### 1.3.1 血二胺氧化酶(DAO)、肿瘤坏死因子(TNF)-α 及白介素(IL)-10 水平

分别在各时间点深度麻醉状态下常规消毒大鼠腹部皮肤,打开腹腔,用一次性无菌注射器穿刺心尖部入左心室,用加有肝素的试管留取血各 4~5 ml,4 °C 离心 12 min,取血浆 1 ml, -70 °C 保存检测。采用改良的酶学分光光度法测定血浆中 DAO 含量;采用酶联免疫分析法检测 TNF-α 及 IL-10 水平。

#### 1.3.2 肠黏膜绒毛高度测定

取血后于距回盲部 5 cm 处取小肠组织 2 cm,清洗、甲醛固定、包埋,每个时间点标本均取不连续切片 5 张,切片厚度为 4 μm,行苏木素-伊红(HE)染色。光镜下,采用 HPIAS-1000 彩色病理图像分析系统进行观察,每张切片顺次取奇数视野,测量 20 个小肠绒毛的高度。

### 1.4 统计学处理

数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,三组五个时间因素采用多因素方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。

$P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

致伤后大鼠 92 只存活,致伤动物符合弥慢性轴索损伤者为 92.4% (85 只),小肠黏膜镜检有损伤改变者占 88.0% (81 只),最终存活至取材前大鼠共计 80 只(对照组 8 只无死亡发生,模型组及 UTI 组各 36 只),存活动物只数各组间分布差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。大鼠体重 312 ~ 382 (348.43 ± 19.81) g。不同组、不同时相大鼠体重分布无统计学差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组大鼠血浆 DAO 水平比较

模型组及 UTI 组各时点与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。模型组随时间推移呈渐升趋势 ( $P < 0.05$ ), UTI 组术后 6 h 达到峰值,随后呈渐降趋势,同一时间点两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 各组大鼠 TNF-α 水平比较

模型组及 UTI 组各时点与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。模型组及 UTI 组均呈先升后降趋势,于 12 h 达峰值,除 3 h 时点外,模型组与 UTI 组对其他时点比差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.4 各组大鼠 IL-10 水平比较

模型组及 UTI 组各时点与对照组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。模型组及 UTI 组均为开始就升至最高值,后呈渐降趋势,模型组与 UTI 组各时点比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.2 光镜下各组大鼠回肠绒毛高度比较

损伤后两组大鼠肠绒毛高度较对照组明显减低 ( $P < 0.05$ );于术后 12 h 达谷值,24 h 后呈增高趋势,UTI 组于术后 48 h 恢复至接近正常水平。术后 24、48 h,模型组与 UTI 组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 不同组、不同时相大鼠体重分布 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	动物(只)	体重(g)
对照组	-	8	343.80 ± 23.75
模型组	3 h	7	349.86 ± 22.25
	6 h	7	352.71 ± 21.72
	12 h	8	348.88 ± 23.75
	24 h	7	347.19 ± 19.98
	48 h	7	346.77 ± 22.80
	合计	36	349.98 ± 21.56
UTI 组	3 h	8	346.85 ± 20.03
	6 h	7	348.34 ± 16.52
	12 h	7	349.51 ± 21.13
	24 h	7	346.36 ± 23.29
	48 h	7	351.74 ± 20.26
	合计	36	347.76 ± 19.39

表 2 各组大鼠血浆 DAO、TNF- $\alpha$  及 IL-10 水平比较

(x̄ ± s)					
组别	时间	只数	DAO(u/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	IL-10(pg/ml)
对照组	-	8	1.43 ± 0.17	38.23 ± 4.85	35.92 ± 5.24
模型组	3 h	7	1.58 ± 0.27	48.45 ± 6.15 <sup>a</sup>	78.65 ± 7.21 <sup>ab</sup>
	6 h	7	1.92 ± 0.13	65.22 ± 4.37 <sup>ab</sup>	75.92 ± 8.04 <sup>ab</sup>
	12 h	8	2.46 ± 0.12 <sup>ab</sup>	58.46 ± 5.45 <sup>ab</sup>	67.92 ± 6.42 <sup>ab</sup>
	24 h	7	3.44 ± 0.32 <sup>ab</sup>	46.25 ± 4.59 <sup>ab</sup>	59.92 ± 5.11 <sup>ab</sup>
	48 h	7	4.50 ± 0.44 <sup>ab</sup>	43.67 ± 3.81 <sup>ab</sup>	51.92 ± 6.00 <sup>ab</sup>
UTI 组	3 h	8	1.60 ± 0.17	47.78 ± 5.65	118.92 ± 9.21 <sup>ab</sup>
	6 h	7	2.02 ± 0.06 <sup>a</sup>	55.54 ± 4.37 <sup>ab</sup>	110.92 ± 7.65 <sup>ab</sup>
	12 h	7	1.74 ± 0.15 <sup>ab</sup>	51.48 ± 3.85 <sup>ab</sup>	98.92 ± 5.67 <sup>ab</sup>
	24 h	7	1.64 ± 0.02 <sup>ab</sup>	40.94 ± 4.22 <sup>ab</sup>	89.92 ± 4.53 <sup>ab</sup>
	48 h	7	1.55 ± 0.12 <sup>ab</sup>	38.73 ± 3.33 <sup>ab</sup>	76.92 ± 5.22 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同一时间模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 各组大鼠回肠绒毛高度比较 (x̄ ± s)

组别	时间	只数	绒毛高度( $\mu$ m)
对照组	-	8	273.48 ± 12.63
模型组	3 h	7	244.92 ± 11.34 <sup>a</sup>
	6 h	7	232.23 ± 10.55 <sup>a</sup>
	12 h	8	218.62 ± 9.14 <sup>a</sup>
	24 h	7	220.86 ± 13.38 <sup>a</sup>
	48 h	7	235.30 ± 9.22 <sup>a</sup>
UTI 组	3 h	8	246.69 ± 12.61 <sup>a</sup>
	6 h	7	230.13 ± 11.37 <sup>a</sup>
	12 h	7	216.56 ± 8.97 <sup>a</sup>
	24 h	7	248.79 ± 10.12 <sup>ab</sup>
	48 h	7	261.55 ± 10.35 <sup>ab</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与同一时间模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨论

近年来,不断有动物实验和临床研究提示,肠道在 MODS 患病过程中起着关键的作用<sup>[3]</sup>。在创伤等严重应激情况下肠黏膜屏障功能削弱,通透性增强,免疫功能降低,细菌和内毒素可从门静脉和肠系膜淋巴系统侵入体循环,激发全身炎症反应,产生的氧自由基和炎症介质等不但损伤全身各组织器官,而且加重肠黏膜损伤。如果炎症介质和肠黏膜损伤的恶性循环愈演愈烈,可导致 MODS 的发生。既往研究表明,合理的营养支持如谷氨酰胺、生长激素及多肽类生长因子的应用<sup>[4]</sup>,对正常肠黏膜的生长及损伤后的再生、修复发挥着重要作用,但是自创伤发生起,肠黏膜上皮细胞损伤已经开始,炎症反应即被激活,免疫紊乱在不断的进展中,如何从免疫方面入手,改善肠屏障功能障碍的预后成为目前研究的热点。

UTI 是一种具有广谱蛋白酶抑制作用的糖蛋白,属于人体内源性抑炎物质<sup>[5]</sup>,具有稳定细胞膜、抑制炎症介质释放、改善微循环衰竭、抑制多种蛋白酶及磷脂酶 A2、纤溶酶等多种酶活性,以及保护缺血再灌注损伤等作用。相关研究表明,UTI 治疗对多种疾病

造成的肠黏膜损伤有一定的保护作用<sup>[6-7]</sup>。

笔者既往的动物实验研究发现,弥漫性颅脑损伤后大鼠血浆中 DAO 活性及 D-乳酸含量显著升高,肠黏膜水肿,炎性细胞浸润,部分黏膜上皮坏死、脱落,绒毛变短<sup>[8-10]</sup>。DAO 是存在于肠黏膜上皮具有高度活性的细胞内酶,正常状态下血液中极少,在病理状态下,肠黏膜细胞缺血受损,DAO 释放入血,测定血浆 DAO 活性可作为肠黏膜屏障受损的标记<sup>[11]</sup>。另外,有研究发现,创伤性脑损伤后可发生严重的肠黏膜结构性损害,光镜下定量观察小肠绒毛高度的变化可反映肠屏障功能的变化<sup>[12]</sup>。本实验表明,大鼠颅脑损伤后肠黏膜绒毛高度较对照组明显降低。应激时肠黏膜屏障受损,通透性增加,促炎反应和抗炎反应互相激化导致具有自身破坏性的免疫失调状态,有基础研究表明机体的免疫麻痹比单纯的全身炎症反应综合征(SIRS)和代偿性抗炎反应综合征(CARS)更常见<sup>[13]</sup>。TNF- $\alpha$  是脓毒症发生、发展中最重要促炎因子,也是脓毒症的启动因子<sup>[14-15]</sup>。IL-10 是重要的抗炎性细胞因子之一,能同时抑制多种类型细胞产生 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,使血浆中 TNF- $\alpha$  水平下调<sup>[16]</sup>,IL-10 对炎症免疫应答具有抑制作用,起负性调控作用,它显著抑制巨噬细胞活性<sup>[17]</sup>。

本实验观察到,相比对照组,模型组术后 DAO 水平进行性升高,而 UTI 组血浆 DAO 水平于 6 h 达峰值,后呈逐渐下降趋势,且 UTI 能促进肠黏膜修复、升高肠绒毛高度,UTI 组于伤后 48 h 即恢复至接近对照组水平,两组致伤大鼠的研究数据表明 UTI 对于肠黏膜损伤具有保护性作用。免疫方面,观察 IL-10 与 TNF- $\alpha$  的变化趋势不难发现,抗炎反应从一开始即存在,随着炎症反应减轻,抗炎反应亦呈减轻趋势,而 UTI 组在减轻过程表现更为明显,UTI 能显著下调 TNF- $\alpha$ 、升高 IL-10 的水平,进一步减轻组织细胞破坏导致的炎症物质对巨噬细胞的激活,UTI 组在早期即显现出免疫调理作用。UTI 抑制蛋白酶活性,减轻组织损伤,从而避免引发 SIRS 或进一步向 MODS 发展。本实验为免疫调理治疗改善创伤造成的肠屏障功能障碍提供了动物实验的佐证,今后仍需进一步推广至临床试验来观察。

### 参考文献

- [1] Gosain A, Gamelli RL. Role of the gastrointestinal tract in burn Sepsis[J]. J Burn Care Rehabilitation, 2005, 26(1): 85-91.
- [2] Abd-Elfattah Foda MA, Marmarou A. A new model of diffuse brain injury in rats[J]. J Neurosurg, 1994, 80(2): 301-313.

(下转第 838 页)

PSD 患者较常规西药治疗效果更好,能明显改善患者抑郁状态,促进神经功能恢复,增强日常活动能力。

综上所述,针刺辨证联合茯苓竹茹汤治疗 PSD 患者疗效显著,能明显提升患者神经递质 NE、DA、5-HT 的水平,改善抑郁状态,促进神经功能恢复,增强日常活动能力。

#### 参考文献

- [1] Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, et al. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176943.
- [2] 李悦,刘敏,徐洁华. 初发脑卒中后抑郁症的保护因素与危险因素分析[J]. *西南国防医药*, 2017, 27(8): 808-811.
- [3] 宋扬,刘津,臧大维,等. 神经递质功率及血浆 5-羟色胺水平与脑卒中后抑郁的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(2): 439-440.
- [4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. *中华医学信息导报*, 2010, 25(14): 16-19.
- [5] 中华医学会精神病学分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J]. *中华精神科杂志*, 2001, 34(3): 184-188.
- [6] 李灿东. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016.
- [7] Anderson IM, Ware CJ, da Roza Davis JM, et al. Decreased 5-HT -

mediated prolactin release in major depression[J]. *Br J Psychiatry*, 1992, 160: 372-378.

- [8] 王思博,王慧彬,曲慧玲,等. 卒中后抑郁的影响因素及其对生活质量的影 响[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(9): 844-847.
- [9] 高春林,巫嘉陵. 脑卒中后抑郁临床研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(4): 249-253.
- [10] 李丕武,王海燕,孙玲,等. 舍曲林与帕罗西汀治疗脑卒中后抑郁的疗效与安全性比较[J]. *中国药房*, 2017, 28(36): 5098-5101.
- [11] 孟宪璞,肖丽梅,张素霞,等. 郭连澍教授经验方“丹栀通竹方”治疗中风后抑郁症的临床研究[J]. *世界中医药*, 2017, 12(4): 833-836.
- [12] 王国清,赵文静,贾炜,等. 卒中后抑郁临床诊断及治疗[J]. *环球中医药*, 2015, 8(S1): 125-126.
- [13] 周逸伦,余超超,刘乐彬. 浅析卒中后抑郁[J]. *湖北中医药大学学报*, 2018, 20(3): 58-60.
- [14] 周歆,任路,高媛媛,等. 针刺对脑卒中后抑郁症患者抑郁状态改善的 Meta 分析[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(12): 2875-2879.
- [15] 芦宇. 和营解郁汤联合针刺辨证对脑卒中后抑郁患者 5 羟色胺影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(9): 140-143.
- [16] 冯建伟,张海生,边双义. 茯苓竹茹汤联合盐酸舍曲林治疗脑卒中后抑郁状态临床观察[J]. *陕西中医*, 2017, 38(8): 987-988, 1005.

收稿日期:2019-09-24 编辑:王娜娜

(上接第 834 页)

- [3] 王印华,王宝华,唐明贵,等. 创伤后肠屏障功能障碍与免疫失调的相关性研究[J]. *肠外与肠内营养*, 2014, 21(3): 129-131.
- [4] 吴国豪. 肠屏障功能障碍及防治对策[J]. *肠外与肠内营养*, 2004, 11(5): 313-316.
- [5] 郑迪,胡忠杰. 乌司他丁的药理作用和临床应用[J]. *西北药学杂志*, 2006, 21(5): 236-237.
- [6] 马静,顾珮瑜,余追. 乌司他丁对老年重症胰腺炎患者腹内高压及肠黏膜功能影响的临床研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2011, 16(1): 93-97.
- [7] 刘晓毅,车向明. 乌司他丁通过抑制肠黏膜细胞凋亡减轻大鼠肠道缺血-再灌注损伤[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2010, 31(5): 566-569.
- [8] 唐明贵,王宝华,王印华,等. 卡巴胆碱复合膳食纤维对颅脑损伤后大鼠肠机械屏障保护作用的研究[J]. *中国临床研究*, 2015, 28(4): 417-421.
- [9] 王印华,王宝华,唐明贵,等. 单纯卡巴胆碱或联合膳食纤维治疗对弥漫性脑损伤后肠屏障的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22(5): 517-520.
- [10] 王印华,尤丕聪,唐明贵,等. 卡巴胆碱对创伤患者肠屏障功能的保护作用[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(4):

254-257.

- [11] Assadian A, Assadian O, Senekowitsch C, et al. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 31(5): 470-474.
- [12] 杭春华,史继新,黎介寿,等. 创伤性脑损伤后肠黏膜结构和屏障功能的变化[J]. *肠外与肠内营养*, 2005, 12(2): 94-98.
- [13] Perl M, Chung CS, Garber M, et al. Contribution of anti-inflammatory/immune suppressive processes to the pathology of Sepsis[J]. *Front Biosci*, 2006, 11: 272-299.
- [14] 于金贵,周广利,孟冬梅,等. 乌司他丁对心脏直视手术患者围体外循环期炎症细胞因子和自由基的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2001, 21(12): 724-726.
- [15] 谭朝华,徐军美,杨东林,等. 乌司他丁对兔急性肺损伤保护的实验研究[J]. *中国医学工程*, 2005, 13(2): 181-184.
- [16] 刘艺菲. 胸腺五肽免疫调节对慢性心力衰竭细胞炎症因子和心功能的影响[J]. *中国临床研究*, 2014, 27(12): 1478-1479.
- [17] 孙梅,韩琪,郗文斌,等. 乌司他丁明显减轻肠源性脓毒症大鼠炎症因子介导性肺损伤[J]. *广东医学*, 2010, 31(22): 2888-2891.

收稿日期:2019-09-17 修回日期:2019-10-22 编辑:王娜娜