

醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中的疗效及其对患者血管内皮依赖性舒张功能的影响

袁方,李伟,刘丙丽,张冠群,刘君,朱亮,王江波,刘志广

(徐州市中心医院神经内科,江苏 徐州 221009)

【摘要】 目的 探讨醒脑静注射液联合脑蛋白水解物治疗脑卒中的疗效及其对患者血管内皮依赖性舒张功能(FMD)变化率的影响。方法 选取2014年1月至2015年12月在我院住院治疗的脑卒中患者126例,采用随机数字表法随机分为观察组和对照组,每组63例。对照组在常规治疗的基础上加用脑蛋白水解物60 mL静脉滴注,观察组则在此基础上再联用醒脑静注射液20 mL,14 d为一个疗程,连续治疗2个疗程。比较两组患者的神经功能缺损评分、FMD变化、血流动力学、不良反应及心脑血管事件复发情况。结果 观察组患者在治疗14 d、1个月及6个月末的脑卒中临床神经功能缺损程度评分量表(CSS)评分分别为(9.57±2.46)分、(8.84±2.54)分、(7.25±2.35)分,均低于对照组患者的(16.22±2.92)分、(15.35±3.24)分、(13.76±2.97)分,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者在治疗3 d、7 d和14 d末的FMD分别为(5.83±0.84)%、(6.47±0.62)%、(8.26±0.54)% ,均高于对照组患者的(5.45±0.76)%、(5.62±0.79)%、(5.82±0.56)% ,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者在治疗14 d末的血浆黏度(1.09±0.34) mPa·s、全血黏度高切(2.71±0.85) mPa·s、全血黏度低切(5.62±0.63) mPa·s和纤维蛋白含量(2.26±0.66) g/L均低于对照组[分别为(1.57±0.39) mPa·s、(3.58±0.97) mPa·s、(6.52±0.83) mPa·s、(3.35±0.71) g/L],差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗14 d末,观察组患者的治疗有效率为93.65%,显效率为66.67%,均明显高于对照组的80.95%和44.44%,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为9.52%,与对照组的11.10%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中患者可明显改善神经功能缺损和脑血管内皮功能,安全性较好,有推广应用价值。

【关键词】 醒脑静;脑蛋白水解物;脑卒中;神经功能缺损;血管内皮依赖性舒张功能

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)08-1223-04

Clinical efficacy of Xingnaojing injection combined with cerebroprotein hydrolysate injection in treating patients with stroke and their influence on endothelium-dependent flow-mediated dilatation. YUAN Fang, LI Wei, LIU Bing-li, ZHANG Guan-qun, LIU Jun, ZHU Liang, WANG Jiang-bo, LIU Zhi-guang. Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To analyze the clinical efficacy of Xingnaojing injection combined with cerebroprotein hydrolysate injection in treating patients with stroke and their influence on the change of flow-mediated dilatation (FMD). **Methods** A total of 126 patients with stroke in this hospital from Jan. 2014 to Dec. 2015 were chosen, and were randomly divided into observation group (63 cases) and control group (63 cases) by random number table. The patients in control group were given conventional treatment plus 60 mL cerebroprotein hydrolysate intravenous dripping. The patients in observation group were treated additionally with 20 mL Xingnaojing injection intravenous dripping on the basis of therapy of controls. One course of treatment lasted 14 days and all patients accepted 2 courses of treatment. The scores of nervous functional defect, FMD level, haemodynamics, adverse reactions, and recurrence of adverse cerebrovascular events between the two groups were compared. **Results** The CSS scores in patients of observation group after 14 days, 1 month and 6 months of treatment were (9.57±2.46), (8.84±2.54), (7.25±2.35), respectively, as compared with (16.22±2.92), (15.35±3.24), (13.76±2.97) in the control group ($P<0.05$). The level of FMD in patients of observation group after 3, 7 and 14 days of treatment were (5.83±0.84)%, (6.47±0.62)%, (8.26±0.54)%, respectively, as compared with (5.45±0.76)%, (5.62±0.79)%, (5.82±0.56)% in the control group ($P<0.05$). Plasma viscosity, whole blood viscosity high shear, whole blood viscosity low shear and FIB after 14 days of treatment in patients of observation group were (1.09±0.34) mPa·s, (2.71±0.85) mPa·s, (5.62±0.63) mPa·s, (2.26±0.66) g/L, respectively, all significantly lower than (1.57±0.39) mPa·s, (3.58±0.97) mPa·s, (6.52±0.83) mPa·s, (3.35±0.71) g/L of the controls ($P<0.05$). The effective rate of observation group was 93.65%, significantly higher than 80.95% of the controls ($P<0.05$), and the improving rate of observation group was 66.67%, also significantly higher than 44.44% of the controls ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in observation group was 9.52%, which showed no statistically significant difference with that of the controls (11.10%). **Conclusion** There is good efficacy in improving nervous functional defect and cerebrovascular endothelial function for Xingnaojing injection combined with cerebroprotein hydrolysate injection to treat patients with stroke together with safety, and it deserves to be promoted.

【Key words】 Xingnaojing injection; Cerebroprotein hydrolysate injection; Stroke; Nervous functional defect; Endothelium-dependent flow-mediated dilatation

脑卒中(stroke)是由多种诱发因素导致脑动脉狭窄、闭塞,甚至破裂而引起的急性脑血管循环障碍,可使脑血管缺血,继而供血区局灶性脑功能障碍,并表现出相应的神经功能缺损^[1]。神经保护对于改善脑卒中的预后,降低脑卒中的致残率和病死率意义重大。醒脑静注射液是由冰片、人工麝香、郁金、栀子等四味成份组成的水溶性注射液,对于脑缺血再灌注损伤有显著的保护作用^[2]。脑蛋白水解物是一种促进大脑代谢、减轻神经功能损害的注射液,临床多应用于治疗因脑卒中、脑部外伤、缺氧等原因引起的神经系统功能缺损^[3]。研究表明,血管内皮依赖性舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)可有效评价血管内皮功能,而血管内皮功能损伤与脑卒中有密切的联系, FMD 降低越显著,脑卒中病情越严重。因此,

FMD 可以用于评价脑卒中后患者的脑血管状态^[4]。近年来笔者采用醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中,并使用高频超声检测治疗前后患者的 FMD 水平的变化,以期两种药物联合应用治疗脑卒中提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 12 月在本院神经内科住院治疗的脑卒中患者 126 例,其中男性 68 例,女性 58 例;年龄 41~82 岁,平均(62.46±10.72)岁;体质指数(BMI)为(23.85±2.72) kg/m²;合并冠心病 47 例,高血压 41 例,糖尿病 35 例。采用随机数表法将其分为观察组和对照组各 63 例,两组患者的性别、年龄、BMI 及患慢性患者数比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	BMI	患慢性病(例)		
		男	女			冠心病	高血压	糖尿病
观察组	63	36	32	62.06±10.23	23.26±20.56	22	24	16
对照组	63	27	31	62.67±10.83	23.98±20.71	25	17	19
t/χ^2 值		0.51		1.34	0.76	0.31	1.77	0.36
P 值		0.48		0.08	0.13	0.58	0.18	0.55

1.2 纳入与排除标准 (1)纳入标准:所有患者均符合 1995 年第四届全国脑血管疾病会议修订的诊断标准^[5],且经头颅 CT 或 MRI 确诊;发病时间小于 24 h,首发表现为脑出血或脑梗死;所有对象均签署知情同意书。(2)排除标准:排除合并严重心、肝、肾等器质性病变、血液疾病、免疫系统疾病或恶性肿瘤者;排除入组前 1 个月服用过血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI 类)、 β 受体阻滞剂等血管性药物者;排除对醒脑静及脑蛋白水解物过敏者。本研究获得本院伦理评审委员会批准。

1.3 治疗方法 两组患者均给予控制脑水肿、降低颅内压、吸氧、维持水电解质及酸碱平衡等常规治疗,合并高血压、冠心病、糖尿病的患者分别给予控制血压、扩张冠脉血管、稳定斑块、控制血糖等治疗。对照组采用脑蛋白水解物 60 mL (广东百科制药有限公司生产)加 250 mL 生理盐水,静脉滴注,1 次/d。观察组在此基础上加用醒脑静注射液 20 mL (河南天地药业股份有限公司生产)加 250 mL 生理盐水,静脉滴注,1 次/d。14 d 为一个疗程,两组均连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标与评价方法 采用全国第四届脑血管病学术会议修订的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》(China Stroke Scale, CSS (1995))对两组患者在治疗前、治疗 14 d、1 个月及 6 个月末分别进行神经功能缺损评分,包括 8 个项目:意识水平、凝视功能、面瘫、言语、上肢肌力、手肌力、下肢肌力与步行能力,满分为 45 分。两组治疗前和治疗 3 d、7 d 和 14 d 末均检查血管内皮依赖性舒张功能。使用超声多普勒(Volu-

son 730,日本)测量肱动脉内径。受试者测试前休息 10 min,取仰卧位,二维超声成像对肱动脉进行扫描,并于心电图 R 波顶点时测定舒张末期肱动脉内径(D0)。使血压计袖带置于肱动脉远端,加压充气直至 200 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa),5 min 后放气,放气后 50~80 s 测定肱动脉内径(D1),测 2 个心动周期,取其最高值。FMD 计算公式:FMD (%)=(D1-D0)/D0×100%。并检测两组患者治疗前、后血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切和纤维蛋白含量血流动力学指标的变化情况。

1.5 神经功能缺损疗效评价 基本治愈:神经功能缺损评分减少 91%~100%,病残程度为 0 级;显效:功能缺损评分减少 46%~90%,病残程度为 1~3 级;好转:功能缺损评分减少 18%~45%;无效:功能缺损评分减少低于 18%。有效率=(基本治愈+显效+好转)/总例数×100%,显效率=(基本治愈+显效)/总例数×100%。

1.6 统计学方法 应用 SPSS18.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用采用 t 检验,计数资料比较采用 Pearson χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后的神经功能缺损 CSS 评分比较 治疗前两组神经功能缺损 CSS 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 CSS 评分随时间变化均有不同程度下降,观察组和对照组在治疗 14 d、1 个月及 6 个月末的 CSS 评分均低于治疗前,差

异均有统计学意义($P<0.05$);且观察组在治疗14 d、1个月及6个月末的CSS评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的神经功能缺损CSS评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			14 d	1个月	6个月
观察组	63	23.86±3.25	9.57±2.46 ^a	8.84±2.54 ^a	7.25±2.35 ^a
对照组	63	24.46±2.89	16.22±2.92 ^a	15.35±3.24 ^a	13.76±2.97 ^a
<i>t</i> 值		1.24	13.67	15.36	12.48
<i>P</i> 值		0.14	<0.01	<0.01	<0.01

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.2 两组患者FMD的变化比较 两组患者治疗前的FMD差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组对象的FMD随时间变化均呈不同程度的上升趋势。治疗3 d、7 d和14 d末两组的FMD值与本组治疗前的FMD比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。且观察组在治疗3 d、7 d和14 d后的FMD均明显高于对照组同一时点的FMD值,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.3 两组患者治疗前后的血流动力学指标比较 治疗前,两组患者的血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切和纤维蛋白含量的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表4。治疗14 d末,观察组和对照组的血流动力学指标均有不同程度的下降,且观察组4个指

标均低于对照组,各指标的差异均有统计学意义(t 值分别为4.62、5.82、4.18、5.06,均 $P<0.05$),见表4。

表3 两组患者治疗前后的FMD变化比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	例数	治疗前	治疗后		
			3 d	7 d	14 d
观察组	63	5.14±1.24	5.83±0.84 ^a	6.47±0.62 ^a	8.26±0.54 ^a
对照组	63	5.16±1.45	5.45±0.76 ^a	5.62±0.79 ^a	5.82±0.56 ^a
<i>t</i> 值		0.86	2.47	5.35	9.22
<i>P</i> 值		0.24	0.04	0.02	0.01

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的神经功能缺损疗效比较 治疗14 d末,观察组患者的总有效率为93.65%,显效率为66.67%,均明显高于对照组的80.95%和44.44%,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表5。

表4 两组患者治疗前后的血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间点	血浆黏度	全血黏度高切	全血黏度低切	纤维蛋白
			(mPa·s)	(mPa·s)	(mPa·s)	含量(g/L)
观察组	63	治疗前	1.88±0.41 ^a	5.59±1.29 ^a	8.25±1.14 ^a	4.76±0.76 ^a
		治疗后	1.09±0.34 ^b	2.71±0.85 ^b	5.62±0.63 ^b	2.26±0.66 ^b
		<i>t</i> 值	7.83	12.26	5.34	8.15
		<i>P</i> 值	0.01	0.003	0.02	0.008
对照组	63	治疗前	1.90±0.46	5.62±1.24	8.21±1.04	4.73±0.82
		治疗后	1.57±0.39	3.58±0.97	6.52±0.83	3.35±0.71
		<i>t</i> 值	6.05	8.04	2.68	5.15
		<i>P</i> 值	0.02	0.01	0.04	0.02

注:与对照组治疗前比较,^a $P>0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表5 两组患者治疗后的神经功能缺损疗效比较[例(%)]

组别	例数	基本治愈	显效	好转	无效	总有效率(%)	显效率(%)
观察组	63	23 (36.51)	19 (30.16)	17 (26.98)	4 (6.35)	93.65	66.67
对照组	63	13 (20.63)	15 (23.81)	23 (36.51)	12 (19.05)	80.95	44.44
χ^2 值						4.58	6.30
<i>P</i> 值						0.03	0.01

2.5 不良反应 治疗期内观察组发生皮疹3例、轻度肝功能异常1例,发热2例,不良反应发生率为9.52%;对照组发生皮疹2例、轻度肝功能异常2例,发热3例,不良反应发生率为11.10%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.09$, $P>0.05$)。

3 讨论

近年来我国脑卒中的发病率、致残率和病死率均呈上升趋势^[6],脑卒中起病急骤,临床主要表现为局灶性神经功能缺失的相关症状,包括不同程度地偏身麻木、半身不遂、口眼歪斜,或伴失语、昏迷等。我国第三次全国死因调查显示,脑血管疾病已成为全国城乡居民最主要的死亡原因,约25%的患者死亡。对脑卒中患者进行积极的治疗,减轻其致残率和病死率对于患者、家庭及全社会都有重大的意义。脑蛋白水解物是来自猪脑组织的活性肽类提取物,富含多种人体必需氨基酸、脑磷脂、肽类神经生长因子等营养成分^[7]。脑蛋白水解物的脂溶性高,能顺利通过血脑屏障,可

增进脑内蛋白质的合成,并促进脑组织对氧气和葡萄糖的利用,从而增强脑组织的抗氧化能力。脑蛋白水解物能缓解脑细胞的缺血、缺氧状态,并通过调节脑神经元代谢、诱导神经元分化、改善脑内能量代谢、促进神经突触的形成,减少因大脑缺血与神经毒素所导致的大脑损伤^[8-9]。脑蛋白水解物还具有改善血液黏度、上调纤溶系统活性的能力,能够降低血小板的凝集,使末梢微循环得到改善,并改善血管内皮功能,抑制血栓的形成,促进脑卒中的治疗与预后^[10]。醒脑静注射液作为一种中药制剂,具有醒脑开窍、舒肝活血、清热解毒之功能。由于其主分含有天然冰片,有很强的通透力,能快速通过血脑屏障直接对中枢神经系统发挥作用。它能够使血肿周围组织中基质补体C3和金属蛋白酶-9的表达水平降低^[11],并抑制脂质过氧化反应,明显改善脑氧摄取率。此外,它还能及时清除脑组织损伤后大量释放入血的炎性因子,减轻血管源性脑水肿,改善血肿周围血液循环,改善血管内

皮依赖性舒张功能,减轻中枢神经系统因缺血缺氧而导致的损伤,有利于降低颅内压、减轻细胞毒性脑水肿,保护脑神经^[12-13]。

醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中能够发挥协同作用,一方面通过促进脑细胞代谢,并改善脑部血液循环,有利于恢复神经功能与组织修复;另一方面通过使脑细胞周围环境保持稳定,降低继发性反应对组织细胞的损伤。醒脑静能够早期减轻继发性损伤,并促进内环境稳定;脑蛋白水解物通过改善脑细胞代谢促进神经功能恢复及神经组织修复,从而改善神经功能缺损引起的症状^[14]。本研究显示,在接受醒脑静联合脑蛋白水解物治疗治疗后,观察组在治疗 14 d、1 个月及 6 个月末的 CSS 评分均低于单用脑蛋白水解物治疗的对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 2 周末,观察组的有效率及显效率均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与钟楚锋等^[14]、谢勇庆等^[15]的研究结果一致,说明醒脑静联合脑蛋白水解物对促进脑卒中患者神经功能缺损的恢复有良好的疗效。研究表明,心脑血管疾病的病理基础是血管内皮功能障碍,内皮功能与脑卒中的发生有密切关系。内皮细胞在血流增加时可释放内皮衍生的松弛因子促进血管扩张,但如果内皮功能出现障碍时,血管功能结构即会受到破坏。血管顺应性弹性及动脉缓冲能力降低,动脉腔径的大小和管壁硬度或扩张性均受损。因此,FMD 可用于反映脑卒中后患者的脑血管危险状态^[7]。采用高分辨率超声多普勒检测肱动脉血流介导的 FMD,能反映脑血管病变处于不同时期及内皮依赖性血管舒张功能损害的程度,灵敏度高,为血管内皮功能检测的标准项目。本研究对 FMD 进行检测以明确醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中对血管内皮功能的影响。从 FMD 的变化情况来看,两药联用能显著改善 FMD 的水平,观察组在治疗 3 d、7 d 和 14 d 末的 FMD 均显著高于对照组同一时间点的 FMD 值。表明醒脑静与脑蛋白水解物联用能改善脑血管内皮功能,修复脑细胞缺氧缺血状态,从而促进受损脑细胞的康复。改善脑卒中患者的血流动力学,对于防治缺血-再灌注损伤,促进患者中枢神经系统的血供,减少缺血对大脑的影响,从而改善脑卒中的预后意义重大。观察组治疗 14 d 末的血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切和纤维蛋白含量等 4 个血流动力学指标低于对照组,且各指标的差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示观察组改善血流动力学情况的能力优于对照组,说明醒脑静联合脑蛋白水解物能明显改善患者的血流动力学。此外,从不良反应来看,治疗期内两组轻微不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$),提示两药联用在疗效提高的同时,并没有导致不良反应的加重。

综上所述,醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中疗效较为确切,可明显改善神经功能的缺损,并使脑血管内皮功能得到较好地改善,而且安全性较好,有推广应用的价值。但本研究亦存在一定的不足,首先是随访时间不长,难以观察其长期复发情况;其次,病例数尚不够大,有可能带来偏差。今后应进行严密设计、大样本量的前瞻性随访研究,以进一步明确其疗效,为改善脑卒中的治疗和预后提供更加确切的科学依据。

参考文献

- [1] 朱纪楼. 脑卒中患者急性期血压水平与其远期预后的相关性[J]. 安徽医药, 2014, 18(10): 1928-1930.
- [2] 华承磊, 叶建新. 醒脑静注射液的临床治疗现状[J]. 中国中医急症, 2011, 20(4): 626-627.
- [3] 谢艳萍. 大剂量脑蛋白水解物治疗急性脑出血的临床观察[J]. 中国现代药物应用, 2009, 3(11): 64.
- [4] Spengos K, Vemmos K. Risk factors, etiology, and outcome of first-ever ischemic stroke in young adults aged 15 to 45 the Athens young stroke registry [J]. Eur J Neurol, 2010, 17(11): 1358-1364.
- [5] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [6] 詹洪春, 何晓. 王陇德院士谈我国脑卒中防控现状[J]. 中国医药科学, 2011, 1(22): 3.
- [7] 陈洪汉, 黎红华, 向慧娟, 等. 肱动脉内皮依赖性舒张功能与脑梗死危险因素高血压、糖尿病及高脂血症的相关研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(5): 321-323.
- [8] Li H, Li H, Bao Y, et al. Free fatty acids induce endothelial dysfunction and activate protein kinase C and nuclear factor-kappa B pathway in rat aortay [J]. Int J Cardiol, 2011, 152(2): 218-224.
- [9] 张方, 李文杰. 醒脑静联合脑蛋白水解物治疗脑卒中的疗效及对血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(21): 62-63.
- [10] Ou HC, Lee WJ, Lee SD, et al. Ellagic acid protects endothelial cells from oxidized low-density lipoprotein-induced apoptosis by modulating the PI3K/Akt/eNOS pathway [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2010, 248(2): 134-143.
- [11] 樊荣丽, 周广喜. 醒脑静对脑出血大鼠脑水肿及血肿周围基质金属蛋白酶-9 和补体 C3 的影响[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9(3): 284-289.
- [12] 李国辉, 方堃, 李志会, 等. 醒脑静注射液对脑出血术后患者脑代谢的影响[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(3): 661-663.
- [13] 付君民, 王立平, 韩小勇. 醒脑静注射液对脑出血后脑水肿及神经功能恢复的影响[J]. 河北医药, 2010, 32(13): 1738-1740.
- [14] 钟楚锋, 黎雨娴, 周环, 等. 醒脑静联合脑蛋白水解物对脑卒中患者血管内皮依赖性舒张功能的影响[J]. 广东医学, 2013, 34(17): 2713-2714.
- [15] 谢勇庆, 温美珍. 醒脑静注射液联合脑蛋白水解物治疗急性脑梗死临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(1): 44-46.
- [16] de Mattheis A, Greco A, Serviddio G, et al. Endothelial dysfunction evaluated by flow mediated dilation is strongly associated to metabolic syndrome in the elderly [J]. Aging Clin Exp Res, 2010, 22(4): 303-307.

(收稿日期: 2016-11-17)