

复方阿胶浆对小鼠子宫内膜作用研究

丁桂清¹, 魏华芳², 王立群¹, 朱楚超², 王 晶^{2*}

(1. 湖北中医药大学, 武汉 430070; 2. 中国人民解放军武汉总医院妇产科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨复方阿胶浆对小鼠子宫内膜的作用。**方法** 将雌鼠随机分为 4 组, 分别为假手术组、假手术中药组、去势组及去势中药组, 假手术中药组及去势中药组予复方阿胶浆灌胃处理。分别采用 HE 染色、免疫组化、免疫印迹实验法来分析复方阿胶浆对小鼠子宫内膜的作用。**结果** 与假手术组相比, 假手术中药组小鼠子宫增大, 内膜增厚, 腺体数量增多, 子宫内膜血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 表达量增多 ($P < 0.05$); 去势中药组与去势组相比差异无显著性。**结论** 复方阿胶浆可促进假手术组小鼠子宫内膜的生长, 并可改善子宫内膜容受性, 其作用机制可能是通过调节卵巢功能而间接作用于子宫。

【关键词】 复方阿胶浆; 子宫内膜; 血管内皮生长因子 A
【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2018) 09-0027-06
doi: 10. 3969/j. issn. 1671 - 7856. 2018. 09. 005

Effect of compound Ejiao slurry on the mouse endometrium

DING Guiqing¹, WEI Huafang², WANG Liqun¹, ZHU Chuchao², WANG Jing^{2*}

(1. Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430070, China. 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Wuhan General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070)

【Abstract】 Objective To explore the effect of compound Ejiao slurry on mouse uterus. **Methods** Female mice were randomly divided into four groups: sham operation group, sham operation with Chinese medicine group, ovariectomized group, and ovariectomized with Chinese medicine group. The sham operation with Chinese medicine group and ovariectomized with Chinese medicine group were treated with compound Ejiao slurry gavage. HE staining, immunohistochemical staining, and Western blot were used to observe and compare the endometrium among the groups. **Results** Compared with that of the sham operation group, the endometrium of the sham operation with Chinese medicine group was thicker. In addition, the number of glands and the expression of vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) in endometrium slightly increased ($P < 0.05$). However, the differences between the ovariectomized group and ovariectomized with Chinese medicine group were not significant. **Conclusions** The compound Ejiao slurry can affect the growth of reproductive organs in female mice. It may regulate the endometrium by acting on the ovary.

【Keywords】 compound Ejiao slurry; endometrium; vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A)

复方阿胶浆是由阿胶、红参、熟地黄、党参、山楂所组成的中药复方制剂, 具有补气养血之功效。近年来, 由于该药服用方便且口感较好, 已被广大患者所接受, 并在贫血以及化疗后骨髓抑制、免疫力低下等疾病的治疗上取得了较好疗效^[1-2]。同时, 该药物在妇科疾病中的应用也逐渐增多, 临床研究发现, 其不但可以用于治疗女性月经不调^[3-4], 而且可改善卵巢功能^[5], 辅助促排卵治疗, 并增加

【基金项目】湖北省卫计委基金项目 (编号: WJ2017M162)。
【作者简介】丁桂清 (1992—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 妇产科。E-mail: 245964355@qq.com
【通信作者】王晶 (1964—), 女, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 妇产科。E-mail: jingwang198723@163.com

患者子宫内膜厚度,提高子宫内膜容受性^[6]。然而,目前关于复方阿胶浆对子宫内膜功能方面影响的研究仍较少,我们仍然不清楚复方阿胶浆是否对子宫内膜有作用。本研究通过观察去势及假手术小鼠在复方阿胶浆灌胃后的子宫变化情况,探讨其对子宫内膜的作用及其可能的作用机制,旨在为临床用药提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级 C57 雌性小鼠 50 只,8~9 周龄,体质量 18~20 g,来源于湖北省疾控中心[SCXK(鄂)2015-0018]。所有动物饲养于中国人民解放军武汉总医院医学实验科[SYXK(鄂)2017-0065],光照周期为 12 h,室温(20 ± 1)℃,自由饮食。通过阴道图片连续观察两个动情周期,取动情周期正常小鼠 40 只用于实验。

1.2 主要试剂与仪器

药物:复方阿胶浆,主要成分为:阿胶、红参、熟地黄、党参、山楂,规格:20 mL/支,山东东阿阿胶股份有限公司生产,国字准号:Z20083345。

VEGF-A 抗体购自 Abcam(ab1316); β -actin 抗体购自 Proteintech(20536-1-AP);小鼠 IgG-免疫组化试剂盒购自武汉博士德;HRT 标记羊抗鼠二抗购自 Biosharp;DAB 显色试剂盒购自北京索莱宝;BCA 蛋白浓度定量试剂盒购自碧云天;PVDF 膜购自美国 Millipore。RM2016 石蜡切片机:上海徕卡仪器有限公司;YD-6L 生物组织包埋机:金华市益迪医疗设备有限公司;恒温培育箱:上海市跃进医疗器械厂;Olympus BX51 光学显微镜照相系统:日本 Olympus;RT-6500 型酶标仪:美国 Rayto 公司;DYCZ-24DN 型垂直电泳槽:北京六一仪器厂;DYCZ-40 型电转仪:北京六一仪器厂;TS-1 型水平摇床:江苏海门其林贝尔公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

实验动物随机分为 4 组:假手术组、假手术中药组、去势组及去势中药组,每组 10 只。

1.3.2 动物造模

去势小鼠予完整摘除双侧卵巢,首先用 10% 水合氯醛麻醉小鼠(0.4 mL/100 g)。使小鼠左侧卧位,消毒后自小鼠背部肋骨下靠脊柱处开口进入腹腔,用眼科镊找出卵巢并将其完整摘除后缝合皮

肤,右侧同理,待小鼠自然苏醒。假手术组操作步骤同两去势组,但只剪去卵巢周围部分脂肪组织,不损伤卵巢。术后小鼠恢复 3 d 后行阴道涂片 5 d,若两去势组小鼠动情周期消失,两假手术组动情周期正常即为造模成功。本实验已经由实验动物使用与管理委员会批准[伦理证号:20170239 号],动物饲养及处理按照实验动物使用的 3R 原则给予人道主义关怀。

1.3.3 给药方法

假手术中药组及去势中药组每天上午予复方阿胶浆灌胃,根据人和动物体表面积等效剂量换算^[7],以许文生氏公式计算人的体表面积,再以 Meeh-Rubner 氏公式计算小鼠体表面积,将 168 cm²/55 kg 女性用药剂量换算为 20 g 小鼠得到 0.25 mL/只,假手术组及去势组给予等量生理盐水,共计 15 d。于第 15 天灌胃后,断颈处死小鼠,取出子宫,一部分用多聚甲醛固定后石蜡包埋,另一部分 -80℃ 冻存。

1.3.4 HE 染色

将厚度为 4 μ m 的石蜡切片常规脱蜡至水,苏木素染色 1.5 min,水洗,1% 盐酸酒精分色 10 s,自来水返蓝 5 min,伊红染色 10 s,无水乙醇终止反应,中性树胶封片,显微镜下观察各组子宫内膜形态学变化。

1.3.5 免疫组化

切片常规脱蜡至水,3% H₂O₂ 10 min,柠檬酸抗原热修复 5 min,自然冷却后重复一次,10% 山羊血清 37℃ 封闭 30 min,一抗 VEGF-A(1:200)4℃ 过夜,二抗(1:150)、SABC(1:150)37℃,30 min,DAB 显色,苏木素复染,中性树胶封片。PBS 代替一抗为阴性对照。显微镜拍照,采用图像分析系统分析实验结果。

1.3.6 Western blot

子宫组织提取蛋白后行蛋白浓度测定,统一蛋白浓度为 6 μ g/ μ L。使用 SDS-PAGE 电泳分离蛋白,每组上样量为 6 μ L。150 mA 恒流转移至 PVDF 膜,5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,一抗 VEGF-A(1:200)室温孵育 1.5 h,HRT 标记二抗(1:2000)室温孵育 2 h,洗膜后 ECL 发光液显色曝光。并以 β -actin 作为内参。测量各组 VEGF-A 的灰度值与 β -actin 比值后作为相对表达量进行对比。

1.4 统计学方法

实验数据以平均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。定义 $P < 0.05$ 为差异有显著

性。统计过程应用 SPSS 22.0 软件进行;绘图应用 GraphPad Prism 6.0 软件进行。

2 结果

2.1 HE 染色观察子宫内膜形态学变化

与假手术组相比,假手术中药组子宫增大,内膜增厚,子宫腺体数目多,腺腔大,间质水肿(图 1A、1B);去势组和去势中药组子宫结构完整,但均出现萎缩,与去势组相比,去势中药组子宫内膜略厚,腺体结构清楚,但差异不明显(图 1C、1D)。

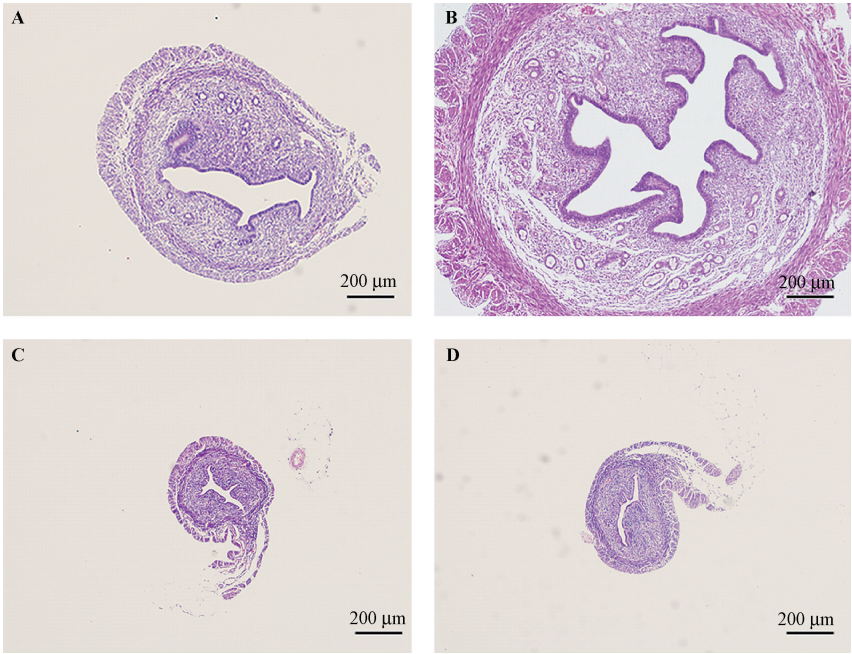
2.2 免疫组化观察复方阿胶浆对 VEGF-A 表达的影响

VEGF-A 在子宫中主要表达于子宫内膜腔上皮

和腺上皮细胞,间质细胞中表达较少。假手术中药组中 VEGF-A 的表达量显著高于假手术组 ($P < 0.05$);雌鼠去势后子宫内膜中 VEGF-A 的表达明显减少;去势中药组中 VEGF-A 的表达高于去势组,但差异无显著性。见图 2、表 1。

2.3 Western blot 检测子宫 VEGF-A 蛋白表达量差异

将假手术组及假手术中药组子宫组织进行 Western blot 检测,以 β -actin 蛋白作为内参,比较两组间 VEGF-A 的蛋白表达量,结果如图 3。结果显示:复方阿胶浆灌胃可显著上调假手术组子宫内膜 VEGF-A 的表达。



注:A:假手术组;B:假手术中药组;C:去势组;D:去势中药组。
图 1 各组子宫组织形态(HE 染色, $\times 100$)
Note. A: Sham operation group; B: sham operation with Chinese medicine group; C: ovariectomized group; D: ovariectomized with Chinese medicine group.

Figure 1 Uterine tissue morphology in each group. HE staining

表 1 各组小鼠子宫组织中 VEGF-A 的表达($\bar{x} \pm s, n = 10$)
Table 1 The expression of VEGF-A in the uterine tissues in each group

组别 Groups	子宫内膜 VEGF-A 表达(OD 值) VEGF-A expression in endometrium (OD value)
假手术组 Sham operation group	0.30 $\pm$ 0.03
假手术中药组 Sham operation with Chinese medicine group	0.51 $\pm$ 0.03 *
去势组 Ovariectomized group	0.20 $\pm$ 0.01
去势中药组 Ovariectomized with Chinese medicine group	0.21 $\pm$ 0.02

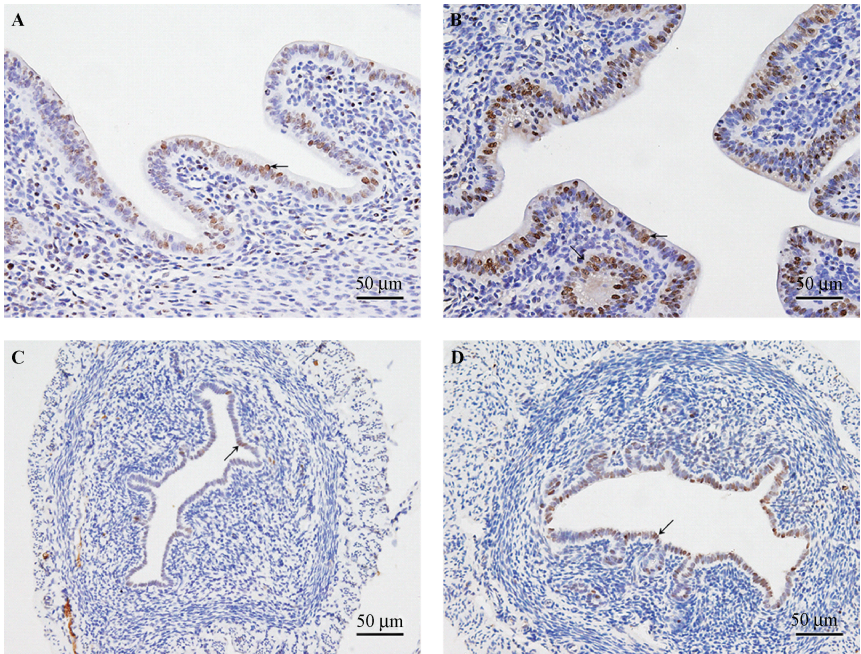
注:与假手术组相比, * $P < 0.05$ 。
Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$.

3 讨论

复方阿胶浆主要由阿胶、红参、熟地、党参、山楂等中药组成,为补益气血之良品。方中君药阿胶属“血肉有情之品”,与熟地配伍起补血滋阴之功效;红参大补元气,能益气生津,根据“气能生血”理论,气足则血亦旺。中医认为“肝主藏血”,而肝与肾“乙癸同源”,故气足血旺,则肾精充沛,冲任有

养。因此,中医学者认为复方阿胶浆可用于治疗气血不足、肾气亏虚、冲任不调等一系列病症,推测其可用于调节“肾-天癸-冲任-胞宫”生殖轴的功能。现代研究亦发现补肾调冲任类中药能够起到调节生殖轴的作用^[8],例如改善卵巢功能、增加卵巢及子宫动脉血流、改善子宫内膜微环境等。

姚丽雯等^[9]研究发现单用复方阿胶浆对患者体内激素水平的影响与单用克罗米芬无明显差异,

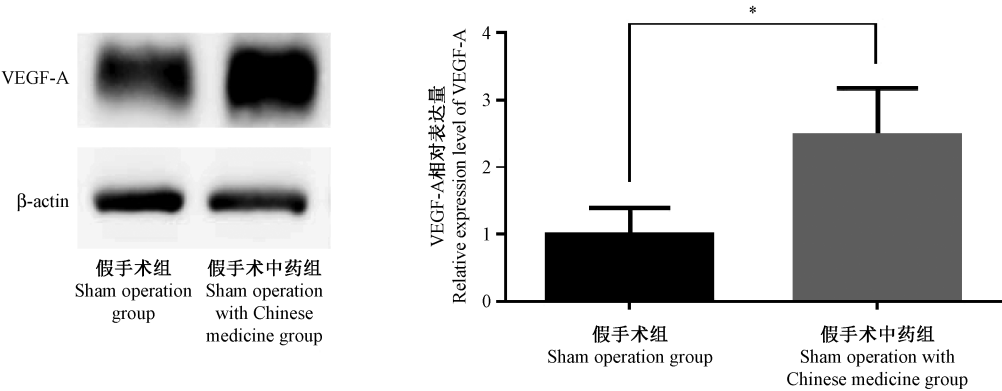


注:A:假手术组;B:假手术中药组;C:去势组;D:去势中药组。

图2 各组小鼠子宫组织中 VEGF-A 的表达(×400)

Note. A: Sham operation group; B: sham operation with Chinese medicine group; C: ovariectomized group; D: ovariectomized with Chinese medicine group.

Figure 2 The expression of VEGF-A in the uterine tissues in each group



注:与假手术组相比,* $P < 0.05$ 。

图3 子宫 VEGF-A 蛋白表达量 Western blot 检测结果

Note. Compared with the sham operation group, * $P < 0.05$.

Figure 3 Western blot results of VEGF-A protein expression in uterus

且当二者合用时,可更有效地调节患者体内性激素水平,促进卵巢排卵。此外,有研究表明,复方阿胶浆可用于调节女性月经、治疗卵巢早衰^[3-5],说明复方阿胶浆可调节女性体内性激素的分泌,调节卵巢功能。本实验结果显示:复方阿胶浆对雌鼠子宫内膜形态有一定影响,其可促进假手术组雌鼠子宫内膜生长及腺体发育。而当雌鼠去势后卵巢缺失时,子宫出现萎缩,复方阿胶浆促进子宫内膜生长及腺体发育的作用效果并不显著。因此,我们推测复方阿胶浆可能是通过调节卵巢的内分泌功能从而间接影响子宫内膜的生长及腺体发育。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族是一系列参与血管再生的糖蛋白,目前人们在哺乳动物中发现的主要包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 以及胎盘生长因子。其中 VEGF-A 为一种特异性的促血管内皮细胞丝裂原,具有促进血管内皮细胞分裂、增生、诱导血管产生及改善血管通透性等作用^[10]。VEGF-A 的表达异常常导致许多与血管新生相关疾病的发生,如肿瘤、视网膜病变、肾脏病变、子宫内膜异位症等^[11-12]。同时,VEGF-A 与女性生殖系统关系密切,其表达于女性子宫内膜,并随月经周期发生周期性变化。国内外实验均发现在实验动物行卵巢切除术后,子宫内膜中 VEGF-A 的表达量明显减少^[13-14]。此次实验中,我们亦发现小鼠去势后,子宫出现萎缩,且子宫内膜中 VEGF-A 的表达量也明显减少,这与之前的研究结果相一致^[13-14],证明卵巢可调节子宫内膜中 VEGF-A 的表达水平。由于雌、孕激素可以使子宫内膜细胞分泌的 VEGF-A 水平增加^[15],Huang 等^[16]亦通过实验证明了雌激素能够诱导子宫内膜中 VEGF-A 的迁移及表达,说明 VEGF-A 的表达受雌、孕激素的调节。此次实验中发现复方阿胶浆灌胃使假手术组小鼠子宫内膜中 VEGF-A 的表达上升,但并未对去势小鼠子宫内膜中 VEGF-A 的表达量产生明显影响,因此,我们猜想:复方阿胶浆可能通过调节卵巢雌、孕激素的分泌,进而影响子宫内膜中 VEGF-A 的表达,影响子宫内功能。

在女性妊娠过程中 VEGF-A 起着至关重要的作用^[17],当处于种植窗口期时,子宫内膜中的 VEGF-A 表达量明显增多,其可通过调节子宫内膜微环境而促进胚胎植入^[18],而当其缺失时,胚胎无法完成成功植入。在辅助生殖的相关研究中发现,促排卵后

子宫内膜中 VEGF-A 表达较正常子宫明显减少,VEGF-A 表达的减少也被认为是影响胚胎植入的因素之一^[19],近年来 VEGF-A 已被许多学者视为评价子宫内膜容受性的指标之一。因此此次研究中我们发现复方阿胶浆可增加子宫内膜厚度及子宫内膜中 VEGF-A 的表达量,故推测其可通过调节子宫内膜环境而改善子宫内膜容受性。近年来,辅助生殖技术虽在不断发展,但临床妊娠率仍未满足患者期望,许多育龄期妇女因排卵障碍、卵巢早衰、子宫内膜容受性差等原因而不能成功妊娠,复方阿胶浆作为一种中药复方之剂,其无明显副作用,且可调节女性生殖内分泌轴,调节卵巢功能,改善子宫内膜容受性,或可成为临床辅助不孕症治疗的新选择。

总之,通过此次实验,我们发现复方阿胶浆对子宫内膜形态学及微环境确实存在一定影响,其可能是通过调节卵巢功能而间接作用于子宫,但有关其对卵巢的作用及作用机制,是否能够直接影响卵巢雌、孕激素的分泌,还有待进一步研究。

参考文献:

- [1] Shen L, Chen H, Zhu Q, et al. Identification of bioactive ingredients with immuno-enhancement and anti-oxidative effects from Fufang-Ejiao-Syrup by LC-MSn combined with bioassays [J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 117: 363-371.
- [2] Liu M, Tan H, Zhang X, et al. Hematopoietic effects and mechanisms of Fufang E' jiao Jiang on radiotherapy and chemotherapy-induced myelosuppressed mice [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 152(3): 575-584.
- [3] 李真, 张利宏, 吴晓华. 复方阿胶浆治疗围绝经期综合征 103 例疗效观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2012, 34(11): 插 3-插 4.
- [4] 顾建军, 王令仪. 复方阿胶浆用于女大学生月经失调及痛经的疗效调查分析 [J]. 西部中医药, 2013, 26(11): 86-88.
- [5] 刘红姣, 喻芬, 梁世昌. 复方阿胶浆联合人工周期疗法治疗卵巢早衰 43 例效果观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(2): 71-72.
- [6] 况华进, 陈琳. 复方阿胶浆联合克罗米芬治疗排卵障碍性不孕患者临床研究 [J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 122-125.
- [7] 苗明三. 实验动物和动物实验技术 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 143-144.
- [8] 温勤坚, 王芳, 李英勇. 补肾中药对不孕症治疗机制的研究进展 [J]. 生殖与避孕, 2008, 28(5): 304-307.
- [9] 姚丽雯, 付卫星, 张云, 等. 复方阿胶浆提高排卵障碍性不孕患者妊娠率的疗效和机理研究 [J]. 广州医学院学报, 2015, 43(3): 65-68.
- [10] Peach CJ, Mignone VW, Arruda MA, et al. Molecular pharmacology of VEGF-A isoforms: binding and signalling at

- VEGFR2 [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): E1264.
- [11] Keir LS, Firth R, Aponik L, et al. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 199–214.
- [12] Liu XJ, Bai XG, Teng YL, et al. miRNA-15a-5p regulates VEGFA in endometrial mesenchymal stem cells and contributes to the pathogenesis of endometriosis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(16): 3319–3326.
- [13] Niklaus AL, Babischkin JS, Aberdeen GW, et al. Expression of vascular endothelial growth/permeability factor by endometrial glandular epithelial and stromal cells in baboons during the menstrual cycle and after ovariectomy [J]. *Endocrinology*, 2002, 143(10): 4007–4017.
- [14] 杨丽娜, 段颖, 张英福, 等. 雌激素及植物雌激素对去卵巢大鼠子宫组织 VEGF 表达和形态的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(8): 1041–1044.
- [15] 任琼珍, 钱志红, 胡敏, 等. 缺氧、雌激素、孕激素对子宫内膜间质细胞 VEGF 表达的调节 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20(8): 621–623.
- [16] Huang TS, Chen YJ, Chou TY, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(7): 1358–1371.
- [17] Kim M, Park HJ, Seol JW, et al. VEGF-A regulated by progesterone governs uterine angiogenesis and vascular remodelling during pregnancy [J]. *EMBO Mol Med*, 2013, 5(9): 1415–1430.
- [18] Jeong W, Kim J, Bazer FW, et al. Stimulatory effect of vascular endothelial growth factor on proliferation and migration of porcine trophoblast cells and their regulation by the phosphatidylinositol-3-kinase-AKT and mitogen-activated protein kinase cell signaling pathways [J]. *Biol Reprod*, 2014, 90(3): 50.
- [19] Danastas K, Whittington CM, Dowland SN, et al. Ovarian hyperstimulation reduces vascular endothelial growth factor-A during uterine receptivity [J]. *Reprod Sci*, 2018; 1933719118768703.

[收稿日期]2018-05-28

(上接第 13 页)

- [8] 邢进, 冯育芳, 付瑞, 等. 野生树鼩可培养细菌和真菌携带情况的调查 [J]. *实验动物科学*, 2012, 29(3): 34–38.
- [9] 高家红, 江勤芳, 罗志武, 等. 树鼩正常肠道细菌的培养分离鉴定及其药敏试验研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2009, 19(12): 24–26, 34.
- [10] Li G, Lai R, Duan G, et al. Isolation and identification of symbiotic bacteria from the skin, mouth, and rectum of wild and captive tree shrews [J]. *Zoological Research*, 2014, 35(6): 492–499.
- [11] Magoç T, Salzberg SL. Flash: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies [J]. *Bioinformatics*, 2011, 27(21): 2957.
- [12] Edgar RC. UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads [J]. *Nature Methods*, 2013, 10(10): 996–998.
- [13] Abarenkov K, Nilsson RH, Larsson KH, et al. The UNITE database for molecular identification of fungi—recent updates and future perspectives [J]. *New Phytologist*, 2010, 186(2): 281–285.
- [14] Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, et al. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 1716–1724.
- [15] 梁庆红, 张琳, 段恕诚. 肠道正常菌群对机体免疫调节和造血功能影响的研究进展 [J]. *临床儿科杂志*, 2005, 2(7): 489–491.
- [16] 陆佳, 方秀才. 乳杆菌属治疗肠易激综合征的机制 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2017, 26(2): 218–221.
- [17] 任大勇. 益生乳酸杆菌的黏附及免疫调节作用研究 [D]. 吉林大学, 2013.
- [18] 陈燕, 曹郁生, 刘晓华. 短链脂肪酸与肠道菌群 [J]. *江西科学*, 2006, 24(1): 38–40, 69.
- [19] 李成云. 聚焦高中生物学教材中的“菌类”[J]. *生物学教学*, 2012, 54(7): 66–69.
- [20] Favier CF, Vaughan EE, De Vos WM, et al. Molecular monitoring of succession of bacterial communities in human neonates [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2002, 68(1): 219–226.
- [21] 潘云, 陈向东, 汪辉. 唾液链球菌 K12 防治口腔及相关疾病的研究进展 [J]. *药学与临床研究*, 2017, 24(3): 243–247.
- [22] Wescombe PA, Heng NC, Burton JP, et al. Streptococcal bacteriocins and the case for *Streptococcus salivarius* as model oral probiotics [J]. *Future Microbiol*, 2009, 4(7): 819–835.
- [23] Cosseau C, Devine DA, Dullaghan E, et al. The commensal *Streptococcus salivarius* K12 downregulates the innate immune responses of human epithelial cells and promotes host-microbe homeostasis [J]. *Infect Immun*, 2008, 76(9): 4163–4175.
- [24] Gilad Y, Pritchard JK, Thornton K. Characterizing natural variation using next-generation sequencing technologies [J]. *Trends Genet*, 2009, 25(10): 463–471.
- [25] 王林, 李冰, 朱健. 高通量测序技术在人工湿地微生物多样性研究中的研究进展 [J]. *中国农学通报*, 2016, 32(5): 10–15.

[收稿日期]2018-05-23