

# 血液透析合并冠心病患者血 FT3 的水平变化和临床意义

姜立萍 陈 燊 孟秀云 张国娟 黄 雯

**摘要 目的** 观察维持性血液透析(MHD)患者血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)的水平变化,并探讨其与冠心病的关系。**方法** 选择笔者医院 MHD 患者(MHD 组)85 例,健康体检者(对照组)20 例。采用免疫化学发光法检测血清 FT3、游离甲状腺素(FT4)和促甲状腺激素(TSH)的水平。MHD 患者同时测定血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、血肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、全段甲状旁腺激素(iPTH)和超敏 C 反应蛋白(hsCRP)等指标。将 MHD 患者又分为冠心病组和非冠心病组。**结果** MHD 组血 FT3 水平显著低于对照组( $P < 0.01$ ),与非冠心病组相比,冠心病组 FT3 水平明显降低( $P < 0.01$ )。冠心病组患者年龄较大,透析龄较长,Scr 和 TG 水平低于非冠心病组( $P < 0.05$ ),ALB 水平明显低于非冠心病组( $P < 0.01$ ),hsCRP 水平明显高于非冠心病组( $P < 0.01$ )。Spearman 相关分析结果显示, MHD 患者血 FT3 水平与 Hb( $r = 0.529, P < 0.01$ )和 ALB( $r = 0.585, P < 0.01$ )呈正相关,与年龄( $r = -0.537, P < 0.01$ )和 hsCRP( $r = -0.485, P < 0.01$ )呈负相关;④ Logistic 回归分析,在校正传统和一些非传统的危险因素后,低 FT3 水平与冠心病发病存在相关性( $P < 0.01$ ),进一步校正 hsCRP 或 ALB 后,该相关性不再存在。**结论** MHD 患者尤其是合并冠心病患者血 FT3 水平明显降低,低水平的 FT3 可能通过炎症反应参与冠心病的发生、发展。

**关键词** 甲状腺激素 血液透析 冠心病

中图分类号 R541

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.04.029

**Change of Serum Free Triiodothyronine Level and Its Clinical Significance in Maintenance Hemodialysis Patients with Coronary Heart Disease.** Jiang Liping, Chen Shen, Meng Xiuyun, et al. Department of Nephrology, Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

**Abstract Objective** To investigate the changes of serum free triiodothyronine(FT3) in maintenance hemodialysis(MHD) patients, and to explore the relationship between FT3 and coronary heart disease. **Methods** Eightyfive MHD patients (MHD group) and twenty healthy people (control group) were enrolled in this study. The serum levels of FT3, free thyroxine(FT4) and thyrotropic - stimulating hormone(TSH) were detected by the immune chemiluminescence method. Hemoglobin(Hb), albumin(ALB), serum creatinine(Scr), total cholesterol(TC), triglyceride(TG), intact parathyroid hormone(iPTH) and high - sensitivity C - reactive protein(hsCRP) were determined. The MHD patients were further divided into coronary heart disease group and non - coronary heart disease group. **Results** Compared to the control group, serum FT3 levels were significantly decreased in MHD group( $P < 0.01$ ). The levels of FT3 were also lower in MHD patients with coronary heart disease than those without( $P < 0.01$ ). The patients in coronary heart disease group were older, and had lower serum Scr, TG and ALB levels, and longer dialysis duration and higher hsCRP compared with the non - coronary heart disease group. The Spearman correlation analysis showed that Serum FT3 level was positively related to Hb( $r = 0.529, P < 0.01$ ) and ALB( $r = 0.585, P < 0.01$ ), and was negatively correlated with age( $r = -0.537, P < 0.01$ ) and hsCRP ( $r = -0.485, P < 0.01$ ); ④ Logistic regression analysis revealed that low FT3 is closely associated with coronary heart disease( $P < 0.01$ ) after adjustment for traditional and non - traditional risk factors. However, adjustments for hsCRP or ALB, there was no relationship between FT3 and coronary heart disease. **Conclusion** The levels of FT3 in MHD patients with coronary heart disease are significantly decreased. Low FT3 may be implicated in the pathogenesis of atherosclerosis, partly via inflammation.

**Key words** Thyroid hormones; Hemodialysis; Coronary heart disease

心血管疾病是维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者最常见的并发症和首位死亡原

因,严重影响着患者的生存质量和预后。动脉粥样硬化是发生心血管疾病的重要病理学基础。近年来研究发现,甲状腺激素尤其是血游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine, FT3)代谢异常,在冠心病的病

理生理过程中扮演着重要角色。在非肾病患者低 FT3 水平与冠心病的发生率呈负相关<sup>[1]</sup>。流行病学资料表明慢性肾脏病患者随着肾功能的恶化,发生甲状腺功能减退的风险增加,已有研究显示在慢性肾脏病非透析患者中,合并动脉粥样硬化性心血管疾病的血 FT3 水平显著降低,且低 T3 是预示 MHD 患者心血管疾病死亡的重要危险因素<sup>[2-4]</sup>。目前,国内对 MHD 患者血 FT3 水平与冠心病的关系研究很少。本研究观察了 MHD 患者血 FT3 的水平变化并进行相关因素分析,进一步探讨 MHD 患者动脉粥样硬化的发病机制。

### 资料与方法

1. 一般资料: (1) MHD 组: 选择 2014 年 6 月 ~ 2015 年 6 月在笔者医院行血液透析的 MHD 患者 85 例, 其中男性 44 例, 女性 41 例, 患者年龄 24 ~ 82 岁, 平均  $58.40 \pm 15.31$  岁, 原发病包括慢性肾小球肾炎 31 例, 高血压肾损害 27 例, 糖尿病肾病 19 例, 慢性间质性肾炎 3 例, 多囊肾 1 例, 不明原因 4 例。透析龄 4 ~ 168 个月, 病情稳定。所有入选者凡有以下情况予以剔除: 近 1 个月内有急性感染、手术和创伤史; 近 1 个月内合并急性心、脑血管疾病; 既往有甲状腺疾病史, 合并风湿性疾病活动期、恶性肿瘤、糖尿病酮症酸中毒、严重肝功能损伤、慢性阻塞性肺病以及近 3 个月内应用糖皮质激素、甲状腺素和胺碘酮等可能影响甲状腺功能的药物。(2) 对照组: 健康志愿者 20 例, 其中男性 10 例, 女性 10 例, 患者年龄 26 ~ 72 岁, 平均年龄  $52.10 \pm 11.19$  岁。无明确的心、肝、肺和肾脏疾病史, 无甲状腺疾病、糖尿病、脑血管病及周围血管疾病, 无急性感染性疾病。两组间年龄、性别的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。依据 MHD 患者是否合并冠心病, 又分为冠心病组 36 例, 男性 19 例, 女性 17 例; 非冠心病组 49 例, 男性 25 例, 女性 24 例。患者详细资料见表 1。MHD 合并冠心病的诊断标准<sup>[5]</sup>: 根据既往病史, 结合心电图, 心肌酶谱及冠状动脉造影、支架术或冠状动脉旁路移植术后证实的心绞痛及心肌梗死。血液透析应用德国 Fresenius 4008S 透析机, 碳酸氢盐透析液, 聚砜膜透析器, 血流量 200 ~ 280ml/min, 透析液流量 500ml/min, 普通肝素钠抗凝, 每周透析 3 次, 每次 4h。

2. 方法: 所有研究对象禁食 10h 后, 清晨空腹静脉取血。采用免疫化学发光法测定 FT3、游离甲状腺素 (free thyroxine, FT4) 和促甲状腺激素 (thyrotropic stimulating hormone, TSH) 的水平。MHD 组同时测定

血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血白蛋白 (albumin, ALB)、尿素氮 (blood urea nitrogen, Bun)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、钙 (calcium, Ca)、磷 (phosphate, P)、全段甲状旁腺激素 (intact parathyroid hormone, iPTH) 和超敏 C-反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hsCRP)。记录统计同期的身高、体质量、收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 和舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。计算患者体质量指数 (body mass index, BMI),  $BMI = \text{体重 (kg)} / \text{身高}^2$ 。计算尿素清除指数 ( $Kt/V$ ),  $Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times UF/W$ , 其中  $R = \text{透析后 Bun} / \text{透析前 Bun}$ ,  $t = \text{每次透析时数}$ ,  $UF = \text{超滤量 (kg)}$ ,  $W = \text{透析后体重 (kg)}$ 。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。正态分布资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验; 非正态分布资料采用中位数  $M$  (四分位数间距) 表示, 组间比较使用 *Mann-Whitney* 检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。并采用 *Spearman* 相关分析和 *Logistic* 回归分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 冠心病组和非冠心病组患者一般情况比较: 冠心病组患者年龄较大, 透析龄较长, SCr 和 TG 水平低于非冠心病组 ( $P < 0.05$ ), ALB 水平明显低于非冠心病组 ( $P < 0.01$ ), hsCRP 水平明显高于非冠心病组 ( $P < 0.01$ )。而两组患者在性别比、糖尿病肾病比例、 $Kt/V$ 、BMI、血压、Hb、FBG、TC、HDL、LDL、Ca、P 和 iPTH 等方面差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 1)。

2. MHD 组和对照组血 FT3、FT4 和 TSH 的比较: MHD 组血 FT3 水平显著低于对照组 ( $P < 0.01$ ), FT4 和 TSH 水平与对照相比, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ , 表 2)。与非冠心病组相比, 冠心病组患者 FT3 水平明显降低 ( $P < 0.01$ ), FT4 和 TSH 水平两组之间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

3. 血 FT3 与 MHD 患者各项临床指标的相关性分析: *Spearman* 相关分析结果显示, MHD 患者血 FT3 水平与 Hb ( $r = 0.529, P < 0.01$ ) 和 ALB ( $r = 0.585, P < 0.01$ ) 呈显著正相关, 与年龄 ( $r = -0.537, P < 0.01$ ) 和 hsCRP ( $r = -0.485, P < 0.01$ ) 呈显著负相

**表 1 冠心病组和非冠心病组患者一般情况的比较**

( $\bar{x} \pm s$ ) 或 M(四分位数间距)

指标	非冠心病组	冠心病组
<i>n</i>	49	36
年龄(岁)	51.39 ± 13.81	67.94 ± 11.71 **
性别(男性/女性)	25/24	19/17
糖尿病肾病[ <i>n</i> (%)]	8(16.3%)	11(30.6%)
透析龄(月)	24(8.5,67.0)	60(39.0,81.0) *
Kt/V	1.45 ± 0.27	1.45 ± 0.26
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.62 ± 3.69	24.12 ± 2.77
SBP(mmHg)	135.14 ± 23.65	143.75 ± 19.70
DBP(mmHg)	75.86 ± 13.80	74.75 ± 8.86
Hb(g/L)	105.02 ± 17.14	99.94 ± 12.87
ALB(mmol/L)	35.08 ± 3.81	29.53 ± 4.48 **
Bun(mmol/L)	22.10 ± 1.73	18.07 ± 9.29
Ser(μmol/L)	732.75 ± 269.33	616.67 ± 217.75 *
FBG(mmol/L)	5.59 ± 1.69	6.22 ± 2.41
TC(mmol/L)	4.14 ± 1.06	3.79 ± 1.12
TG(mmol/L)	2.03 ± 1.17	1.42 ± 0.71 *
HDL(mmol/L)	0.95 ± 0.32	0.94 ± 0.24
LDL(mmol/L)	2.46 ± 0.83	2.27 ± 1.05
Ca(mmol/L)	2.18 ± 0.32	2.22 ± 0.20
P(mmol/L)	2.07 ± 0.68	1.84 ± 0.53
iPTH(pg/ml)	222(91.00,549.3)	133.9(93.28,259.80)
hsCRP(mg/L)	2.80(1.09,4.13)	7.70(4.55,14.23) **

与冠心病组相比, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

**表 2 MHD组和对照组血 FT3、FT4 和 TSH 的比较** ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)
对照组	20	4.99 ± 0.46	10.95 ± 2.03	2.38 ± 2.04
MHD组	85	3.65 ± 0.65 *	11.57 ± 2.84	2.27 ± 1.33
非冠心病组	49	3.96 ± 0.60	11.72 ± 2.64	2.33 ± 1.36
冠心病组	36	3.27 ± 0.54#	11.35 ± 3.12	2.07 ± 1.07

与对照组相比 \*  $P < 0.01$ ; 与非冠心病组相比, #  $P < 0.01$

关。与透析龄、Kt/V、BMI、血压、FBG、血脂、Ca、P 和 iPTH 之间无相关性( $P > 0.05$ )。

4. 血 FT3 水平与冠心病 Logistic 回归分析:将有、无冠心病作为因变量,以 FT3 和其他参数作为自变量,进行二分类的 Logistic 回归分析。校正年龄、性别、血糖、血压和血脂等传统危险因素后,FT3 水平与冠心病发病呈负相关( $P < 0.01$ );在传统危险因素基础上,再校正 Hb、Kt/V、Ca、P 和 iPTH 等因素后,低 FT3 水平仍是冠心病的独立危险因素( $P < 0.01$ );进一步校正 hsCRP 或 ALB 后,上述相关性不再存在( $P > 0.05$ ,表 3)。

### 讨 论

终末期肾病患者由于内环境的改变多伴有不同程度的内分泌失调,其中也包括甲状腺功能的异常。

**表 3 血 FT3 水平与冠心病 Logistic 回归分析**

模型	偏回归系数( $\beta$ )	OR	95% 可信区间	<i>P</i>
1	-2.559	0.077	0.015 ~ 0.403	0.002
2	-2.997	0.050	0.007 ~ 0.349	0.003
3	-3.842	0.021	0.001 ~ 1.400	0.072
4	-1.785	0.168	0.011 ~ 2.645	0.205

模型 1. 校正年龄、性别、血糖、血压和血脂;模型 2. 模型 1 + Hb、Kt/V、Ca、P 和 iPTH;模型 3. 模型 2 + hsCRP;模型 4. 模型 2 + ALB

本研究发现 MHD 患者血 FT3 水平较对照组明显降低,而 FT4 和 TSH 两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),此与文献报道相一致<sup>[6]</sup>。但其发生机制尚不明确,可能与 MHD 患者 T4 向 T3 的转化受阻,使 T3 生成减少有关<sup>[7]</sup>。以往认为 T3 水平降低为机体的代偿机制,可以降低机体的能量消耗,目前认为血清甲状腺激素水平降低可对多种心血管疾病产生影响,如冠心病、心力衰竭和心律失常等<sup>[8]</sup>。

甲状腺激素对心血管系统意义重大,临床和实验研究显示 T3 在调节心率、心肌收缩力和外周阻力等方面发挥着重要作用<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,MHD 冠心病组患者血 FT3 水平明显降低,多因素分析表明,在校正传统的和贫血等非传统的危险因素情况下,低 FT3 水平与冠心病密切相关,提示 FT3 水平降低可能与冠心病的发生、发展有关。但其中确切的发病机制还不十分清楚。目前已证实动脉粥样硬化本质上就是一种炎性疾病。大量的研究表明血 hs-CRP 可直接参与动脉粥样硬化的发生,也可通过与其相关的合并症,如低蛋白血症等增加心血管疾病的发生及病死率<sup>[10]</sup>。本研究中 FT3 水平与 hsCRP 存在负相关,与 ALB 存在正相关,提示 FT3 与炎症状态之间存在着联系,此与国外的报道相似,且在 Logistic 回归分析中校正 hsCRP 或 ALB 后,FT3 和冠心病的相关性则不再存在,也进一步说明此相关性可能很大程度上受炎症影响,低 FT3 可能是炎症导致 MHD 患者冠心病发生、发展的中间调节过程。具体机制有待于进一步研究<sup>[11]</sup>。

另外,本研究还显示,冠心病组患者年龄较大,血 FT3 水平与年龄呈显著负相关,高龄无论在普通人群还是 MHD 患者均为冠心病发生的危险因素,高龄患者因合并全身疾病较多,营养状况相对较差,较易出现低 T3 综合征。组间比较发现冠心病组患者透析龄较长,有研究报道,透析龄与大动脉钙化显著相关,且随着透析龄的增加,钙化斑块程度逐步加重,因此透析时间也可能是动脉粥样硬化的影响因素之一<sup>[12]</sup>。

冠心病组患者 SCr 和 TG 水平均低于非冠心病组,可能与营养不良有关,属于 MHD 患者的“逆流行病学”现象的表现之一,与患者的预后差相关<sup>[13]</sup>。MHD 患者血 FT3 水平与 Hb 存在着相关性,目前认为,当甲状腺激素分泌减少时,可影响铁的吸收,使促红细胞生成素分泌减少以及低反应性,而导致贫血。

综上所述,MHD 患者尤其是合并冠心病患者血 FT3 水平明显降低,FT3 水平与年龄、Hb、ALB 和 hsCRP 之间存在相关性;低水平 FT3 可能通过炎症反应参与冠心病的发生、发展。因此,在 MHD 患者心血管并发症的防治中,甲状腺功能状态也不可忽视。

#### 参考文献

- 1 Coceani M, Iervasi G, Pingitore A, *et al.* Thyroid hormone and coronary artery disease: from clinical correlations to prognostic implications [J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32(7): 380 - 385
- 2 Song SH, Kwak IS, Lee DW, *et al.* The prevalence of low triiodothyronine according to the stage of chronic kidney disease in subjects with a normal thyroid - stimulating hormone [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(5): 1534 - 1538
- 3 杜红秀,倪兆慧,施蓓莉,等.慢性肾脏疾病非透析患者血清 T3 水平与心血管并发症的关系 [J]. *诊断学理论与实践*, 2007, 6(6): 519 - 523
- 4 Horáček J, Dusilová S, Kubisová M, *et al.* Thyroid hormone abnormalities in hemodialyzed patients; low triiodothyronine as well as

high reverse triiodothyronine are associated with increased mortality [J]. *Physiol Res*, 2012, 61(5): 495 - 501

- 5 贾凤玉,孟建中.慢性肾脏病(透析)患者的心血管疾病诊疗指南解读 [J]. *中国血液净化*, 2011, 10(10): 570 - 575
- 6 刘茂林,徐刚,陈兆军,等.尿毒症血液透析患者血清瘦素、甲状腺激素与营养代谢的相关性研究 [J]. *临床荟萃*, 2007, 22(20): 1468 - 1470
- 7 王彤,涂阳科,王喜超.终末期肾病患者非甲状腺疾病的甲状腺功能异常研究进展 [J]. *山东医药*, 2009, 49(5): 112 - 113
- 8 薛增明,马长生.甲状腺激素降低与心血管疾病 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(10): 804 - 806
- 9 Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 501 - 509
- 10 巩建华,徐倩.维持血液透析患者心血管疾病与血清超敏 C 反应蛋白、白蛋白水平的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6119 - 6121
- 11 Yavuz D, Sezer S, Yavuz R, *et al.* Free triiodothyronine in hemodialysis patients link with malnutrition and inflammation [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2014, 8(3): 212 - 217
- 12 蔡宏,严玉澄,陆任华,等.维持性血液透析患者腹主动脉钙化发病情况与心血管病的关系 [J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2012, 38(8): 1062 - 1067
- 13 沈晓洁,吴灏,余日臻,等.血液透析患者营养状况与逆流行病学现象的探讨 [J]. *第二军医大学学报*, 2015, 35(1): 13 - 18

(收稿日期:2015-08-29)

(修回日期:2015-09-12)

(接第 180 页)

- 11 Gallacher PD, Gilbert RE, Kanes G. White on white meniscal tears to fix or not to fix? [J]. *Knee*, 2010, 17(4): 270 - 273
- 12 Konan S, Haddad FS. Outcomes of meniscal preservation using all - inside meniscus repair devices [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(5): 1209 - 1213
- 13 Kalliakmanis A, Zourntos S, Bousgas D, *et al.* Comparison of arthroscopic meniscal repair results using 3 different meniscal repair devices in anterior cruciate ligament reconstruction patients [J]. *Arthrosc J Arthrosc Relat Surg*, 2008, 24(7): 810 - 816
- 14 Girolamo LD, Galliera E, Volpi P, *et al.* Why menisci show higher healing rate when repaired during ACL reconstruction? Growth factors release can be the explanation [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2015, 23(1): 90 - 96
- 15 Liu C, Toma IC, Mastrogiacomo M, *et al.* Meniscus reconstruction: today's achievements and premises for the future [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2013, 133(1): 95 - 109
- 16 Baek J, Chen X, Sovani S, *et al.* Meniscus tissue engineering using a novel combination of electrospun scaffolds and human meniscus cells embedded within an extracellular matrix hydrogel [J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(4): 572 - 583
- 17 Yamasaki T, Deie MR, Yasunaga Y, *et al.* Transplantation of meniscus regenerated by tissue engineering with a scaffold derived from a rat meniscus and mesenchymal stromal cells derived from rat bone marrow

[J]. *Artif Organs*, 2008, 32(7): 519 - 524

- 18 Sandmann GH, Eichhorn S, Vogt S, *et al.* Generation and characterization of a human acellular meniscus scaffold for tissue engineering [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2009, 91(2): 567 - 574
- 19 Mandal BB, Park SH, Gil ES, *et al.* Multilayered silk scaffolds for meniscus tissue engineering [J]. *Biomaterials*, 2011, 32: 639 - 651
- 20 Zellner J, Mueller M, Berner A, *et al.* Role of mesenchymal stem cells in tissue engineering of meniscus [J]. *J Biomed Mater Res Part A*, 2010, 94(4): 1150 - 1161
- 21 Gunja NJ, Uthamanthil RK, Athanasiou KA. Effects of TGF - beta1 and hydrostatic pressure on meniscus cell - seeded scaffolds [J]. *Biomaterials*, 2009, 30(4): 565 - 573
- 22 Hamada M, Miyama T, Nagayama Y, *et al.* Repair of a torn medial meniscus with an anteromedial meniscofemoral ligament in an anterior cruciate ligament - injured knee [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2011, 19(5): 826 - 828
- 23 Elattar M, Dhollander A, Verdonk R, *et al.* Twenty - six years of meniscal allograft transplantation: is it still experimental? A Meta - analysis of 44 trials [J]. *Knee Surg Sports Traumatol A*, 2011, 19(2): 147 - 157
- 24 Kim SB, Lee DH, Kim TH, *et al.* Midterm outcomes after meniscal allograft transplantation comparison of cases with extrusion versus without extrusion [J]. *Am J Sports Med*, 2010, 38(2): 247 - 254

(收稿日期:2015-10-14)

(修回日期:2015-10-19)