

# 气道平滑肌在气道重塑中作用的研究进展

史 丽 强丽霞 金寿德

**摘 要** 哮喘和慢性阻塞性肺疾病是临床常见的慢性呼吸系统疾病。在长期炎症等因素刺激下气道出现上皮损伤、上皮网状基膜增厚,黏液细胞化生,气道平滑肌细胞发生增生、肥大、迁移和凋亡抑制等改变,使气道发生结构重塑,最终导致肺功能下降。其中平滑肌细胞的相关改变在气道重塑中起重要作用,阐明气道平滑肌在气道重塑中的作用机制是目前防治哮喘和慢性阻塞性肺疾病的重要课题。本文综述气道平滑肌在气道重塑中主要作用与相关机制及气道重塑对哮喘和慢性阻塞性肺疾病的影响。

**关键词** 气道平滑肌 气道重塑 哮喘 慢性阻塞性肺疾病

**中图分类号** R562 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.11.045

哮喘 (asthma)<sup>[1]</sup> 和慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) (简称慢阻肺)<sup>[2]</sup> 是呼吸系统常见的慢性气道疾病。气道重塑是两者主要发病机制之一。尽管诊疗水平不断提高,哮喘和慢阻肺的发生率与病死率并未明显下降,尤其是发生气道重塑的这部分人群,其治疗难度更大、病死率更高。研究发现,气道平滑肌 (airway smooth muscle, ASM) 在气道重塑过程中发挥着至关重要的作用。目前大量研究表明,气道平滑肌细胞发生增生、肥大、迁移和凋亡抑制,同时表达和释放细胞因子、生长因子以及蛋白酶类可以导致上皮基膜增厚和细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 沉积,引起气道重塑,是最终引起肺功能下降的主要原因。本文就气道平滑肌在气道重塑中的作用及气道重塑对哮喘和慢阻肺的影响做一综述。

## 一、气道平滑肌的功能与作用

气道平滑肌是人类气道主要构成成分之一,广泛分布于大小气道中,但在直径 < 2mm 的小气道中气管软骨逐渐消失,平滑肌相对增多,成为小气道的主要结构成分。气道平滑肌细胞是气道中数目最多和体积最大的细胞,其经典作用是调节气道内腔口径和壁面硬度的动态变化。终末分化的平滑肌细胞除了具有收缩功能外,还能够表达和分泌细胞因子、趋化因子和细胞外基质蛋白,具有增殖等能力。将气道平滑肌定位为气道重塑的效应器,其引发气道狭窄等结

构性的变化,从而严重影响肺通气。

## 二、气道平滑肌在气道重塑中的作用

1. 气道平滑肌的增生、肥大: (1) ASM 增生是气道重塑的一个重要特征: ASM 细胞的异常增殖直接导致 ASM 增生。ASM 的质量增加导致气道壁增厚,是气道高反应性和气流受限最重要的影响因素<sup>[3]</sup>。有研究表明,转化生长因子- $\beta 1$  (transforming growth factor- $\beta 1$ , TGF- $\beta 1$ ) 通过增强 ASM 细胞之间兴奋-收缩偶联机制诱导 ASM 收缩和气道高反应性<sup>[4]</sup>。Tang 等<sup>[5]</sup> 在体外实验中发现,酪氨酸激酶 (abelson, Abl) 可以调节 ASM 收缩和细胞增殖,因此,认为 Abl 可能在体内调节气道高反应性和重塑中发挥着关键作用。(2) ASM 细胞增殖的影响因素: ASM 细胞增殖可能受至少 3 组有丝分裂原影响: 多肽生长因子, G 蛋白偶联受体 (GPCR) 激动剂和促炎细胞因子<sup>[6]</sup>。诱导培养基中 ASM 细胞增生的刺激物包括生长因子如 TGF- $\beta 1$ 、表皮生长因子和血小板衍生生长因子 (PDGF) 及通过 G 蛋白起作用的收缩刺激偶联受体,包括组胺和白三烯 D<sub>4</sub><sup>[7]</sup>。Shi 等<sup>[8]</sup> 研究发现,从卵清蛋白 (OVA) 致敏小鼠的气道中分离的 ASM 细胞,受到 TGF- $\beta 1$  刺激后显示出过度增殖,可能与上调的信号转导蛋白 Smad3 和 TGF- $\beta R II$  相关,并由 Smad3 下游的细胞外调节蛋白激酶 ERK1/2 介导。细胞内  $Ca^{2+}$  水平在调节细胞增殖中起重要作用。Yu 等<sup>[9]</sup> 报道,  $Ca^{2+}$  通过 KCa<sub>3.1</sub> 通道流入细胞内,引起细胞膜超极化来调节人类支气管平滑肌细胞的增殖。试验证明, KCa<sub>3.1</sub> 通道缺陷能减轻哮喘小鼠模型中气道重塑、气道炎症和气道高反应性。(3) ASM 肥大的调节机制: 气道平滑肌的肥大主要由肽

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81670028)

作者单位: 150001 哈尔滨医科大学附属第四医院

通讯作者: 金寿德, 电子信箱: jinshoude@163.com

生长因子的信号传导介导,包括胰岛素样生长因子-1 (IGF-1) 和生长激素 (GH), 后者主要通过调节 IGF-1 的分泌发挥作用。研究表明,  $PI_3K - Akt - mTOR - p70S6$  激酶通路也参与了 ASM 肥大<sup>[10,11]</sup>。研究发现, 内源性表达的层黏连蛋白-2 是肌细胞成熟和肥大所需的<sup>[12]</sup>。 $\alpha 7b\beta 1$  整联蛋白异二聚体通过选择性介导层黏连蛋白-2 促进人气道平滑肌细胞的肥大。哮喘气道中 ECM 蛋白(胶原 I、III 和 V, 纤连蛋白, 腱生蛋白, 透明质酸, 多巴胺和层黏连蛋白-2/ $\beta 2$ )增多。ECM 蛋白在气道中的沉积可以导致气道重塑。鉴于层黏连蛋白积聚与气道重塑的关系, 该糖蛋白及其受体的表达可能是调节成人气道 ASM 肥大的内在机制。

2. 气道平滑肌的迁移:(1) 气道平滑肌细胞迁移的发现: 气道重塑的特点之一是黏膜下层肌成纤维细胞数量增加, 有研究观察到气道固有层内的肌纤维母细胞增多, 也在松散的组织间隙中发现了 ASM 细胞。气道中迁移细胞有两种来源: 肺实质和血液。哮喘患者肺活组织检查证实, 新平滑肌细胞来源于肺实质细胞, 并发现肺肌成纤维细胞受到过敏原刺激后发生迁移, 新平滑肌细胞与分化的 ASM 细胞共同促进纤维细胞的迁移<sup>[13]</sup>。迁移的纤维细胞和 ASM 细胞有助于上皮纤维化。许多生长因子(例如 PDGF) 和促炎症信号蛋白(例如白介素) 刺激 ASM 细胞迁移。CXCL1 趋化因子与组织生长和转移有关, Alalwan 等<sup>[14]</sup> 研究发现, 趋化因子(DARC) 通过调节 ERK-1/2 MAPK 信号通路来促进 CXCL1 抑制 ASM 细胞迁移。(2) ASM 祖细胞及间充质祖细胞在 ASM 迁移中的作用: ASM 的增厚可能是 ASM 细胞或 ASM 祖细胞的迁移引起的。在肺发育过程中, ASM 通过自分泌和旁分泌因子以及细胞-基质相互作用调节 ASM 祖细胞的迁移和分化, 促进气道壁的成熟。在 ASM 迁移过程中通过间充质祖细胞的延长来介导分子和细胞重塑。气道间充质祖细胞同时分化表达平滑肌的收缩蛋白。Wang 等<sup>[15]</sup> 研究发现, 哮喘中的 ASM 重塑可能由肝素结合表皮生长因子(HB-EGF) 介导的 ASM 细胞及其祖细胞迁移通过  $p38^{MAPK}$  依赖性肌动蛋白细胞骨架重构而产生。(3) 气道平滑肌迁移相关的细胞骨架系统: 细胞迁移是一种极化的细胞过程, 涉及细胞突触前部和后部的回缩。在哺乳动物细胞中有 3 种细胞骨架系统: 肌动蛋白细胞骨架, 中间丝网络和微管; 这些结构调控部分或全部迁移过程<sup>[16]</sup>。在所有细胞迁移过程中, 肌动蛋白聚合和解聚是必需

的。肌动蛋白细胞骨架在空间和时间上动态变化, 细胞前部到后部发生突起, 形成伪足, 细胞通过收缩和延伸发生迁移运动。研究表明, 中间丝在迁移过程中发生重组, 协调黏着动力、细胞收缩和核僵化。波形蛋白中间丝在平滑肌细胞中发生磷酸化和组装或拆卸的重新定向, 调节细胞收缩和黏附。运动细胞通过微管框架的前后极化, 在细胞力学、细胞内运输和信号转导等方面调节细胞迁移。ASM 细胞迁移从刺激细胞骨架重塑到细胞器重新定位, 有 GPCR, 酪氨酸激酶(RTK) 和基质黏附蛋白(整联蛋白) 等受体参与。

3. 气道平滑肌的凋亡抑制: ASM 的凋亡抑制与增殖对气道重塑的影响同等重要<sup>[17]</sup>。研究表明, ASM 细胞凋亡抑制促进气道重塑过程<sup>[18]</sup>。在 ASM 细胞应激和凋亡中, 香烟烟雾提取物(CSE) 可以通过激活线粒体途径和死亡受体途径诱导氧化<sup>[19]</sup>。吸烟引起嗜中性粒细胞等炎性细胞增多, 嗜中性粒细胞释放的弹性蛋白酶通过降解 ECM, 降低气道稳定性, 诱导 ASM 的凋亡。微小 RNA 已经成为哮喘发病机制中的关键调节因子。Chen 等<sup>[20]</sup> 研究发现, 抗 miR-145 促进人类 ASM 细胞增殖和骨桥蛋白合成, 抑制体外 ASM 细胞凋亡, 表明抗 miR-145 在气道重塑发病中有重要作用。

4. 影响气道平滑肌在气道重塑中作用的其他机制: 有研究提出, 过度分泌的炎性因子如 TGF- $\beta$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 参与调节 ASM 细胞的增殖、迁移和凋亡<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$  是一种多功能细胞因子, 由多种细胞如巨噬细胞和上皮细胞分泌, 通过促进 ASM 细胞增殖、迁移、凋亡抑制, 上皮成纤维细胞合成, 分泌细胞外基质和新生血管形成, 直接或间接参与气道重塑和慢性炎症过程<sup>[22]</sup>。研究显示, TGF- $\beta$  与膜受体结合, 使 GSK3 $\beta$  上游位点 Akt 磷酸化, 其抑制 GSK3 $\beta$  以解除下游翻译起始因子 eIF2 抑制状态, 同时抑制 mTOR 以调节翻译抑制因子 4E-BP1 磷酸化, 从而促进翻译, 促进蛋白质合成和累积, 致使平滑肌细胞肥大<sup>[23]</sup>。TGF- $\beta$  可激活 ERK, 促进气道平滑肌细胞有丝分裂, 加速平滑肌细胞增殖, 另一方面, 抑制细胞表面死亡受体 FasI 和配体 Fas 连接, 灭活死亡分子 caspase-3 抑制细胞凋亡, 产生抗凋亡效应, 促进平滑肌细胞增殖<sup>[24]</sup>。TGF- $\beta$  和 IL-1 $\beta$  和 IL-6 可通过  $p38^{MAPK}$  途径调节 ASM 细胞迁移<sup>[23]</sup>。

许多基因可以影响气道高反应性和 ASM 功能, 如基因产物 ADAM33 在人 ASM 细胞表面上表达。ADAM33 基因的多态性与不同人群的哮喘和气道高

反应性有关。ADAM33 多态性与肺功能的进行性下降相关联,因此 ADAM33 可能促进气道内的结构变化。研究发现 Abhd2 敲除纯合子小鼠血管平滑肌细胞迁移增加和内膜明显增生,提示 Abhd2 基因可能与平滑肌重塑相关。

### 三、气道重塑对哮喘的影响

RBM 早期增厚、嗜酸性粒细胞和 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润是哮喘的主要特征。其中,RBM 增厚不随年龄,严重程度或哮喘持续时间而改变。哮喘儿童早期即开始发生气道重塑。组织学上,哮喘常表现为气道表面上皮的损伤和脱落。在具有不同严重程度和症状的哮喘患者中,活检标本中表面上皮的损失越大,气道高反应程度越大。基底层下面的网状层(即薄片网状结构)的增厚和透明性是哮喘的特征性变化,其在哮喘中的增厚被称为上皮纤维化。许多哮喘患者,气道内过多地分泌黏液,其与炎性渗出物混合形成高度顽固的塞子,阻塞气道,通过咳嗽非常难以清除。上皮杯状细胞和黏膜腺是腔内黏液的主要来源。随着疾病进展,中央和小型气道中(收缩性)平滑肌过度积累,出现以气道结构改变为主的气道重塑,导致哮喘出现不同程度的不可逆性气流受限。

### 四、气道重塑对 COPD 的影响

COPD 的特征是小气道黏液化生,平滑肌质量增加,气道壁纤维化,形成肺气肿,气道、肺血管和肺实质 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞浸润。其气道重塑相关结构改变多于中老年开始。主要是导致以肺气肿为主要表现的肺实质破坏(或未能修复),小支气管和膜细支气管(即气道直径 < 2mm)发生结构变化会对患者造成不同程度的气流阻塞。增生、肥大引起的 ASM 质量增加对整体气道重塑有显著影响,并且与肺功能下降相关。气道平滑肌在 COPD 的小气道中显著增加,气道壁平滑肌质量变化对小气道气道壁厚的影响远大于大气道。Pini 等研究发现,气道重塑也影响 COPD 患者的大气道,在上皮下层中有更多的 ECM 蛋白沉积。这些变化可能导致 COPD 患者慢性气流阻塞。

### 五、哮喘 - 慢阻肺重叠 (asthma - COPD overlap, ACO)

哮喘和慢阻肺均系以气流受限为主的慢性气道炎症性疾病,是基因和环境因素相互作用的结果。长期持续存在的哮喘常导致气道重塑和部分不可逆性气流受限,即哮喘和慢阻肺共存的状态,定义为哮喘 - 慢阻肺重叠。其除了具有 COPD 和哮喘的典型特征,仍存在本身的独立特点。COPD 患者一旦出现 ACO

表型,平滑肌痉挛、炎症和气道重塑都会加重,使肺功能急剧下降,并出现频发顽固性喘息。提示 COPD、哮喘和 ACO 三者密切相关,但具体关系尚不清楚。

### 六、展望

哮喘和慢阻肺都会发生气道的改变,但受影响的结构和主要解剖部位有差异。小气道改变是哮喘和慢阻肺气道阻塞的重要决定因素。目前的主要治疗措施是在控制外界环境的基础上,常规应用糖皮质激素和支气管扩张剂进行治疗,但这种治疗方案只能改善部分气道炎症及平滑肌痉挛,却无法控制气道重塑的进展。鉴于在哮喘气流阻塞中的重要性,ASM 一直是哮喘治疗的重要目标,支气管热成形术是一种重症哮喘的新疗法,通过支气管镜用射频电流治疗近端气道,从而减少 ASM 肿块并减轻支气管收缩。但这种有创操作在改善 ASM 重塑的同时,还促进了平滑肌细胞分泌炎性因子和血管生成因子,引起炎症反应,所以临床应用不是很广泛。因此明确气道重塑机制,寻找有效的药物治疗靶点,实现哮喘、慢阻肺和 ACO 的个性化精准治疗,是目前亟待解决的问题。

### 参考文献

- 1 Becker AB, Abrams EM. Asthma guidelines: the global initiative for asthma in relation to national guidelines [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17 (2): 99 - 103
- 2 Rodriguezroisin R, Rabe KF, Vestbo J, *et al.* Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time [J]. *Eur Respir J*, 2017, 50 (1): 170 - 176
- 3 Affonce DA, Lutchen KR. New perspectives on the mechanical basis for airway hyperreactivity and airway hypersensitivity in asthma [J]. *J Appl Physiol*, 2006, 101 (6): 1710 - 1719
- 4 Ojiaku CA, Cao G, Zhu W, *et al.* TGF -  $\beta$ 1 evokes human airway smooth muscle cell shortening and hyperresponsiveness via Smad3 [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2017, 311 (2): 179 - 216
- 5 Tang DD. Critical role of actin - associated proteins in smooth muscle contraction, cell proliferation, airway hyperresponsiveness and airway remodeling [J]. *Respir Res*, 2015, 16 (1): 134 - 184
- 6 Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, *et al.* Proliferative aspects of airway smooth muscle [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114 (2): S2 - S17
- 7 Ravasi S, Citro S, Viviani B, *et al.* CysLT 1 receptor - induced human airway smooth muscle cells proliferation requires ROS generation, EGF receptor transactivation and ERK1/2 phosphorylation [J]. *Respir Res*, 2006, 7 (1): 42 - 42
- 8 Shi J, Ming C, Ouyang L, *et al.* Airway smooth muscle cells from ovalbumin - sensitized mice show increased proliferative response to TGF $\beta$ 1 due to upregulation of Smad3 and TGF $\beta$ II [J]. *J Asthma*, 2017, 54 (5): 467 - 475

(下转第 208 页)

- 20 Wei Z, Xiangdong M, Wei H, *et al.* Caveolin - 1 mediates chemoresistance in cisplatin - resistant ovarian cancer cells by targeting apoptosis through the Notch - 1/Akt/NF - kappaB pathway [J]. *Oncol Rep*, 2015, 34 (6) : 3256 - 3263
- 21 Mohammed MK, Shao C, Wang J, *et al.* Wnt/beta - catenin signaling plays an ever - expanding role in stem cell self - renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance [J]. *Genes Dis*, 2016, 3 (1) : 11 - 40
- 22 Hye - Jin D, Gyu - Beom J, Hwa - Yong L, *et al.* The Wnt/beta - catenin signaling/Id2 cascade mediates the effects of hypoxia on the hierarchy of colorectal - cancer stem cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 22966
- 23 Xiaoling W, Dongwang Y, Mujian T, *et al.* Reduced expression of PER3 is associated with incidence and development of colon cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19 (9) : 3081 - 3088
- 24 Hong Z, Feng Z, Sai Z, *et al.* PER3, a novel target of miR - 103, plays a suppressive role in colorectal cancer in vitro [J]. *Bmb Rep*, 2014, 47 (9) : 500 - 505
- 25 Alexander M, Burch JB, Steck SE, *et al.* Case - control study of the PERIOD3 clock gene length polymorphism and colorectal adenoma formation [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33 (2) : 935 - 941
- 26 Relles D, Sendecki J, Chipitsyna G, *et al.* Circadian gene expression and clinicopathologic correlates in pancreatic cancer [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17 (3) : 443 - 450
- 27 Tavano F, Paziienza V, Fontana A, *et al.* SIRT1 and circadian gene expression in pancreatic ductal adenocarcinoma: effect of starvation [J]. *Chronobiol Int*, 2015, 32 (4) : 1 - 16
- 28 Cheng QB, Yi B, Wang JH, *et al.* Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38 (12) : 1197 - 1203
- 29 彭桦, 何前进, 柳湘洁, 等. 生物钟基因 Per 家族在肝内胆管癌组织中的表达及意义 [J]. *山东医药*, 2015, 55 (26) : 50 - 52
- 30 Falin Q, Qing Q, Nan W, *et al.* Genetic polymorphisms in circadian negative feedback regulation genes predict overall survival and response to chemotherapy in gastric cancer patients [J]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 22422
- ( 收稿日期: 2018 - 01 - 24 )
- ( 修回日期: 2018 - 03 - 09 )
- 
- ( 上接第 204 页 )
- 9 Yu Z, Wang Y, Qin L, *et al.* Functional cooperation between KCa3. 1 and TRPV4 channels in bronchial smooth muscle cell proliferation associated with chronic asthma [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 25 (8) : 559 - 572
- 10 Deng H, Hershenson MB, Lei J, *et al.* p70 Ribosomal S6 kinase is required for airway smooth muscle cell size enlargement but not increased contractile protein expression [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2010, 42 (6) : 744 - 752
- 11 Ma L, Brown M, Kogut P, *et al.* Akt activation induces hypertrophy without contractile phenotypic maturation in airway smooth muscle [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2011, 300 (5) : L701 - 709
- 12 Tran T, McNeill KD, Gerthoffer WT, *et al.* Endogenous laminin is required for human airway smooth muscle cell maturation [J]. *Respir Res*, 2006, 7 (1) : 117 - 132
- 13 Boser SR, Mauad T, Araújo - Paulino BB, *et al.* Myofibroblasts are increased in the lung parenchyma in asthma [J]. *PloS One*, 2017, 12 (8) : 0182378 - 0182392
- 14 Alalwan LA, Chang Y, Rousseau S, *et al.* CXCL1 inhibits airway smooth muscle cell migration through the decoy receptor Duffy antigen receptor for chemokines [J]. *J Immunol*, 2014, 193 (3) : 1416 - 1426
- 15 Wang Q, Li H, Yao Y, *et al.* HB - EGF - promoted airway smooth muscle cells and their progenitor migration contribute to airway smooth muscle remodeling in asthmatic mouse [J]. *J Immunol*, 2016, 196 (5) : 2361 - 2367
- 16 Doeing DC, Solway J. Airway smooth muscle in the pathophysiology and treatment of asthma [J]. *J Appl Physiol*, 2013, 114 (7) : 834 - 843
- 17 Leclere M, Lavoie - Lamoureux A, Gelinias - Lymburner E, *et al.* Effect of antigenic exposure on airway smooth muscle remodeling in an equine model of chronic asthma [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2011, 45 (1) : 181 - 187
- 18 Ding MJ, Wang LX, Dai YR. Changes of airway smooth muscle cell apoptosis in asthmatic airway remodeling and the effect of dexamethasone in rats [J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2008, 31 (8) : 607 - 610
- 19 Mebratu YA, Schwalm K, Smith KR, *et al.* Cigarette smoke suppresses bik to cause epithelial cell hyperplasia and mucous cell metaplasia [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183 (11) : 1531 - 1538
- 20 Chen P, Qiu Z, Huang G, *et al.* Anti - miR - 145 promotes human airway smooth muscle cell proliferation and osteopontin synthesis in vitro [J]. *Nanfang Yike Daxue Xuebao*, 2015, 35 (7) : 1073 - 1075
- 21 Perry MM, Durham AL, Austin PJ, *et al.* BET bromodomains regulate transforming growth factor - beta - induced proliferation and cytokine release in asthmatic airway smooth muscle [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290 (14) : 9111 - 9121
- 22 Yeganeh B, Mukherjee S, Moir LM, *et al.* Novel non - canonical TGF - beta signaling networks: emerging roles in airway smooth muscle phenotype and function [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26 (1) : 50 - 63
- 23 Chen G, Khalil N. TGF - beta 1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of map kinases [J]. *Respir Res*, 2006, 3 (7) : 2 - 12
- 24 Chen M, Lv Z, Huang L, *et al.* Triptolide inhibits TGF - beta 1 - induced cell proliferation in rat airway smooth muscle cells by suppressing Smad signaling [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 331 (2) : 362 - 368
- ( 收稿日期: 2018 - 01 - 19 )
- ( 修回日期: 2018 - 01 - 20 )