

气喘就想到心力衰竭、胸痛、心悸、心电图胸前导联 T 波倒置、心肌酶升高就诊断为冠心病、心内膜下心肌梗死、发热、白细胞升高、肺部 X 线有阴影仅想到肺炎等等。(3) 对辅助检查重视不足,并对辅助检查中的异常结果不能联想到 PE 的诊断^[3]。有资料显示^[3,5],患者在误诊前经检查的辅助检查结果中已显示出有意义的结果,如心电图 SI Q III T III、Q III T III、SI Q III (SI,第 I 导联 S 波变深, > 1.5 mm 即有意义;Q III,第 III 导联出现 q 波;T III,第 III 导联 T 波倒置),肺部 X 线阴影,超声心动图肺动脉高压及右心室扩张、动脉血气分析氧及二氧化碳分压降低等。

3.3 基层医院诊断 PE 的策略 本组资料的其他研究结果还显示^[2],确诊后进行有效干预的患者,有效率明显高于误诊后未干预的患者。多数 PE 患者首先就诊的医院为基层医院,故基层医院诊治 PE 的意义尤为重要。PE 患者的表现多样,但对于诊断 PE 的特异性均不高,故基层诊断 PE 应建立综合资料分析的体系及诊断流程,注重鉴别诊断,要综合各种辅助检查有意义的结果、临床表现及危险因素等进行临床综合诊断,注重 D-二聚体与其他辅助检查的联合应用。比如,对于胸痛患者,心电图胸前导联 T 波倒置,是否一定是冠心病?需注意鉴别,如果患者检测血 D-二聚体明显升高,CK-MB 不高,心电图同时伴有 SI Q III T III,心脏超声心动图有肺动脉高压,则提示 PE 的可能性大。荟萃分析结果提

示^[3]:检验室、心电图、超声心动图及胸部 X 线的检查可以作为筛选 PE 的常规检查,对于初步诊断 PE 有一定指导意义,尤其对于基层医院更为重要。需要强调按照目前引起肺动脉高压疾病的分类有很多^[6],应注意筛查诊断。既要避免漏诊、误诊,也要避免“过诊”。

参考文献

- 1 贾卫滨,李 方,崔铁军,等.我国肺动脉栓塞误诊调查分析[J].中华心血管病杂志,2002,30(7):406-409.
- 2 贾卫滨,张春秀,项志敏.中国肺动脉栓塞误诊近 4 年文献分析[J].中华心血管病杂志,2006,34(3):277-280.
- 3 贾卫滨,李长江,朱明祥,等.我国 20 年间肺栓塞误诊文献中辅助检查特点及误诊原因的调查分析[J].中国循环杂志,2003,18(5):358-361.
- 4 郑贯中,张桂霞,徐 立.肺栓塞误诊 251 例分析[J].中国误诊学杂志,2002,2(4):599-600.
- 5 贾卫滨,何东华,项志敏.肺栓塞心电图鉴别诊断及研究进展[J].中国实用内科杂志,2007,27(5):382-385.
- 6 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.肺动脉高压筛查诊断与治疗专家共识[J].中华心血管病杂志,2007,35(11):979-987.

[收稿日期 2009-04-22][本文编辑 宋卓孙 黄晓红]

新进展综述

肾母细胞瘤的血管生成调节因子和多药耐药研究进展

董淳强(综述)

作者单位:530021 南宁,广西医科大学第一附属医院小儿外科

作者简介:董淳强(1977-),男,硕士学位,主治医师,研究方向:小儿肿瘤外科的基础和临床。电话:0771-5356519,

E-mail: dongchunqiang@163.com

[摘要] 肾母细胞瘤(Wilms tumor, WT)是小儿常见的恶性实体肿瘤,随着放疗、化疗和手术治疗水平的进步极大提高了 WT 的生存率,尽管如此,仍有部分患儿预后不佳,肿瘤复发、转移和化疗失败是主要原因。肿瘤的复发和转移,对化疗药物的不敏感与肿瘤的血管生成调节和多药耐药有关,该文总结了目前 WT 所研究的血管生成调节因子和多药耐药因子及其作用机制,为提高该症的治疗效果提供基础研究参考。

[关键词] Wilms 瘤; 血管生成调节剂; 多药耐药相关蛋白类; 预后

[中图分类号] R 737.11 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)06-0657-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.06.47

Research of vascularization regulatory factor and multidrug resistance in Wilms tumor DONG Chun-qiang.
Department of Pediatric Surgery, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] Wilms tumor (WT) is the most common malignant renal solid tumor in children. Dramatic improvements in survival have occurred as the result of advances in surgical management, irradiation and chemotherapy, however some cases are in poor prognosis and recidivation, metastasis and the fail of chemotherapy are the main

cause. The tumor's recidivation, metastasis and insensitivity to chemotherapy are correlated with vascularizative regulatory and multidrug resistance. With the purpose of improving the therapeutic effect and survival, this article summarize current researches in WT and their mechanism of action.

[Key words] Wilms tumor; Angiogenesis inducing agents; Multidrug resistance - associated proteins;

Prognosis

肾母细胞瘤(Wilms tumor, WT)是小儿常见的肾脏恶性实体肿瘤,由于化疗、放疗和手术的综合应用,目前该症患者的5年生存率已达到90%,但仍有约10%的患儿由于复发、转移以及对化疗药物的不敏感导致治疗效果不佳而死亡。肿瘤的生长侵袭和转移需要新生血管,而肿瘤的多药耐药是导致化疗失败的原因之一,因此有必要对肾母细胞瘤的血管生成调节因子和多药耐药进行研究,本文将对此进行综述。

1 血管生成诱导因子

新生血管与肿瘤的发生、发展、转移有着密切的联系,它是肿瘤赖以生长和生存的物质基础,是影响肿瘤生物学行为的重要因素,而肿瘤血管的生成又是一个极其复杂的过程,它包括选择性降解血管基底膜及其周围的细胞外基质,内皮细胞的分裂、转移和增殖,管腔结构以及血管外膜的形成等过程,这些过程受血管生成诱导因子的调节。

1.1 血管内皮细胞生长因子 血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种有生物学效应的血管原性肽,由分子量为18~24 kD的两个相同亚单位通过二硫键结合,形成分子量为45 kD的同源二聚体蛋白。其生物学活性主要包括选择性刺激内皮细胞分裂,增加微血管的通透性以及改变细胞外基质,从而促进生长的毛细血管穿透侵入组织内。作为肿瘤脉管系统的生成开关,VEGF可以使血管通透性明显增加,与内皮细胞细胞膜上的特异性受体结合,通过旁分泌机制刺激血管内皮细胞分裂、增殖及迁移,从而促进肿瘤膨胀性的生长,造成细胞逐渐缺氧,并在其内部形成缺氧区,刺激新生血管的生长,在肿瘤的生长和侵袭、转移中起着重要调控作用。目前研究证明,抑制VEGF的表达则肿瘤和新生血管的生长将受到遏制。在WT的动物模型中发现VEGF随病程的发展而表达增强,与肿瘤发生、发展以及转移明显相关,在小儿WT研究中发现,VEGF主要由WT的胚芽细胞和上皮细胞表达,其中胚芽细胞的VEGF表达影响预后,VEGF的升高预后较差^[1]。

1.2 成纤维细胞生长因子 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)是一类由FGF基因家族编码的结构相关的蛋白质,其分子质量一般在20~30 k u,它包括酸性成纤维细胞生长因子aF-GF和碱性成纤维细胞生长因子bF-GF,在许多肿瘤中都起着重要的作用^[2]。bFGF在血管生成中的作用尤其突出,是血管内皮细胞中很强的促分裂因子和趋化因子,通过和不同的内皮细胞表面受体结合激活其血管原性,同时,bFGF还可抑制内皮细胞的凋亡,促进血管形成,作为趋化因子,bFGF可以趋化血管内膜的多种细胞,并诱导这些细胞表达蛋白水解酶、胶原酶等,促进内皮细胞增殖、迁移,降解细胞外基质蛋白的能力,诱导血管的生成^[3]。许多

肿瘤细胞均能合成FGF,受其调控,它们可以通过自分泌或旁分泌途径刺激肿瘤细胞而促进其增殖,也可以通过加速和促进肿瘤组织血管内皮细胞生长,从而使肿瘤组织的发展获得充分的营养,并加速了癌细胞随血液的转移^[4]。在WT中,FGF的表达主要在胚芽细胞^[5],尿FGF检测证明其与WT的临床分期和预后关系密切,FGF升高意味着临床分期的增高和预后较差^[6]。

1.3 缺氧诱导因子 缺氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1, HIF-1)是一类氧敏感性转录激活因子,能够激活多种缺氧反应性基因的表达式。HIF-1是由HIF-1 α 和HIF-1 β 两个亚基组成的异二聚体,其中HIF-1 α 是唯一的氧调节单位,决定HIF-1的活性。在缺氧条件下,HIF-1 α 变得稳定,并与辅助激活因子CBP/p300等相互作用,调节肿瘤基因的活性。作为恶性肿瘤诱导新生血管形成的主要调控因子,HIF-1通过增强下游靶基因VEGF等的表达,影响血管生成,促进肿瘤细胞的生长和发育^[7]。在WT的免疫组化检测中发现HIF-1广泛存在于肿瘤细胞的各个成分中,与VEGF的表达成正相关刺激肿瘤的生长和新生血管的形成^[8],同时还刺激WT1基因的表达并协同抑制肿瘤细胞的凋亡^[9],HIF-1的表达与WT临床分期和预后相关,高表达意味着预后不佳。

1.4 c-Myc 基因 c-Myc基因是Myc原癌基因家族中的一员,是一种多向性转录调节器。它能够诱导基因组产生不稳定性,影响肿瘤的起始和发展^[10],在细胞增殖、分化和程序性细胞死亡过程中起着重要的作用^[11]。c-Myc基因还参与肿瘤血管的生成,是血管新生的一个重要调节因子,这一机制与调节诱导VEGF^[12]和金属蛋白酶有关^[13]。VEGF启动子的定向诱变结合c-Myc后,可诱导VEGF在低氧条件下表达,促进血管的生成和肿瘤的发生。也有研究表明,miRNA活化Myc^[14], β 细胞中Myc的激活可快速诱导促炎反应细胞因子IL-1 β 的表达和释放,促进内皮细胞增殖,是Myc诱导血管发生起始的效应器^[15]。在WT中,c-Myc在肿瘤细胞的表达主要接受WT1基因的正向调控,其水平的高低直接影响肿瘤的增殖和血管生成^[16]。

1.5 除此外还有多种血管生成诱导因子,如血管生成素、基质金属蛋白酶、内皮素、转化生长因子等,这些生长因子均有特异的促血管生成作用,通过受体与相应的靶细胞结合,促进血管内皮细胞的分裂,诱导新生血管的形成,为肿瘤的发生发展提供有利的条件,但在WT的研究中,部分诱导因子的表达、调控尚未清楚。总之,肿瘤血管的形成机制非常复杂,并不只包含几种促血管生成因子和单一信号途径,如果一种信号分子被阻断,肿瘤可以通过其他的信号分子来形成血管体系。

2 多药耐药

多药耐药 (multidrug resistance, MDR) 是肿瘤的重要耐药机制,是肿瘤化疗失败的主要原因之一,是指由一种药物诱发,但同时又对其他多种结构和作用机制迥异的抗癌药物产生交叉耐药^[17]。耐药的机制主要有以下几个方面:(1)膜糖蛋白介导的药物外排泵机制。为能量依赖性药物外排泵,可将细胞内药物浓度减低或形成隔室化分布,完成其耐药作用。(2)酶介导机制。(3)凋亡调控基因介导机制。抗肿瘤药物主要通过诱导细胞凋亡发挥作用,目前对 WT 多药耐药研究较多的为膜糖蛋白介导的药物外排泵机制。

2.1 P-糖蛋白 P-糖蛋白(P-gp)是属于 ATP 结合盒家族的转运因子,是一种跨膜糖蛋白,由 1 280 个氨基酸残基组成。氨基端与羧基端两段氨基酸序列对称,同源性达 78%,每一部分各有 6 个螺旋横跨细胞膜和一个胞内 ATP 结合点,分子量为 170 kD。P-gp 的基因称为 *mdr1* 基因,位于染色体 7q21.1,属于 *mdr* 基因组成员。MDR 发生的机制十分复杂,其中,多药耐药基因 *mdr1* 编码的 P-gp 高表达是耐药的主要机制,P-gp 是具有能量依赖性“药泵”功能的跨膜糖蛋白,可将带正电荷的疏水亲脂性的化疗药物泵出细胞外从而出现耐药特性^[17]。正常情况下,*mdr1* 基因编码产物在肝、胆管上皮、胰管、大小肠的柱状上皮、肾脏近曲小管、肾上腺、造血干细胞、外周淋巴细胞均有高表达,它是细胞的一种自我保护机制,与某些细胞的分泌功能有关。研究表明,P-gp 水平随 *mdr1* 基因扩增及 mRNA 增加而增加,细胞耐药性亦随之增加,P-gp 可能同时存在多种药物结合点,因而具有多种药物泵出功能,其表达与萘环类化合物、长春碱类、紫杉醇类和鬼臼毒素类、放线菌素 D 耐药相关,大量研究显示 P-gp 高表达伴随肿瘤预后不良,可作为肿瘤患者预后评价指标^[18]。在 WT 中,*mdr1* 基因表达的 p-gp 存在于肿瘤细胞各个成分中甚至瘤体微血管上皮细胞中,P-gp 的表达与临床分期无关系而在间变细胞的表达增多,上皮细胞的表达与预后存在明显负相关关系。因此,WT 的血管-瘤体屏障和间变细胞在 P-gp 高表达的作用下出现了化疗抵抗的作用^[19-21]。目前较多的研究证明,随着化疗次数和化疗药物浓度的增加,P-gp 的表达增高。

2.2 多药耐药蛋白 多药耐药蛋白(MRP)是由 MRP 基因(定位于人 16q13.1,其 mRNA 长 6.5 kb)编码 1 531 个氨基酸组成,相对分子量为 190 kD 的继 P-gp 之后发现的第 2 跨膜转运蛋白质,具有 ATP 结合域及能量依赖的药物外输功能^[22]。MRP 主要分布于细胞膜,与 P-gp 介导的 MDR 不同,表现为耐药谱差异并定位于粗面内质网、细胞膜、高尔基体、细胞囊泡等处,从而可使药物重新分布而离开作用靶点,参与有机阴离子和某些亲电子药物(鬼臼乙叉甙、萘环类抗生素)的跨膜转运,MRP2 还参与铂类的耐药。在 WT 的研究中发现,MRP 存在于肿瘤胚芽细胞和肾小管结构中,其表达与化疗效果和预后相关,表达减少时化疗的敏感度增高,预后较好^[23],但是,化疗后 MRP 的表达未见报道。

2.3 肺耐药相关蛋白 肺耐药相关蛋白(LRP)的编码基因

位于 16q13.1-16q11.2,与 MR 基因相距约 27 cm,为编码 110000 蛋白^[17],该蛋白作为人体主要穹窿蛋白 LRP/MVP,是与聚泡相关联的细胞质微粒体,约 5% 的穹窿蛋白位于核孔复合体上,作为该复合物的转运单位控制着上万种底物的双向核-质转运。LRP 不仅对萘环类、生物碱、鬼臼毒素类产生耐药,也对以肿瘤细胞的 DNA 为作用靶点的非 P-gp 和 MRP 介导耐药的顺铂、卡铂、马法兰等烷化剂等药物产生耐药,LRP 引起 MDR 主要通过核屏蔽机制,参与将药物从核转运到质的过程,改变药物在作用靶中的聚集,从而导致 MDR,LRP 在肿瘤 MDR 中的作用也是依赖 ATP 能量,使药物外排,使胞内药物浓度降低,减少细胞毒作用。在 WT 中,LRP 主要由胚芽细胞的上皮细胞表达并且与临床分期有着重要的关系^[24],其表达的程度与临床预后有重要关系^[23],目前化疗后 LRP 的表达改变情况未见报道。

2.4 DNA 拓扑异构酶 DNA 拓扑异构酶(TOPO)是 DNA 复制和转录所需的基本核酶,分为 I 和 II 两类,是酶介导的 MDR。其中 TOPO I 是喜树碱和萘环类抗癌药物的重要靶点,TOPO II 是许多插入剂、鬼臼乙叉甙的重要靶点。这些药物通过与 DNA 交链形成共价复合物,引起 DNA 永久性损伤(DNA 断裂),导致肿瘤细胞死亡,若该酶含量减少,活性降低,复合物形成减少而产生耐药。在 WT 的治疗中鬼臼乙叉甙是重要的化疗药物,所以 TOPO II 的研究较多,肿瘤上皮细胞表达 TOPO II 显著,是区别于肾脏肿瘤的重要区别标记物^[25],其表达程度与化疗成显著性负相关^[26],甚至在间变细胞的高表达则意味着肿瘤具有较高的侵袭性^[25]。

2.5 在介导 MDR 的机制中,尚有乳腺相关耐药蛋白(BCRP),GSTs 和 PKC 酶,P53 和 bcl-2 家族,C-myc,C-jun,C-jon 等基因参与肿瘤细胞耐药,此外,肿瘤细胞的活性,肿瘤微环境的改变如低氧,pH 值的改变等也影响肿瘤细胞耐药,多种复杂因素在 WT 的作用有待于进一步研究。

3 展望

随着人们对血管生成调节因子及其功能认识的不断深入,针对肿瘤新生血管的靶向治疗也得到越来越多人的重视,以新生血管形成的各个环节及其相应的调节因子为靶点,研制血管生成抑制剂,控制肿瘤的生长和转移,已成为治疗肿瘤的一个新的途径和有效方法。肿瘤多药耐药的问题仍然是目前临床治疗所面临的主要困难之一,对其进行全面深入的研究将有助于恶性肿瘤的治疗,随着高效低毒逆转剂的不断发现以及基因治疗技术的不断发展并逐渐应用于临床,肿瘤对化疗药物的耐药性将会被克服。虽然这些研究多数仍处于基础实验和临床试验阶段,未能真正体现其临床实用价值,但随着基础研究的深入和药物的开发利用必将为 WT 的治疗开辟崭新领域。

参考文献

- 1 Ghanem MA, van Steenbrugge GJ, Sudaryo MK, et al. Expression and prognostic relevance of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor (FLT-1) in nephroblastoma[J]. J Clin

- Pathol, 2003, 56(2): 107 - 113.
- 2 Smolej L, Andrys C, Krejssek J, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) are elevated in peripheral blood plasma of patients with chronic lymphocytic leukemia and decrease after intensive fludarabine - based treatment[J]. Vnitr Lek, 2007, 53(11): 1171 - 1176.
 - 3 Presta M, Dell'Era P, Mitola S, et al. Fibroblast growth factor/fibroblast growth factor receptor system in angiogenesis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 159 - 178.
 - 4 Mohammadi M, Olsen SK, Ibrahim OA. Structural basis for fibroblast growth factor receptor activation[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(2): 107 - 137.
 - 5 Skoldenberg EG, Christiansson J, Sandstedt B, et al. Angiogenesis and angiogenic growth factors in Wilms tumor[J]. J Urol, 2001, 165(6 Pt 2): 2274 - 2279.
 - 6 Lin RY, Argenta PA, Sullivan KM, et al. Diagnostic and prognostic role of basic fibroblast growth factor in Wilms' tumor patients[J]. Clin Cancer Res, 1995, 1(3): 327 - 331.
 - 7 Ke Q, Costa M. Hypoxia - inducible factor - 1 (HIF - 1) [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70(5): 1469 - 1480.
 - 8 Karth J, Ferrer FA, Perlman E, et al. Coexpression of hypoxia - inducible factor 1 - alpha and vascular endothelial growth factor in Wilms' tumor[J]. J Pediatr Surg, 2000, 35(12): 1749 - 1753.
 - 9 Wagner KD, Wagner N, Wellmann S, et al. Oxygen - regulated expression of the Wilms' tumor suppressor Wt1 involves hypoxia - inducible factor - 1 (HIF - 1) [J]. FASEB J, 2003, 17(10): 1364 - 1366.
 - 10 Kaposi - Novak P, Libbrecht L, Woo HG, et al. Central role of c - Myc during malignant conversion in human hepatocarcinogenesis[J]. Cancer Res, 2009, 69(7): OF1 - 8.
 - 11 Kenneth NS, White RJ. Regulation by c - Myc of ncRNA expression [J]. Curr Opin Genet Dev, 2009, 19(1): 38 - 43.
 - 12 Mizukami Y, Fujiki K, Duerr EM, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor through the induction of phosphatidylinositol 3 - kinase/Rho/ROCK and c - Myc[J]. J Biol Chem, 2006, 281(20): 13957 - 13963.
 - 13 Lu Q, Hong W. Bcl2 enhances c - Myc - mediated MMP - 2 expression of vascular smooth muscle cells [J]. Cell Signal, 2009 Jul, 21(7): 1054 - 1059. Epub 2009 Mar 1.
 - 14 Dews M, Homayouni A, Yu D, et al. Augmentation of tumor angiogenesis by a Myc - activated microRNA cluster[J]. Nat Genet, 2006, 38(9): 1060 - 1065.
 - 15 Shchorr K, Shchorr E, Rostker F, et al. The Myc dependent angiogenic switch in tumors is mediated by intedeukin 1β[J]. Genes Dev, 2006, 20(18): 2527 - 2538.
 - 16 Udtha M, Lee SJ, Alam R, et al. Upregulation of c - MYC in WT1 - mutant tumors: assessment of WT1 putative transcriptional targets using cDNA microarray expression profiling of genetically defined Wilms' tumors[J]. Oncogene, 2003, 22(24): 3821 - 3826.
 - 17 Perez - Tomas R. Multidrug resistance: retrospect and prospects in anti - cancer drug treatment[J]. Curr Med Chem, 2006, 13(16): 1859 - 1876.
 - 18 Stein WD, Bates SE, Fojo T. Intractable cancers: the many faces of multidrug resistance and the many targets it presents for therapeutic attack[J]. Curr Drug Targets, 2004, 5(4): 333 - 346.
 - 19 Camassei FD, Arancia G, Cianfriglia M, et al. Nephroblastoma: multidrug - resistance P - glycoprotein expression in tumor cells and intratumoral capillary endothelial cells[J]. Am J Clin Pathol, 2002, 117(3): 484 - 490.
 - 20 Oda Y, Rose I, Radig K, et al. Expression of MDR1/p - glycoprotein and multidrug resistance - associated protein in childhood solid tumours[J]. Virchows Arch, 1997, 430(2): 99 - 105.
 - 21 Re GG, Willingham MC, el Bahtimi R, et al. Anaplasia and drug selection - independent overexpression of the multidrug resistance gene, MDR1, in Wilms' tumor[J]. Mod Pathol, 1997, 10(2): 129 - 136.
 - 22 Hoffmann U, Kroemer HK. The ABC transporters MDR1 and MRP2: multiple functions in disposition of xenobiotics and drug resistance [J]. Drug Metab Rev, 2004, 36(3 - 4): 669 - 701.
 - 23 Fridman E, Skarda J, Pinthus JH, et al. Expression of multidrug resistance - related protein (MRP - 1), lung resistance - related protein (LRP) and topoisomerase - II (TOPO - II) in Wilms' tumor: immunohistochemical study using TMA methodology [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2008, 152(1): 47 - 51.
 - 24 Efferth T, Bode ME, Schulten HG, et al. Differential expression of the lung resistance - related protein/major vault protein in the histological compartments of nephroblastomas[J]. Int J Oncol, 2001, 19(1): 163 - 168.
 - 25 Tretiakova M, Turkyilmaz M, Grushko T, et al. Topoisomerase II alpha in Wilms tumors: gene alterations and immunexpression[J]. J Clin Pathol, 2006, 59(12): 1272 - 1277.
 - 26 Sugimura J, Yang XJ, Tretiakova MS, et al. The BT. Gene expression profiling of mesoblastic nephroma and Wilms' tumors - comparison of clinical implications[J]. Urology, 2004, 64(2): 362 - 368.

[收稿日期 2009 - 03 - 17][本文编辑 谭毅 黄晓红]