

大蒜新素对变应性鼻炎患者外周血白介素 4 和 γ 干扰素的影响

李玉晓¹⁾, 张玲²⁾, 何晓光¹⁾, 陈冬³⁾, 李添应³⁾

(1) 昆明医科大学第一附属医院头颈外科, 云南昆明 650031; 2) 云南省中医医院耳鼻咽喉头颈外科, 云南昆明 650030; 3) 中山大学附属一院耳鼻咽喉科, 广东广州 510080

[摘要] **目的** 研究大蒜新素对变应性鼻炎患者外周血白介素 4 (interleukin, IL-4) 和 γ 干扰素 (interferon, IFN- γ) 的影响. **方法** 66 例研究对象均来自云南省中医医院, 变应性鼻炎患者 44 例, 其中男 21 例, 女 23 例, 年龄 22~48 岁 (中位数 36 岁), 均经变应原皮肤点刺试验确诊, 变应性鼻炎患者被分为药物治疗组和阳性对照组, 各 22 例. 药物治疗组患者口服大蒜新素 40 mg, 4 次/d, 共 14 d; 阳性对照组患者口服等剂量的淀粉胶囊, 时间、频次相同. 阴性对照组 22 例, 其中男 10 例, 女 12 例, 年龄 20~42 岁 (中位数 33 岁), 每日口服大蒜新素 40 mg, 4 次/d, 共 14 日. 实验前与实验结束后各抽取外周静脉血 5 mL, 分离出血浆, 用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血浆中 IL-4 和 IFN- γ 的浓度. **结果** 药物治疗组、阳性对照组、阴性对照组分别有 3 例、3 例、4 例退出实验; 药物治疗组、阳性对照组、阴性对照组服实验前、后血浆中 IL-4 的浓度 (pg/mL) 分别为 53.20 ± 10.10 、 51.94 ± 10.40 、 35.67 ± 5.69 和 35.87 ± 8.82 、 50.27 ± 9.68 、 33.53 ± 4.86 ; 血浆中 IFN- γ 的浓度 (pg/mL) 分别为 45.66 ± 9.43 、 46.04 ± 10.87 、 65.11 ± 10.93 和 57.01 ± 13.34 、 45.64 ± 8.90 、 71.07 ± 8.51 . 实验前, 药物治疗组与阳性对照组患者血浆 IFN- γ 和 IL-4 水平均无显著性差异 ($P > 0.05$), 分别与阴性对照组比较, 变应性鼻炎患者血清中 IL-4 水平明显高于阴性对照组, 而 IFN- γ 水平明显低于阴性对照组, 均有显著性差异 ($P < 0.05$). 实验后, 药物治疗组血浆 IL-4 水平明显低于阳性对照组, 而 IFN- γ 水平明显高于阳性对照组, 但仍低于阴性对照组, 均有统计学意义 ($P < 0.05$), 药物治疗组 IL-4 水平接近阴性对照组, 无显著性差异 ($P > 0.05$). 药物治疗组实验后 IL-4 水平较实验前明显下降, 而 IFN- γ 水平较实验前明显升高, 均有显著性差异 ($P < 0.05$). 阴性对照组实验后血清 IFN- γ 水平有所升高, 有显著性差异 ($P < 0.05$), 而 IL-4 水平稍有下降, 无统计学意义 ($P > 0.05$). 阳性对照组患者血浆 IL-4 水平和 IFN- γ 水平实验前、后无明显变化. **结论** 大蒜新素能明显改善变应性鼻炎患者的临床症状, 其作用机制可能是通过降低血浆中 IL-4 的浓度, 同时升高 IFN- γ 水平, 恢复 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡.

[关键词] 鼻炎; 变应性; 细胞因子; 大蒜新素; IL-4; IFN- γ

[中图分类号] R765.21 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-4706 (2012) 06-0074-05

Effect of Garlicin on Serum IL-4 and IFN- γ in Allergic Rhinitis Patients

LI Yu-xiao¹⁾, ZHANG Ling²⁾, HE Xiao-guang¹⁾, CHEN Dong³⁾, LI Tian-ying³⁾

(1) Dept. of Head and Neck Surgery, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650031; 2) Dept. of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The Hospital of traditional Chinese Medicine of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650030; 3) Dept. of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Sun-Yet San University, Guangdong Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To investigate effect of garlicin on serum IL-4 and IFN- γ in peripheral blood in allergic rhinitis patients. **Methods** All subjects were sixty people who came from Department of Otorhinolaryngology

[基金项目] 云南省科技厅科技研究基金资助项目 (2011FZ120); 昆明医科大学第一附属医院博士启动基金项目 (2010BS01)

[作者简介] 李玉晓 (1972~), 男, 河南平舆县人, 医学博士, 讲师, 主要从事耳鼻咽喉头颈外科、鼻腔鼻窦、咽喉头颈部疾病的诊治工作.

[通讯作者] 何晓光. E-mail: hexg1018@yahoo.com.cn

Head and Neck Surgery, the Hospital of Traditional Chinese Medicine of Yunnan Province. Among them, forty-four allergic rhinitis patients (male 21, female 23, age range from 22 to 48 years old, median 36 years old) who were diagnosed by the allergen skin prick test were randomly divided into two groups: pharmaceutical group and positive control group, 22 in each group. 22 subjects without atopic disease were selected into negative control group (male 10, female 12, age range from 20 to 42 years old, median 33 years old). 40mg of capsule of garlicin was taken for each patient in pharmaceutical group and negative control group and 40 mg of capsule of farina for positive control group, orally, four times per day, 14 days totally. At the beginning and the end of study, 5 mL of peripheral blood was extracted from each patients for collecting plasma. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was utilized to detect the serum levels of IL-4 and IFN- γ . **Results** Three patients in pharmaceutical group, three patients in positive control group and four people in negative control group retreated from this study. In pharmaceutical group, positive control group and negative control group, before and after this study, the serum levels of IL-4 were (53.20 \pm 10.10) pg/mL, (51.94 \pm 10.40) pg/mL, (35.67 \pm 5.69) pg/mL and (35.87 \pm 8.82) pg/mL, (50.27 \pm 9.68) pg/mL, (33.53 \pm 4.86) pg/mL, respectively, and those of IFN- γ were (45.66 \pm 9.43) pg/mL, (46.04 \pm 10.87) pg/mL, (65.11 \pm 10.93) pg/mL and (57.01 \pm 13.34) pg/mL, (45.64 \pm 8.90) pg/mL, (71.07 \pm 8.51) pg/mL, respectively. Before investigation, there were no significant difference in the serum levels of IL-4 and IFN- γ between pharmaceutical group and positive control group. The serum levels of IL-4 in allergic rhinitis patients were higher than those in negative control group, while the serum levels of IFN- γ were lower, and there were significant difference for them in negative control group compared with pharmaceutical group and positive control group, respectively. After study, the serum levels of IFN- γ were higher in pharmaceutical group than those in positive control group, while the levels of IL-4 were lower, there were significant difference for them between pharmaceutical group and positive control group. The serum levels of IL-4 in pharmaceutical group after treatment were notably declined and the levels of IFN- γ were markedly increased, and there were significant difference compared with before treatment. There was no notable variation in the serum levels of IFN- γ and IL-4 in positive control group patients after study compared to before study. In negative control group, the serum levels of IL-4 after study were slightly declined, and serum levels of IFN- γ after study were increased notably, there was significant difference compared with before study. **Conclusions** Garlinci could ameliorate clinical symptoms of allergic rhinitis patients and increase serum level of IFN- γ and decrease serum level of IL-4 markedly in allergic rhinitis patients. It plays an important role in regulating serum levels of cytokines of Th1 and Th2.

[**Key words**] Rhinitis; Allergy; Cytokine; Garlicin; IL-4; IFN- γ

变应性鼻炎 (allergic rhinitis, AR) 是一种常见病、多发病, 严重影响患者的健康。其发病机制复杂, 机理尚不甚明确, 目前认为是特应性体质的患者在外界变应原的作用下, 通过 IgE 介导的变应性疾病, 是一种由多种炎性细胞和炎性介质共同参与的炎症反应。在多种炎性细胞和炎性介质构成的复杂的网络中, Th2 细胞及其分泌的细胞因子扮演着极其重要的角色。IL-4 和 IL-5 在变应性鼻炎的发病中起重要作用^[1]。近来研究发现^[2], 变应性鼻炎大鼠外周血中 IL-4 明显升高, 而 IFN- γ 显著降低, 二者的比例失调可能是变应性鼻炎的病理机制, 在变应性鼻炎的发生发展过程中其主要作用。目前, 就其治疗而言, 尚无根治方法, 选择恰当的治疗方法, 努力恢复 Th1 和 Th2 细胞免疫反应的平衡状态可能是治疗 AR 的核心目的^[3,4]。研究发现, 大蒜新素可诱导和增强脾细胞中 Th1 细胞分

化和 Th1 类细胞因子的表达^[5,6]。大蒜及其提取物具有免疫调节作用, 可作为生物反应的调节物质, 增强巨噬细胞和 T 淋巴细胞的生理功能^[7]。新近研究显示, 大蒜新素能明显改善变应性鼻炎大鼠的症状, 减轻鼻黏膜水肿, 明显降低血浆中 IL-4 水平, 升高血浆中 IFN- γ 的水平, 恢复 Th1/Th2 免疫平衡, 达到治疗的目的^[8]。大蒜新素能否对变应性鼻炎患者起一定的治疗作用, 其作用机制尚不清楚。因此, 笔者于 2010 年 12 月至 2011 年 6 月利用大蒜新素对 AR 患者进行干预, 探索大蒜新素对变应性鼻炎患者血浆中 IL-4 和 IFN- γ 表达的影响, 旨在探求 AR 治疗新的策略。

1 材料与方法

1.1 临床资料

根据中华医学会耳鼻咽喉科学会变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)^[9],作为变应性鼻炎患者的入选标准。于2010年12月至2011年6月,在云南省中医医院耳鼻喉科门诊就诊符合入选标准的变应性鼻炎患者共44例,均经变应原皮肤点刺试验确诊,其中男21例,女23例,年龄48~22岁,平均(35.78±11.25)岁。健康对照:为云南省中医医院体检健康志愿者(均无变应性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性皮炎等过敏性疾病史)共22例,男10例,女12例,年龄42~20岁,平均33岁。以上所有实验对象均知情同意,自愿受试,退出自由,符合医学伦理要求。按随机双盲法将变应性鼻炎患者随机分为药物治疗组和阳性对照组,每组各22例。

1.2 主要试剂和设备

大蒜素肠溶胶囊(规格20 mg×20粒,湖北金龙福药业有限公司,国药准字H42022592,批号20101001),人血清、人 γ 干扰素(INF- γ)、酶联免疫吸附测定试剂盒(ELISA kit)、人白介素4(IL-4)、ELISA kit(上海生工生物工程有限公司),37℃恒温箱,双蒸水,多道移液器(芬兰Labsystems公司),100 μ L移液器头,酶标仪,低速冷冻离心机(型号:KDC-2046,科大创新股份有限公司中佳分公司),安慰剂(成分:大蒜素等质量等外观的淀粉胶囊,云南省中医院制剂中心),EDTA钠试管等。

1.3 实验方法

1.3.1 服药方法 药物治疗组(大蒜素组,22例):变应性鼻炎患者口服大蒜素40 mg, qid,共14 d,观察临床症状体征,对临床症状体征积分。

阳性对照组(安慰剂组,22例):变应性鼻炎患者口服与大蒜素胶囊等质量相同外观的淀粉胶囊40 mg, qid,共14 d,观察临床症状体征,对临床症状体征积分。阴性对照组(22例):健康志愿者口服大蒜素40mg, qid,共14 d,观察临床症状体征,对临床症状体征积分。

1.3.2 观察指标 患者在服药前、后临床症状如鼻痒、喷嚏、流鼻涕。

1.3.3 标本的采集、分离、存放 于实验开始第1天和第14天各抽取实验对象外周血各5 mL,注入EDTA钠试管内,以备血浆的分离。将抽取的外周静脉血置于10 mL的EP管中,离心机离心(3500 r/min,5 min),收集血浆1 mL于1.5 mL试管中,置-20℃冰箱冻存,留待行细胞因子检测。

1.3.4 血清中IL-4、INF- γ 浓度的测定(双抗体夹心ELISA法) 将上述血浆在37℃孵化箱

中解冻,细胞因子检测的具体步骤按试剂盒说明进行,分别在酶标仪波长450 nm(INF- γ)和490 nm(IL-4)上读取吸光度(A)值,通过标准曲线换算成质量浓度,结果以pg/mL表示。

1.4 统计学处理

数据符合正态分布,结果以($\bar{x} \pm s$)表示,采用SPSS软件进行统计学分析。用F检验进行两样本方差齐性检验,方差齐采用t检验比较组间差异;不满足正态分布者,采用非参数检验、Wilcoxon符号秩和检验;不满足正态分布者且方差不齐,采用多组独立样本的秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

药物治疗组患者和阴性对照组由于服药后大蒜新素的特殊臭味、依从性、耐受性差分别有3人和4人退出实验;阳性对照组患者在实验期间因临床症状无改善而不能坚持有3人退出实验。根据中华医学会耳鼻咽喉科学会变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案(2004年,兰州)^[9],药物治疗组显效5例,有效9例,无效5例,总有效率为73.68%;阳性对照组显效0例,有效3例,无效16例,总有效率5.79%,健康对照组无临床症状出现。大蒜新素能一定程度的改善变应性鼻炎的临床症状。

药物治疗组19例、阳性对照组19例和阴性对照组18例实验对象在实验前、后血浆中IL-4和INF- γ 的浓度见表1。实验前,药物治疗组与阳性对照组患者IL-4水平($P > 0.05$)和INF- γ 浓度($P > 0.05$)均无显著性差异;上述两组变应性鼻炎患者血清中IL-4水平均明显高于阴性对照组,均有显著差异($P < 0.01$),而INF- γ 水平均明显低于阴性对照组,有显著性差异($P < 0.01$)。实验后,药物治疗组IL-4水平明显低于阳性对照组,有显著性差异($P < 0.05$),接近阴性对照组,无统计学意义($P > 0.05$);而血浆中INF- γ 水平明显高于阳性对照组,有显著差异($P < 0.01$),但仍低于阴性对照组,有显著差异($P < 0.01$)。药物治疗组实验后IL-4水平较实验前明显下降($P < 0.05$),而INF- γ 水平较实验前明显升高($P < 0.01$),均具有显著性差异。阳性对照组实验前、后IL-4浓度($P > 0.05$)和INF- γ 水平($P > 0.05$)均无明显变化,无显著性差异。阴性对照组实验后IL-4水平稍有下降,无统计学意义($P > 0.05$),而INF- γ 水平较治疗前升高,有显著性差异($P < 0.01$)。

表1 实验前后各组血浆中IL-4和IFN- γ 浓度 $[(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}]$ Tab. 1 Serum levels of IL-4 and IFN- γ in different group subjects before and after investigation $[(\bar{x} \pm s), \text{pg/mL}]$

组别	n	实验前		试验后	
		IL-4	IFN- γ	IL-4	IFN- γ
药物治疗组	19	53.20 \pm 10.10**	45.66 \pm 9.43**	35.87 \pm 8.82* \blacktriangle	57.01 \pm 13.34** $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
阳性对照组	19	51.94 \pm 10.40**	46.04 \pm 10.87**	50.27 \pm 9.68	45.64 \pm 8.90
阴性对照组	18	35.67 \pm 5.69	65.11 \pm 10.93	33.53 \pm 4.86	71.07 \pm 8.51 $\blacktriangle\blacktriangle$

与阴性对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与阳性对照组比较, $\blacktriangle P < 0.05$; 与实验前比较, $\blacktriangle P < 0.05$, $\blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$.

3 讨论

变应性鼻炎是多种炎性细胞和炎性介质参与的由IgE介导的I型变态反应性疾病。机体内细胞因子水平与变应性鼻炎的发生发展有着密切关系^[10,11]。Th2细胞因子IL-4和IL-5能促进B细胞合成IgE,促进肥大细胞脱颗粒,释放炎症介质,在变应性鼻炎的发生发展中起着重要作用^[12,13]。Th1细胞因子IFN- γ 抑制B细胞合成IgE及Th2细胞分化成熟^[11],进而抑制IL-4、IL-5细胞因子的合成。Wagenmann等报告在检测常年性变应性鼻炎患者鼻粘膜中IL-4、IL-5和IL-13等Th2细胞因子阳性细胞明显增加的同时,IFN- γ 和IL-12等Th1细胞因子阳性细胞也明显增加,因而指出Th1/Th2网络失衡学说并不能完全解释变应性疾病发病机制^[14,15]。但是,在动物研究^[2]中发现,IL-4、IFN- γ 均参与了气道炎症的形成,在气道炎症发展的不同时期,T淋巴细胞分泌IL-4、IFN- γ 的能力不同,并存在时相的变化,变应性鼻炎后期IL-4分泌增多,IFN- γ 分泌减少与“Th2优势”理论相一致。本实验研究发现,变应性鼻炎患者外周血中IL-4浓度明显高于健康组,而IFN- γ 浓度低于健康组,表现为Th2细胞分泌亢进,Th1细胞分泌减弱,Th1/Th2免疫失衡是变应性鼻炎发生的免疫学基础。提高IFN- γ 水平,降低IL-4、IL-5等细胞因子水平,抑制炎症反应,可能成为治疗变应性鼻炎的一种方法。

研究^[16]报道,大蒜新素能刺激淋巴细胞增殖及增强巨噬细胞的吞噬功能,刺激释放IL-2、IFN- γ 和其他Th1类细胞因子。大蒜素可以增强Th1细胞分化并发挥免疫效应,能诱导和增强脾细胞中Th1细胞分化和Th1类细胞因子表达^[17]。在人CMV感染的研究^[18]中发现,大蒜新素除能上调外周血中单个核细胞转录因子T-bet mRNA的表达水平,促进IFN- γ 的分泌外,还同时下调转录因子GATA3 mRNA的表达水平,抑制Th2类细胞因子的表达,使病毒感染所致Th1和Th2平衡失调得

到纠正,增强机体的抗病毒效应。大蒜新素能否治疗变应性鼻炎尚不清楚。本研究设计应用大蒜新素胶囊干预变应性鼻炎患者,患者的临床症状有一定程度的改善。药物治疗组患者经治疗后血浆中IL-4的水平明显降低,IFN- γ 的浓度明显增高。药物治疗组患者经治疗后血浆中IL-4的水平明显低于阳性对照组,IFN- γ 的浓度明显高于阳性对照。健康对照组服用大蒜新素后血浆中IL-4的水平无明显改变,而IFN- γ 的浓度较服药前明显增高。该研究结果与大蒜新素能明显降低变应性鼻炎大鼠血浆中IL-4的浓度,升高血浆中IFN- γ 水平^[9]相符合。新近研究^[19]发现,大蒜新素能够上调变应性鼻炎大鼠外周血中单个核细胞转录因子T-bet mRNA的表达水平,促进IFN- γ 的分泌,同时下调转录因子GATA-3 mRNA的表达,进而抑制Th2类细胞因子的表达,降低IL-4的水平,纠正并恢复Th1和Th2免疫平衡。本研究发现大蒜新素能降低变应性鼻炎患者血浆中IL-4的水平,升高IFN- γ 的水平,可能是由于大蒜新素通过上调变应性鼻炎患者外周血中单个核细胞转录因子T-bet mRNA的表达水平,同时下调转录因子GATA-3 mRNA的表达,进而提高外周血中IFN- γ 的水平,降低IL-4的水平,达到治疗变应性鼻炎的目的。但是,大蒜新素具有特殊的臭味,服药后患者耐受性、依从性差,以至于部分实验对象退出实验。

[参考文献]

- [1] HAFEZ S F, SALLAM M M, IBRAHEEM S A. Local expression of IL-4 and IL-5 in perennial allergic rhinitis and their modulation by topical corticosteroid therapy [J]. J Immunol, 2004, 11(1): 111 - 121.
- [2] 陈冬,李玉晓,李添应,等. 实验性过敏性鼻炎大鼠血浆细胞因子IL-4和IFN- γ 时相的变化[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2009, 3(4): 254 - 258.
- [3] 张罗,周兵,韩德民,等. 变应性鼻炎研究进展(-): 发病机制[J]. 耳鼻咽喉-头颈外科, 2003, 10(5): 316 -

- 320.
- [4] 张罗,周兵,韩德民,等. 变应性鼻炎研究进展(二): 药物治疗[J]. 耳鼻咽喉-头颈外科,2003,10(6):368 - 374.
- [5] GHAZANFARI T, HASSAN Z M, EBTEKAR M, et al. Garlic induces a shift in cytokine pattern in *Leishmania major* infected BALB/c mice [J]. *Scand J Immunol*, 2000, 52(5):491 - 495.
- [6] 徐翼,汪世灏,方峰. 大蒜新素对小鼠脾细胞Th1/Th2类细胞因子表达的影响 [J]. 云南中医学院学报,2003,26(4):20 - 22.
- [7] LAN B H, YAMASAKI T, GRIDLY D S. Garlic compounds modulate macrophage and T-lymphocyte functions[J]. *Mol Biother*, 1991, 3(2): 103 - 107.
- [8] 李玉晓,陈冬,李添应,等. 大蒜新素对大鼠变应性鼻炎模型血浆中白细胞介素4和 γ 干扰素的影响[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2008,43(6):447 - 450.
- [9] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会, 中华医学会耳鼻咽喉科分会. 变应性鼻炎的诊治原则和推荐方案 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2005,3(10):166 - 167.
- [10] BJERMER L, DIAMANT Z. Current and emerging nonsteroidal anti-inflammatory therapies targeting specific mechanisms in asthma and allergy [J]. *Treat Respir Med*, 2004, 3(4): 235 - 246.
- [11] HANSEN L, KLIMEK L, MOSGES R, et al. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, 4(3): 159 - 163.
- [12] MOSMANN T R, SAD S. The expanding universe of Tcell subsets:Th1, Th2 and more [J]. *Immunol Today*, 1996, 17(3):138 - 146.
- [13] HAFEZ S F, SALLAM M M, IBRAHEEM S A. Local expression of IL-4 and IL-5 in perennial allergic rhinitis and their modulation by topical corticosteroid therapy [J]. *Egypt J Immunol*, 2004, 11(1): 111 - 121.
- [14] DCWAGENMANN, MCSCAVUZZO, VROCCHI, et al. Cytokine secretion in nasal mucus of normal subjects and patients with allergic rhinitis *Biomedicine & pharmacotherapy*, 2003, 57(8): 366 - 371.
- [15] HIRSCHBERG A, JOKUTI A, DARVAS Z, et al. The pathogenesis of polyposis by immunoglobulin E and interleukin-5 is completed by transforming growth factor-beta [J]. *Laryngoscope*, 2003, 113(1): 120 - 124.
- [16] LAMM D L, RIGGS D R. Enhanced immunocompetence by garlic: role in bladder cancer and other malignancies [J]. *J Nutr*, 2001, 131(3): 1 067 - 1 070.
- [17] GHAZANFARI T, HASSAN Z M, EBTEKAR M, et al. Garlic induces a shift in cytokine pattern in leishmania major-infected BALB/c mice [J]. *Scand J Immunol*, 2000, 52(5):491 - 495.
- [18] 徐翼,方峰,董永绥,等. 大蒜新素对MCMV感染小鼠转录因子T-bet和GATA-3基因表达的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志,2004,24(12):950 - 954.
- [19] 陈冬,李玉晓. 大蒜新素对变应性鼻炎大鼠转录因子T-bet和GATA-3表达的影响[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2010,45(2):133 - 138.

(2012-02-19 收稿)