

· 临床研究 ·

早期完全肠内营养对肿瘤并发脓毒症患者的肠黏膜屏障保护作用的研究

张明 童静 高天巍 徐雁 陈欣 汪建英 余晓婷 章建芳

[摘要] **目的** 探讨早期完全肠内营养对肿瘤并发脓毒症患者肠血清标志物的影响,并分析肠血清标志物与预后的关系。**方法** 将60例肿瘤并发脓症患者随机分为早期完全肠内营养(TEN)组和在内营养基础上辅助肠外营养(SPN)组,每组各30例。TEN组患者在胃肠功能能够耐受的情况下逐渐增加EN的喂养量,并于7 d内达到目标热卡量。SPN组患者依据TEN组方案支持3 d后开始辅助肠外营养使其达到目标热卡量。分别于治疗前、治疗后3 d、治疗后7 d观察两组患者白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、肠脂脂肪酸结合蛋白(IFABP)、D-乳酸以及瓜氨酸水平变化。并记录患者机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率情况。**结果** 组内比较,SPN组和TEN组治疗后7 d的IL-6、TNF- α 、血浆IFABP、D-乳酸水平均明显低于治疗前和治疗后3 d,治疗后3 d的IL-6、TNF- α 、血浆IFABP、D-乳酸水平亦明显低于治疗前,而治疗后7 d的瓜氨酸水平明显高于治疗前和治疗后3 d,治疗后3 d的瓜氨酸水平亦明显高于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。组间比较,与SPN组比较,TEN组治疗后3 d及7 d的血浆IL-6、TNF- α 、血浆IFABP及D-乳酸均明显降低(t 分别=5.56、5.13;4.00、3.43;2.83、7.88;4.23、5.71, P 均 <0.05),而瓜氨酸水平明显升高(t 分别=-2.43、-4.30, P 均 <0.05)。两组患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.29、1.98, $\chi^2=0.30$, P 均 >0.05)。患者入科时血浆IFABP、瓜氨酸及D-乳酸水平与患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率无明显的相关性(r 分别=0.02、-0.04、0.12;0.14、-0.08、0.12;0.22、-0.12、0.07, P 均 >0.05)。**结论** 早期完全肠内营养可以改善脓毒症患者的肠血清标志物水平,具有保护肠黏膜屏障作用;但不能降低脓症患者机械通气时间、住ICU时间以及28 d病死率。

[关键词] 脓毒症; 完全肠内营养; 白介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 肠脂脂肪酸结合蛋白; 瓜氨酸; D-乳酸

Protective effect of early total enteral nutrition on enteral mucosal barrier in patients with tumor complicated with sepsis ZHANG Ming, TONG Jing, GAO Tianwei, et al. Department of Intensive Care Unit, Hangzhou Cancer Hospital, Hangzhou 310002, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of early total enteral nutrition on intestinal serum markers in patients with tumor complicated with sepsis and analyze the relationship between intestinal serum markers and prognosis. **Methods** Totally 60 cases of tumor complicated with sepsis were randomly divided into early total enteral nutrition (TEN) group and supplementary parenteral nutrition (SPN) group with 30 cases in each. The TEN group gradually increased EN feeding volume when gastrointestinal function was tolerable till reaching the target calorie volume within 7 days. Patients in SPN group began to receive parenteral nutrition after receiving EN for 3 days till achieving the target calorie volume. The levels of interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF)-alpha, intestinal fatty acid binding protein (IFABP), D-lactic acid and citrulline were observed before treatment, 3 days and 7 days after treatment. Mechanical ventilation time, ICU hospitalization time and 28d mortality were recorded. **Results** The levels of IL-6, TNF- α , IFABP and D-lactate on 7 days after treatment of SPN group and TEN group were significantly lower than those before treatment and 3 days after treatment. The levels of IL-6, TNF- α , IFABP and D-lactate on 3 days after treatment of SPN group and TEN group were significantly

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.06.012

作者单位: 310002 浙江杭州, 杭州市肿瘤医院重症医学科

通讯作者: 张明, Email: zhangming8298@126.com

lower than those before treatment. While the level of citrulline on 7 days after treatment was significantly higher than that before treatment and 3 days after treatment, and the level of citrulline

on 3 days after treatment was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$). Compared with SPN group, the levels of IL-6, TNF- α , IFABP and D-lactate of TEN group were significantly lower on 3 days and 7 days after treatment ($t = 5.56, 5.13, 4.00, 3.43, 2.83, 7.88, 4.23, 5.71, P < 0.05$), while the levels of citrulline were significantly higher ($t = -2.43, -4.30, P < 0.05$). There were no significant differences in mechanical ventilation time, ICU time and 28-day mortality between the two groups ($t = 1.29, 1.98, \chi^2 = 0.30, P > 0.05$). The plasma IFABP, citrulline and D-lactate levels at admission were not significantly related to mechanical ventilation time, ICU time and 28-day mortality ($r = 0.02, -0.04, 0.12; 0.14, -0.08, 0.12; 0.22, -0.12, 0.07, P > 0.05$). **Conclusion** Early total enteral nutrition can improve the intestinal serum markers and protect the intestinal mucosal barrier in patients with sepsis, but it can not reduce the duration of mechanical ventilation, ICU stay and 28-day mortality.

[Key words] sepsis; total enteral nutrition; interleukin -6; tumor necrosis factor- α ; intestinal fatty acid binding proteins; citrulline; D-lactate

脓毒症是指因机体对感染的反应失调引起的具有致命性的器官功能障碍^[1]。脓毒症患者由于持续存在过度的应激反应,使得能量物质过度消耗,合成减少,外周组织对葡萄糖等营养物利用功能障碍。同时,脓毒症患者的肠道微血管通透性增加,肠道黏膜屏障受损,易引起肠道细菌多样性改变和毒素移位,进而诱发多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。因此,充足的能量与蛋白质的供给可以维持较高的能量代谢并且可以减少由于高分解代谢所导致的一系列的不良的后果^[2,3]。早期肠内营养(enteral nutrition, EN)可减少脓毒症患者的感染相关并发症,降低炎症反应及MODS的发生率,改善肠道功能,促进病情恢复。因此,对于脓毒症患者来说,早期肠内营养至关重要,而且早期完全肠内营养(total EN, TEN)可降低脓毒症患者的相关并发症^[4]。但是目前关于TEN对肿瘤并发脓毒症患者肠血清标志物的影响的临床研究相对较少,本次研究旨在评早期TEN对脓毒症肠患者肠血清标志物的影响,并分析肠血清标志物与预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年10月至2017年10月入住杭州市肿瘤医院ICU的肿瘤并发脓毒症患者作为研究对象,共60例,其中男性33例、女性27例;年龄18~80岁,平均年龄(60.55±14.70)岁;重症肺炎40例、腹腔内感染7例、尿路感染8例、皮肤软组织感染5例。纳入标准:①根据2016年国际脓毒症和脓毒性休克治疗指南^[1],符合脓毒症诊断者;②患者及家属同意ICU监护治疗,接受肠内及肠外营养支持治疗、观察和各项检查者。排除:①妊娠患者;②糖尿病患者;③酗酒史患者;④原发性消化道炎症(如放射性肠炎,克隆恩病等)者;⑤治疗期间死亡者;⑥入ICU后胃肠功能差,无法行肠内营养者。本次研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并由患者家属签署知情同意书。所有患者按随机数字表随机分为TEN组及辅助肠外营养(supplementary parenteral nutrition, SPN)组。两组间的性别、年龄、急性生理学和慢性健康状况评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、全身性感染相关性器官功能衰竭评分(sepsis-related organ failure assessment, SOFA)、感染情况见表1,两组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 两组患者一般临床特征比较

组别	n	性别 (男/女)	年龄/岁	APACHE II 评分/分	SOFA 评分/分	感染情况/例			
						重症肺炎	腹腔内感染	尿路感染	皮肤软 组织感染
SPN组	30	16/14	61.38 ± 14.26	19.16 ± 4.47	4.51 ± 1.79	21	4	3	2
TEN组	30	17/13	59.73 ± 15.61	20.14 ± 4.19	4.63 ± 2.02	19	3	5	3

1.2 方法 所有的脓毒症患者均采用“允许性”低热卡,即患者可以耐受并可达到的目标热卡量为20~25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹。两组患者设定的目标热卡

和氮量相同,目标热卡量为25 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,氮量为1.2 g·kg⁻¹·d⁻¹。

两组患者均给予包括液体复苏、抗感染、血管

活性药物使用,机械通气等在内的常规治疗。在确诊脓毒症后 24 h 内置入鼻空肠营养管,经 X 线摄片确定营养管的准确位置。在血流动力学稳定后启动肠内营养。营养制剂采用肠内营养乳剂(由费森尤斯卡比华瑞制药有限公司生产)。所有患者在行肠内营养过程中均将床头抬高 45°。肠内营养乳剂初始泵入速度为 20 ml/h。在 TEN 组中,根据患者的胃肠道的耐受性,逐渐增加热量,使得 1 周内达目标热卡量。在 SPN 组中,于 EN 的 3 d 后开始选用肠外营养液(由华瑞制药有限公司生产)经中心静脉辅助肠外营养以便达到目标热卡量。每日计算辅助肠外营养的量,在胃肠内营养支持可以提供 80% 的目标热卡量时,减少或停止辅助肠外营养支持。

1.3 观察指标 ①肠黏膜屏障血清标志物测定:于治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天分别采集全血样本 5 ml,于 37℃ 静置 20 min 使血液凝固,4℃ 2 000 r/min 离心 20 min,分离血清,取上清液 2~3 ml 于 -80℃ 保存备用,用于测定肠脂肪酸结合蛋白(intestinal fatty acid binding protein, IFABP)、瓜氨酸、D-乳酸。IFABP 采用酶联免疫吸附测定,具体参照 IFABP 酶联免疫吸附测试剂盒(由上海凯博生化试剂有限公

司生产)说明书。瓜氨酸采用高效液相色谱法测定^[5]。D-乳酸采用酶联免疫吸附测定,具体参照 D-lactate ELISA 试剂盒(由上海继锦化学科技有限公司生产)操作说明书。②炎症因子指标测定:于治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天分别采集全血样本 5 ml,检测白介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)。IL-6 和 TNF- α 采用酶联免疫吸附测试方法测定,具体参照试剂盒(由美国 Usclife 公司生产)操作。③记录并比较两组患者机械通气时间、ICU 住院时间及 28 d 病死率情况。

1.4 统计学方法 应用统计软件 IBM SPSS 19.0 进行统计分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,组间的差异比较采用成组资料的 *t* 检验,组内比较采用重复测量资料的方差分析,两两比较采用 Bonferroni 法。计数资料采用例数(%)进行统计描述,采用 χ^2 检验。两组资料间相关性的分析采用 Pearson 相关。以 $P < 0.05$ 为差异存在统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后炎症因子水平、肠黏膜屏障血清标志物水平比较见表 2

表 2 两组患者治疗前后血清炎症因子、肠黏膜屏障血清标志物水平比较

组别		IL-6 /pg/ml	TNF- α /pg/ml	IFABP/ng/ml	瓜氨酸/ μ mol/L	D-乳酸/mmol/L
SPN 组	治疗前	347.58 \pm 66.74	104.23 \pm 24.22	70.75 \pm 15.41	8.85 \pm 4.22	6.30 \pm 1.34
	治疗后 3 d	269.12 \pm 59.45*	63.96 \pm 34.18*	55.31 \pm 16.33*	13.89 \pm 4.22*	4.57 \pm 1.44*
	治疗后 7 d	187.43 \pm 56.48**	34.84 \pm 22.57**	40.42 \pm 11.24**	15.70 \pm 4.20**	3.99 \pm 1.67**
TEN 组	治疗前	328.0 \pm 78.54	94.13 \pm 31.89	69.44 \pm 14.03	8.91 \pm 5.20	6.18 \pm 1.57
	治疗后 3 d	190.14 \pm 50.22*	35.22 \pm 19.48*	45.22 \pm 10.65*	16.41 \pm 3.81*	3.16 \pm 1.12*
	治疗后 7 d	125.62 \pm 34.13**	18.82 \pm 12.03**	21.30 \pm 7.08**	20.66 \pm 4.71**	1.90 \pm 1.10**

注: *: 与治疗前比较, $P < 0.05$; **: 与治疗前 3 d 比较, $P < 0.05$ 。

由表 2 可见,组内比较,SPN 组治疗后 IL-6、TNF- α 均逐渐下降,TEN 组治疗后 IL-6、TNF- α 亦呈逐渐下降趋势(F 分别 = 49.56、43.41; 95.91、100.74, P 均 < 0.05)。进一步两两比较发现,SPN 组和 TEN 组治疗后 7 d 的 IL-6、TNF- α 水平均明显低于治疗前和治疗后 3 d,治疗后 3 d 的 IL-6、TNF- α 水平亦明显低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。组间比较,与 SPN 组比较,TEN 组治疗后 3 d 及 7 d 的血浆 IL-6 及 TNF- α 均明显降低(t 分别 = 5.56、5.13; 4.00、3.43, P 均 < 0.05)。

SPN 组和 TEN 组治疗后血浆 IFABP、D-乳酸均逐渐下降,瓜氨酸水平逐渐升高(F 分别 = 121.21、

73.60、35.83; 305.88、150.25、72.31, P 均 < 0.05)。进一步两两比较发现,SPN 组和 TEN 组治疗后 7 d 的血浆 IFABP、D-乳酸水平均明显低于治疗前和治疗后 3 d,治疗后 3 d 的血浆 IFABP、D-乳酸水平亦明显低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),而 SPN 组和 TEN 组治疗后 7 d 的瓜氨酸水平明显高于治疗前和治疗后 3 d,治疗后 3 d 的瓜氨酸水平亦明显高于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。组间比较,与 SPN 组比较,TEN 组治疗后 3 d 及 7 d 的血浆 IFABP 及 D-乳酸均明显降低(t 分别 = 2.83、7.88; 4.23、5.71, P 均 < 0.05),而瓜氨酸水平明显升高(t 分别 = -2.43、-4.30, P 均 < 0.05)。

2.2 两组患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率比较见表3

表3 两组患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率比较

组别	n	机械通气时间/d	住ICU时间/d	28d病死率/%
SNP组	30	7.83 ± 2.12	14.63 ± 3.11	30.00
TEN组	30	7.17 ± 1.82	13.13 ± 2.74	36.67

表4 患者入科时血浆IFABP、瓜氨酸及D-乳酸水平与机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率的相关性

肠黏膜屏障血清标志物	机械通气时间		住ICU时间		28 d病死率	
	r	P	r	P	r	P
IFABP	0.02	>0.05	0.14	>0.05	0.22	>0.05
瓜氨酸	-0.04	>0.05	-0.08	>0.05	-0.12	>0.05
D-乳酸	0.12	>0.05	0.12	>0.05	0.07	>0.05

由表4可见,患者入科时血浆IFABP、瓜氨酸及D-乳酸水平与患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率无明显的相关性($P>0.05$)。

3 讨论

合理的营养支持及代谢干预是肿瘤患者治疗的一个重要方面。肿瘤患者因免疫受损并发脓毒症比较常见,营养支持对脓毒症患者的肠道屏障功能的改善及防止MODS的发生至关重要。本研究表明对脓毒症患者进行早期TEN是安全有效的,可以明显降低脓毒症患者的炎症反应,改善胃肠屏障功能。

脓毒症患者体内可产生大量包括IL-6和TNF- α 在内的促炎因子,早期TEN可以降低IL-6和TNF- α 的表达,并可促进肝脏白蛋白的合成^[6]。TNF- α 是脓毒症早期急性期的主要细胞因子。TNF- α 以及由TNF- α 诱导产生的IL-6等一系列细胞因子是脓毒症后发生MODS的主要原因之一^[7]。本次研究结果显示,SNP组及TEN组脓毒症患者治疗前血浆IL-6和TNF- α 水平明显升高,于治疗第3天及第7天明显降低,且TEN组中患者治疗第3天及第7天的血浆IL-6和TNF- α 水平较SNP组下降的更为明显($P<0.05$)。因此,早期TEN可以通过抑制IL-6和TNF- α 的释放调节脓毒症患者的急性期反应,进而可降低炎症反应对肠黏膜的损伤,并促进受损的肠黏膜功能恢复。

目前临床上,血清学标志物是评价肠黏膜屏障功能的比较客观的检测指标,本次研究检测的血浆IFABP、瓜氨酸、D-乳酸分别是反映肠缺血、肠黏膜损伤和肠通透性这三个方面的指标。IFABP主要存

由表3可见,两组患者机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.29、1.98, $\chi^2=0.30$, P 均 >0.05)。

2.3 患者入科时肠黏膜屏障血清标志物水平与机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率的相关性见表4

在于肠道绒毛顶端的成熟肠道细胞的胞质中,当肠道组织发生缺血、缺氧等损伤时,IFABP经细胞膜释放通过毛细血管及毛细淋巴管进入外周血而被检测到^[8-10]。本次研究显示SNP组及TEN组脓毒症患者早期血浆IFABP升高明显,肠道黏膜早期即出现不同程度的缺血,在治疗及营养支持后的第3天及第7天时,TEN组患者的IFABP水平较SNP组下降明显($P<0.05$),表明早期TEN对于缓解脓毒症的肠道缺血缺氧状况的疗效更加明显。

D-乳酸是细菌发酵的代谢产物^[11],哺乳动物体内不具有对D-乳酸进行快速代谢的酶系统,所以血中的D-乳酸水平可以即时反映出肠黏膜的通透性^[12,13]。本次研究显示SNP及TEN组脓毒症早期血浆D-乳酸均明显升高,肠道黏膜早期已有不同程度的通透性增加。在治疗后第3天及第7天时,TEN组患者的D-乳酸水平较SNP组下降明显($P<0.05$),表明治疗对于缓解脓毒症的肠道黏膜损伤,降低肠道黏膜通透性有一定的效果,且早期TEN治疗效果更加明显。这可能与早期TEN可以通过增强巨噬细胞的吞噬功能,进而有效地增强人体的细胞免疫功能,从而降低肠道黏膜的通透性有关。

瓜氨酸是一种绝大部分由肠道合成的非必需氨基酸,其血浆浓度与小肠的合成量及肾脏的清除量相关,是反映小肠上皮细胞功能的有效生物标志物^[14,15]。两组患者早期的血浆瓜氨酸水平均明显降低,表明肠道上皮细胞对瓜氨酸的合成能力降低,进而说明脓毒症患者中的肠黏膜受损,存在肠功能障碍。在治疗及肠内营养支持的过程中,血浆瓜氨酸水平均呈上升趋势,治疗后第3天及第7天的

TEN组患者血浆瓜氨酸水平明显高于SPN组的血浆水平($P<0.05$),这表明早期TEN可以更加有效地修复受损的肠道黏膜,改善肠道功能。

肠内营养有助于维持肠黏膜结构与功能的完整性,食物对肠道黏膜的刺激有助于促进胃肠激素的分泌、胆囊收缩、胃肠道蠕动并保护肠道屏障功能^[16]。但本次研究结果显示两组患者的机械通气时间、住ICU时间及28 d病死率并无明显差异(P 均 >0.05),说明早期TEN并不能缩短脓毒症患者的机械通气时间及住ICU时间,也不能降低这类患者28 d病死率。另外,通过对脓毒症肠黏膜屏障受损后的血清学标志物指标的变化情况与患者机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率进行相关性分析,结果显示血浆IFABP、瓜氨酸及D-乳酸水平与脓毒症患者的机械通气时间、ICU住院时间及28 d病死率之间无明显相关性(P 均 >0.05)。这可能是由于脓毒症患者由于机体免疫能力下降,且常常拥有多个基础疾病,病情进展过程中出现并发症的几率也较高,因此死亡率较高。另一方面,可能也与观察的样本量有关,还需要进一步有更大样本量和多中心的研究。

参考文献

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock:2016 [J]. Crit Care Med, 2017, 45(3):486-552.
- Bulbul T, Ozdemir V, Bulbul A, et al. The effect of dietary L-arginine intake on the level of antibody titer, the relative organ weight and colon motility in broilers [J]. Pol J Vet Sci, 2014, 17(1):113-121.
- Opal SM. Clinical trial designs and outcomes in patients with severe sepsis[J]. Shock, 2003, 20(5):295-302.
- 靳传林, 于朝霞. 完全肠内营养与辅助肠外营养支持对脓毒症患者临床疗效影响的研究[J]. 新疆医学, 2013, 43(10):42-44.
- 刘放南, 谭力, 罗楠, 等. 高效液相色谱法测定血清瓜氨酸与国人正常值[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2):116-117.
- Chen XH, Yin YJ, Zhang JX. Sepsis and immune response[J]. World J Emerg Med, 2011, 2(2):88-92.
- Nagai M, Hirayama K, Ebihara I, et al. Serum TNF-related and weak inducer of apoptosis levels in septic shock patients[J]. Ther Apher Dial, 2011, 15(4):342-348.
- Vermeulen Windsant IC, Hellenthal FA, Derikx JP, et al. Circulating intestinal fatty acid-binding protein as an early marker of intestinal necrosis after aortic surgery: a prospective observational cohort study[J]. Ann Surg, 2012, 255(4):796-803.
- 赵海东, 田晓峰, 郭健, 等. 肠型脂肪酸结合蛋白对肠缺血早期诊断的意义[J]. 中国普通外科杂志, 2004, 13(7):513-516.
- 孔令尚, 郭园园, 刘牧林, 等. 肠脂肪酸结合蛋白与内毒素早期诊断肠屏障功能障碍的临床研究[J]. 中华消化杂志, 2013, 33(4):240-243.
- Assadian A, Assadian O, Senekowitsch C, et al. Plasma D-lactate as a potential early marker for colon ischaemia after open aortic reconstruction[J]. Eur J Vase Endovase Surg, 2006, 31(5):470-474.
- Shi K, Wang F, Jiang H, et al. Gut bacterial translocation may aggravate microinflammation in hemodialysis patients[J]. Dig Dis Sci, 2014, 59(9):2109-2117.
- Collange O, Tamion F, Meyer N, et al. Early detection of gut ischemia-reperfusion injury during aortic abdominal aneurysmectomy: a pilot, observational study[J]. Cardiothorac Vasc Anesth, 2013, 27(4):690-695.
- 魏宜, 郭振辉. 瓜氨酸在脓毒症肠功能障碍临床意义与应用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(16):7502-7504.
- Crenn P, Neveux N, Chevret S, et al. Plasma L-citrulline concentrations and its relationship with inflammation at the onset of septic shock: A pilot study[J]. J Crit Care, 2014, 29(2):e1-e6.
- Makarova AM, Lebedeva TV, Nassar T, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) induces pulmonary microvascular endothelial permeability through low density lipoprotein receptor-related protein (LRP)-dependent activation of endothelial nitric-oxide synthase[J]. J Biol Chem, 2011, 286(26):23044-23053.

(收稿日期 2018-04-24)

(本文编辑 蔡华波)