

维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409 多态性和吸烟交互作用与非酒精性脂肪肝的关联研究

蔡雯¹, 翁迪华², 林素兰¹, 王淑霞³, 买拉木古丽⁴, 姚华⁵

1. 新疆医科大学护理学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学第四附属医院;

3. 新疆医科大学第一附属医院健康体检中心; 4. 新疆医科大学公共卫生学院; 5. 新疆医科大学第一附属医院医学研究院

摘要: **目的** 探讨维吾尔族 *PNPLA3* rs738409 多态性与非酒精性脂肪肝遗传易感性相关性。**方法** 对维吾尔族非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 患者 203 名, 维吾尔族健康体检者 188 名 (对照组) 进行包括肝脏 B 超检测、血液生化指标检测, 同时采用 Snapshot 技术检测 *PNPLA3* rs738409 基因分型, 采用 SPSS 16.0 统计软件分析数据。**结果** 维吾尔族 *PNPLA3* rs738409 G 等位基因频率分布, 在 NAFLD 组是 41.63%, 对照组是 31.12%; NAFLD 组与对照组 G 等位基因频率分布差异有统计学意义 ($\chi^2 = 6.013, P = 0.014$)。多元 logistic 回归分析显示, 相对于 CC 基因型, GG 基因型发生 NAFLD 的 OR 大于 2.0 ($OR = 4.290, 95\% CI: 1.619 \sim 11.370, P = 0.003$); *PNPLA3*-rs738409GG 基因型与吸烟存在交互作用 ($P = 0.017$)。**结论** *PNPLA3*-rs738409 多态性与维吾尔族人群 NAFLD 的易感性显著关联, 且与吸烟有交互作用。

关键词: 非酒精性脂肪肝; 基因多态性; 吸烟; 交互作用

中图分类号: R575.5 文献标识码: A 文章编号: 1006-3110(2018)05-0517-04 DOI: 10.3969/j.issn.1006-3110.2018.05.002

Association between nonalcoholic fatty liver disease and interaction of *PNPLA3*-rs738409 polymorphism and smoking in Uyghur population

CAI Wen*, WENG Di-hua, LIN Su-lan, WANG Shu-xia, MAI Lamuguli, YAO Hua

* School of Nursing, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Corresponding author: YAO Hua, E-mail: 2276823028@qq.com

Abstract: **Objective** To explore the correlation between the polymorphism of patatin-like phospholipase domain containing 3 (*PNPLA3*) gene (rs738409) and hereditary susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in Uyghur population.

Methods Liver B-ultrasound and blood biochemical indexes were detected in 203 Uyghur patients with NAFLD and 188 Uyghur health examinees (serving as the control group). The *PNPLA3* genotype at rs738409 was determined by using Snapshot assay. And SPSS 16.0 software was used to analyze the data.

Results There were statistically significant differences in the frequency distribution of G allele genotype between the NAFLD group and the control group (41.63% vs. 31.12%, $\chi^2 = 6.013, P = 0.014$). Multivariate logistic regression analysis showed that the odds ratio (OR) value was greater than 2.0 in the risk of developing NAFLD from the carriers of the *PNPLA3*-rs738409 GG genotype than those of the *PNPLA3*-rs738409 CC genotype ($OR = 4.290, 95\% CI: 1.619 \sim 11.370, P = 0.003$). There was an interaction between the *PNPLA3*-rs738409GG genotype and active smoking.

Conclusions *PNPLA3*-rs738409 polymorphism is significantly associated with the susceptibility to developing NAFLD in Uyghur population; moreover, it interacts with smoking.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease; polymorphism; smoking; interaction

非酒精性脂肪性肝病 (nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD) 是遗传-环境-代谢-应激相关性肝脏疾病, 是一种无过量饮酒史的以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。疾病谱包括非酒

精性单纯性脂肪肝、非酒精性肝炎、及其相关肝硬化和肝细胞性肝癌 (hepatocellular carcinoma, HCC)^[1]。

近年来全基因组关联研究已发现多个 NAFLD 的遗传危险因素, 其中 *PNPLA3* 基因多态性与 NAFLD 发生具有显著的相关性。并在欧洲人群、亚洲人群以及我国汉族人群中得到验证^[2-4]。由于新疆维吾尔族人群与我国汉族人群有着不同的人种起源、地理环境以及生活方式和饮食习惯。故本研究采用病例对照研究探讨

基金项目: 国家自然科学基金 (81460120)

作者简介: 蔡雯 (1982-), 女, 江苏沛县人, 博士, 副教授, 研究方向: 环境-疾病-基因。

通信作者: 姚华, E-mail: 2276823028@qq.com。

维吾尔族人群进行 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性与 NAFLD 相关性。由于吸烟是 NAFLD 的危险因素之一^[5],因此将进一步分析基因-吸烟交互作用与 NAFLD 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 病例组源自 2014 年 3 月-2015 年 6 月新疆医科大学第一附属医院维吾尔族、汉族非酒精性脂肪肝病患者 203 例,年龄在 18~65 岁之间,平均年龄(43.02±9.77)年。对照组选择性别、年龄与实验组相匹配、源自同期一附院体检中心维族健康体检者 188 名健康人。病例对照组均为乌鲁木齐市长期居住的人群、无血缘关系。

根据 2010 年中华医学会肝脏病学分会《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(修订版)》的临床诊断标准制定研究对象的纳入与排除标准。NAFLD 组纳入标准:(1)无饮酒史或饮酒折合乙醇量男性每周<140 g,女性每周<70 g。(2)肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的影像学诊断标准;排除标准:病毒性肝炎、药物性肝病、全胃肠外营养、肝豆状核变性、自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病,以及肝纤维化、恶性肿瘤、肝性脑病、肝腹水以及每周饮酒>140 g 的男性和>70 g 的女性。采用美国通用公司的 LOGQI500Pro 彩色超声诊断仪由两名超声医生进行诊断,所有受试者填写了知情同意书,实验方案已得到新疆医科大学第一附属医院伦理委员会的同意。

1.2 问卷调查 采用自行设计脂肪肝的研究的危险因素问卷调查年龄、性别、职业、疾病史、遗传病史、吸烟饮酒量、饮食生活方式等。测量体重、身高、血压、腰围等体格指标。

1.3 标本采集 清晨空腹采集外周静脉血 4 ml,置于无菌的 EDTA 抗凝管中,混匀后分装至 2 ml 的 EP 管中,其中一份当日进行血脂、肝功能、肾功能等生化指标检测,另一份置于-80 ℃冰箱保存用于 *PNPLA3* 基因型检测。

1.4 生化指标测定 空腹静脉血 2 ml 置于促凝管中,当日内 3 500 r/min * 15 min 采用日立 7060 全自动生化分析仪进行检测。检测血清甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、血清尿酸(serum uric acid,SUA)、空腹血浆葡萄糖(fasting blood glucose,FBG)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase,AST)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase,ALT)、血尿素氮

(blood urea nitrogen,BUN)和血清肌酐(serum creatinine,SCr)等血脂、肾功能生化指标。

1.5 基因分型 从全血中提取全血基因组 DNA,采用 SNaPshot 技术进行基因分型。针对 *PNPLA3*-rs738409 位点特异性设计的 PCR 和延伸引物, F: TGCCCTGCTCACTTGGAGAAAG, R: GGAAGGAGG-GATAAGGCCACTGT,延伸引物 TTTTTTTTTTTTTTTTTT TTTTTTTTGCCTTGGTATGTTCTCCTGCTTCAT,建立 PCR 反应体系,包括 1×HotStarTaq buffer,3.0 mM Mg²⁺,0.3 mM dNTP,1 U HotStarTaq polymerase (Qiagen Inc.), 1 μl 样本 DNA 和 1 μl PCR 引物。PCR 循环程序如下:95 ℃ 2 min;11 cycles×(94 ℃ 20 s,65 ℃ ~0.5 ℃/cycle 40 s,72 ℃ 1 min 30 s),24 cycles×(94 ℃ 20 s, 59 ℃ 30 s,72 ℃ 1 min 30 s),72 ℃ 2 min;4 ℃ for ever。PCR 产物经 2%琼脂糖凝胶电泳,检测 PCR。

1.6 统计方法 采用 SPSS 17.0 软件包对数据进行统计分析,以 Hardy-Weinberg(H-W)遗传平衡定律检验样本群体代表性。组间基因型与等位基因的频率以及组间人口学特征、饮食生活方式采用卡方检验比较;采用多元 Logistic 回归模型判断基因型对发病危险度的影响,计算出 OR 值及 95%可信区间;采用叉生分析方法分析基因多态性与吸烟之间相加模型的交互作用对 NAFLD 的影响;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 维吾尔族人群病例组、对照组各临床指标的比较 病例组 BMI、WC、SBP、DBP、FBG、TG、TC、LDL、SUA、AST、ALT 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05);病例组 HDL 水平低于对照组,且差异有统计学意义(*P*<0.05);两组 BUN 及 SCr 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 维吾尔族人群 NAFLD 及非 NAFLD 组各临床指标的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	维吾尔族		<i>t</i> / <i>χ</i> ² 值	<i>P</i> 值
	NAFLD 组(<i>n</i> =203)	非 NAFLD 组(<i>n</i> =188)		
年龄(岁)	42.39±8.79	41.59±9.07	0.890	0.374
BMI(kg/m ²)	28.75±3.90	24.67±3.43	10.478	0.000
WC(cm)	98.43±9.11	87.82±9.70	9.386	0.000
SBP(mmHg)	123.84±16.14	117.19±15.49	3.946	0.000
DBP(mmHg)	77.51±11.82	73.49±10.52	3.380	0.001
FBG(μmol/L)	5.49±1.93	4.83±0.46	4.684	0.000
TG(mmol/L)	2.00±1.65	1.22±0.70	6.157	0.000
TC(mmol/L)	4.96±1.06	4.69±0.79	2.818	0.005
HDL(mmol/L)	1.19±0.32	1.38±0.35	-4.812	0.000
LDL(mmol/L)	3.08±0.77	2.85±0.66	2.744	0.006

续表 1

指标	维吾尔族		$\iota\chi^2$ 值	P 值
	NAFLD 组 (n=203)	非 NAFLD 组 (n=188)		
BUN (mmol/L)	4.78±1.12	4.77±1.24	0.127	0.899
SCr (μmol/L)	68.67±17.76	69.10±19.97	-0.224	0.823
SUA (μmol/L)	303.75±88.45	265.70±91.32	4.120	0.000
AST (U/L)	22.57±11.51	19.35±6.73	3.364	0.001
ALT (U/L)	33.13±23.96	23.45±15.77	4.693	0.000

2.2 *PNPLA3*-rs738409 位点基因型和等位基因分布情况 维吾尔族 *PNPLA3*-rs738409 的基因型频率分布均符合 Hardy - Weinberg 平衡定律 ($P>0.05$)。 *PNPLA3*-rs738409 位点 CC、CG、GG 基因型频率在维吾尔族、汉族病例及对照组中的分布差异有统计学意义 ($P<0.05$)。病例组携带 G 等位基因的频率高于对照组且差异有统计学意义 ($P<0.05$) ,见表 2。

表 2 维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409 多态性基因型分布及等位基因频率 (n,%)

基因	病例组 (n=203)	对照组 (n=188)	χ^2 值	P 值
基因型				
CC	73 (35.96)	89 (47.34)	6.430	0.040
CG	91 (44.83)	81 (43.09)		
GG	39 (19.21)	18 (9.57)		
等位基因				
C	237 (58.37)	259 (68.88)	6.013	0.014
G	169 (41.63)	117 (31.12)		

2.3 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性与 NAFLD 的 logistic 回归分析 多因素 logistic 回归分析调整性别、年龄、超重、高血压病史、糖尿病病史、高血压家族史、糖尿病家族史、冠心病家族史、TG、TC、HDL、LDL、AST、ALT、SUA 等级后,结果表明 *PNPLA3* -rs738409CG、GG 基因型分布是 NAFLD 主要危险因素。见表 3。

表 3 *PNPLA3*-rs738409 基因型分布与 NAFLD 的多因素 logistic 回归分析

民族	基因	基因型	B	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR 值	95%CI
维吾尔族	<i>PNPLA3</i> rs738409	CC			8.979	2	0.011		
		CG	0.127	0.341	0.139	1	0.709	1.136	0.582~2.217
		GG	1.456	0.497	8.578	1	0.003	4.290	1.619~11.370

2.4 维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409 与吸烟交互作用 维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性和吸烟交互作用分析结果表明,而以不吸烟与 *PNPLA3*-rs738409 位点 CC 基因型为参照,吸烟与 *PNPLA3*-rs738409 位点 CG、GG 基因型共同作用时的 OR 值分别为 2.30、2.61,差异有统计学意义 ($P<0.05$) ,交互项经似然比卡方检验显示维吾尔族吸烟与 *PNPLA3*-rs738409 基因间存在基于相加模型的交互作用,

见表 4。

表 4 维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性与吸烟交互作用对 NAFLD 的影响

基因型	吸烟	对照组	病例组	OR (95%CI)	P 值
C/C	否	69	60	1.00 (ref.)	-
C/C	是	20	13	0.75 (0.34~1.63)	0.464
G/C	否	70	66	1.08 (0.67~1.76)	0.742
G/C	是	16	32	2.30 (1.15~4.60)	0.018
G/G	否	2	7	4.02 (0.81~20.12)	0.090
G/G	是	11	25	2.61 (1.19~5.75)	0.017

3 讨论 遗传因素对非酒精性脂肪肝的发生发展起到重要影响作用^[6]。虽然 NAFLD 发病机制至今仍不明确,但“二次打击”学说是公认 NAFLD 发病的经典机制,肝脏脂肪蓄积为第 1 次打击,其甘油三酯分解降低是造成肝脏脂肪堆积导致脂肪肝的重要原因^[7]。甘油三酯水平越高,肝脏对脂肪的摄入量增加,脂肪肝患病的风险就越高,脂肪肝患者肝功能发生障碍后,又会反作用于脂质代谢,引起脂质代谢紊乱。甘油三酯的分解代谢对 NAFLD 起着至关重要的作用。*PNPLA3* 也称为脂肪滋养蛋白,是 3T3-L1 细胞分化为成熟脂肪细胞过程中发现的一种非分泌型脂肪因子,定位于细胞膜及胞质内脂滴上,编码 413 个氨基酸,属于 PNPLA 家族成员心^[8]。研究发现 *PNPLA3* 主要位于脂质小滴表面,为四次跨膜蛋白。体外实验证实 *PNPLA3* 具有三酰甘油水解酶和酰基甘油转酰基酶活性^[9-10]。国外已有研究表明 *PNPLA3* 基因 rs738409 多态性与 NAFLD 发生发展密切相关^[11-13]。然而,国内对 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性的研究较少,且 *PNPLA3*-rs738409 基因多态性与 NAFLD 的易感性存在争议, Li 等^[14] 研究表明 *PNPLA3* -rs738409 基因多态性与肝脏脂肪变性无相关性,而 Li 等^[15] 研究表明 *PNPLA3* -rs738409 基因多态性与 NAFLD 密切相关。为了进一步证实 *PNPLA3* -rs738409 基因多态性与 NAFLD 的关系,故本研究对新疆维吾尔族人群进行 *PNPLA3*-rs738409G/C 多态性与 NAFLD 的相关性进行研究。本研究发现维吾尔族 NAFLD 患者的 *PNPLA3*-rs738409CG、GG 基因型频率高于对照组,且 NAFLD 患者 *PNPLA3*-rs738409G 等位基因频率高于对照组。同时 *PNPLA3*-rs738409 各基因型分布与 NAFLD 的单因素 logistic 回归分析表明相对于 *PNPLA3* -rs738409CC 基因型,GG 基因型对患 NAFLD 具有较高的危险性;另外,调整性(下转第 575 页)

同,西方发达国家多以冠心病为主,我国多以脑卒中为主,特别是缺血性脑卒中。

本次报告结果显示,男性发病是女性发病的 1.23 倍,男性死亡是女性死亡的 1.32 倍。这可能与心脑血管疾病主要危险因素如血脂、血压、血糖、体质指数水平更好发于男性^[7],以及男性吸烟、饮酒、重体力活动者的比例高于女性有关^[8]。心脑血管事件的报告发病率与报告死亡率均随着年龄的上升而增高,发病与死亡人群主要集中在 60 岁及以上人群。这与国内其他地方报导基本一致^[3-4,9-10]。随着年龄的增长,血管逐渐老化,血管壁弹性下降,舒张功能下降也会导致心脑血管疾病发病率的增高,而目前我国人均寿命的增加和老龄化人口的增多,使得心脑血管疾病对人群的威胁将进一步加大,因此 60 岁及以上的老年人是急性心脑血管疾病监测和防控的主要对象。

参考文献

[1] 世界卫生组织. 心血管疾病 [EB/OL]. (2017-5-1) [2017-12-10].

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>.

- [2] 中国疾病预防控制中心慢病非传染性疾病预防控制中心, 国家卫生和计划生育委员会统计信息中心. 中国死因监测数据集 2014 [M]. 北京: 科学普及出版社, 2015: 12.
- [3] 盛宇文, 张一英. 2015 年上海市嘉定区心脑血管疾病监测分析 [J]. 健康教育与健康促进, 2016, 11(4): 285-287.
- [4] 李晓萍, 周敏茹. 青海省乐都区居民急性心脑血管疾病监测结果分析 [J]. 中国卫生统计, 2016, 33(5): 885-886.
- [5] 周永林, 覃玉, 周金意, 等. 江苏省 2014-2015 年急性心脑血管事件监测数据分析 [J]. 江苏预防医学, 2016, 27(5): 546-548.
- [6] 王薇, 赵冬. 中国心脑血管病流行特征转化规律、影响因素及预防策略研究与应用 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(11): 992-993.
- [7] 李康玉, 陈淑萍, 张倩, 等. 机关干部不同性别年龄心脑血管病主要危险因素的探讨 [J]. 心脑血管病防治, 2007, 7(6): 413-415.
- [8] 隋辉, 陈伟伟, 王文. 《中国心血管病报告 2015》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(4): 259-261.
- [9] 陈玲, 吴德仁, 黄坚, 等. 2015 年北海市国家监测点急性心脑血管事件监测结果分析 [J]. 应用预防医学, 2016, 22(5): 456-458.
- [10] 黄国贤, 胡凯旋, 范木耿, 等. 2014 年中山市户籍人口急性心脑血管事件调查 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(4): 442-445.

收稿日期: 2018-02-01

(上接第 519 页)

别、年龄、吸烟、超重、高血压病史、糖尿病病史、高血压家族史、糖尿病家族史、冠心病家族史、体育锻炼、TG、TC、HDL、LDL、AST、ALT、SUA 等级后, 多因素 logistic 回归分析结果仍表明相对于 *PNPLA3*-rs738409CC 基因型, GG 基因型对 NAFLD 发生具有较高的危险性, *PNPLA3*-rs738409GG 基因型是 NAFLD 的危险因素。也证实了在新疆维吾尔族人群 *PNPLA3*-rs738409GG 与 NAFLD 的易感性密切相关。

吸烟是导致 NAFLD 的一个重要危险因素, 本研究吸烟者在病例组占 34.5%, 对照组占 25%, 两组间差异有统计学意义 ($P=0.041$), 此外本研究采用交互作用模型理论, 探讨 *PNPLA3*-rs738409 位点与吸烟的交互作用及 NAFLD 的关系; 以不吸烟与 *PNPLA3*-rs738409 位点 CC 基因型为参照, 吸烟与 *PNPLA3*-rs738409 位点 CG、GG 基因型共同作用时的 OR 值分别为 2.30、2.60, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 交互项经似然比卡方检验显示维吾尔族吸烟 *PNPLA3*-rs738409 基因间存在基于相加模型的交互作用。

参考文献

- [1] 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南 [J]. 中国肝脏病杂志 (电子版), 2010, 4(1): 43-47.
- [2] Lin YC, Chang PF, Chang MH, et al. Genetic variants in GCKR and *PNPLA3* confer susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease in obese individuals [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 99(4): 869-874.
- [3] Marzuillo P, Grandone A, Perrone L, et al. Understanding the pathophysiological mechanisms in the pediatric non-alcoholic fatty liver disease; the role of genetics [J]. World J Hepatol, 2015, 7(11): 1439-

1443.

- [4] 徐静, 辛永宁, 宣世英. *PNPLA3* 基因多态性与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(4): 316-320.
- [5] Satapathy SK, Sanyal AJ. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease [J]. Semin Liver Dis, 2015, 35(3): 221-235.
- [6] Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis [J]. Biomed Res Int, 2015: 460190.
- [7] Zhou YJ, Li YY, Nie YQ, et al. Influence of polygenetic polymorphisms on the susceptibility to non-alcoholic fatty liver disease of Chinese people [J]. J Gastroen Hepatol, 2010, 25(4): 772-777.
- [8] Huang Y, He S, Li JZ, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of *PNPLA3* [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(17): 7892-7897.
- [9] He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in *PNPLA3* associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 6706-6715.
- [10] Trepo E, Gustot T, Degre D, et al. Common polymorphism in the *PNPLA3*/adiponutrin gene confers higher risk of cirrhosis and liver damage in alcoholic liver disease [J]. J Hepatol, 2011, 55(4): 906-912.
- [11] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in *PNPLA3* confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease [J]. Nat Genet, 2008, 40(12): 1461-1465.
- [12] Gallego-Durán R, Romero-Gómez M. Epigenetic mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging field [J]. World J Hepatol, 2015, 7(24): 2497-2502.
- [13] Nishioji K, Mochizuki N, Kobayashi M, et al. The impact of *PNPLA3* rs738409 genetic polymorphism and weight gain ≥ 10 kg after age 20 on non-alcoholic fatty liver disease in non-obese Japanese individuals [J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0140427.
- [14] Zhao Q, Wu K, Fan D. I148M variant of *PNPLA3* confer increased risk for nonalcoholic fatty liver disease not only in European population, but also in Chinese population [J]. Hepatology, 2011, 54(6): 2275.
- [15] Li Y, Xing C, Cohen JC, et al. Genetic variant in *PNPLA3* is associated with nonalcoholic fatty liver disease in China [J]. Hepatology, 2012, 55(1): 327-328.

收稿日期: 2017-03-03