

中国 4 省市 7~12 岁儿童肥胖与端粒长度的关联

马冬梅,王政和,董彦会,刘慧彬,邹志勇,马军

北京大学公共卫生学院/儿童青少年卫生研究所,北京 100191

【摘要】 目的 探讨 7~12 岁儿童肥胖与端粒长度的关系,为正确评价儿童肥胖的潜在危害和完善儿童肥胖干预方案提供理论依据。**方法** 在 2012 年卫生行业科研专项基线数据库中按体质质量指数(BMI)筛选湖南、天津、辽宁、上海 4 省市 7~12 岁儿童 253 名,选取其身高、体重、腰围、臀围和血压等指标,采用实时荧光定量 PCR 方法测定其外周血白细胞 T/S 值,采用多元线性回归,分析身体测量指标与端粒长度的关系。**结果** 女生平均 T/S 值(1.11 ± 0.19)高于男生(1.06 ± 0.18),差异有统计学意义($t = -2.015, P < 0.05$),端粒长度在不同年龄组[< 10 岁组(1.09 ± 0.20), ≥ 10 岁组(1.07 ± 0.16)]和不同 BMI 组[体重正常组(1.09 ± 0.20),超重肥胖组(1.08 ± 0.18)]间差异均无统计学意义(t 值分别为 0.811, 0.468, P 值均 > 0.05)。逐步回归分析发现在男生中,端粒长度与臀围呈正相关($B = 0.003, SE = 0.001, P = 0.034$),而女生中未发现端粒长度与身体测量指标相关。**结论** 我国 4 省市儿童端粒长度存在性别差异,未发现端粒长度与肥胖和年龄的关联。

【关键词】 肥胖症;端粒;人体质量指数;儿童

【中图分类号】 R 179 R 195 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-9817(2016)05-0730-04

The relationship between obesity and telomere length in 7-12 years old children in four provinces/MA Dongmei, WANG Zhenghe, DONG Yanhui, et al. Institute of Child and Adolescent Health/Public Health School, Peking University, Beijing (100191), China

【Abstract】 Objective To analysis the relationship between childhood obesity and telomere length by measuring the average leukocyte telomere length (LTL). **Methods** LTL was measured in 253 China children aged 7-12 year (81 normal weight and 172 overweight/obese) using multiplex quantitative real-time PCR. The average LTL in the two groups was compared. The roles of anthropometrics index in predicting LTL were analyzed by multiple linear regressions. **Results** Boys had significantly shorter leukocyte telomeres than girls (T/S ratio: 1.06 ± 0.18 vs. 1.11 ± 0.19). No association between LTL and different BMI groups was found, neither do LTL and age groups (< 10 yr and ≥ 10 yr). In boys, hip circumference($\beta = 0.003, SE = 0.001, P = 0.034$) was associated with telomere length, but no significance was observed between LTL and other indices. There was no significant association between anthropometric indices with LTL in girls. **Conclusion** Boys have significantly shorter leukocyte telomeres than girls, but no evidence support the association between obesity and LTL among Chinese children aged 7-12 years.

【Key words】 Obesity; Telomere; Body mass index; Child

端粒是真核细胞染色体末端的特殊结构,具有维护染色体稳定和基因组完整的作用^[1]。在大多数体细胞中,DNA 分子每进行一次有丝分裂,端粒长度就缩短一点,这会引引起染色体末端帽状结构的不稳定,当端粒长度缩短到一定程度时,细胞停止分裂,逐渐凋亡,因此端粒被称为细胞寿命的“有丝分裂钟”^[2]。随着社会经济的发展、饮食结构的改变,超重和肥胖已成为全球范围内严重的公共卫生问题^[3],特别是儿童肥胖引起了世界的广泛关注。我国儿童青少年肥胖检出率逐年升高,2010 年我国 7~18 岁人群肥胖检

出率相比 1985 年增长了 38 倍^[4]。肥胖会引起体内氧化应激和炎症因子释放增加,造成体内高氧化应激和炎症状态,可能会加速端粒长度缩短^[5]。

目前研究发现,在成年人中肥胖与端粒长度呈负相关^[6-8];队列研究显示,在超重肥胖女性中,肥胖的持续时间对加速端粒缩短是比肥胖状态更重要的影响因素^[8],因此研究儿童时期的肥胖对端粒长度的影响尤为重要。目前针对儿童肥胖和端粒长度的关联研究结果并不一致^[9-11],且缺乏中国儿童肥胖与端粒长度关联的研究报道。本研究旨在探索我国 4 省市 7~12 岁儿童肥胖与端粒长度的关联,为正确评价儿童肥胖的潜在危害和完善儿童肥胖干预方案提供理论依据。

【基金项目】 2012 年卫生行业科研专项项目(201202010);国家自然科学基金项目(81402692)。

【作者简介】 马冬梅(1990-),女,四川阿坝州人,在读硕士,主要从事学生常见疾病的预防工作。

【通讯作者】 马军, E-mail: majun@bjmu.edu.cn。

DOI: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2016.05.028

1 对象与方法

1.1 对象 研究对象来自 2012 年卫生公益性行业科

研专项“学生重大疾病防控技术和相关标准研制及应用”(简称 1147 计划)的基线研究人群,具体抽样方法详见文献^[12]。根据各示范区基线血凝块返回情况,端粒长度检测的样本在湖南、天津、辽宁和上海 4 省市 7~12 岁共 5 224 名中小學生中筛选。研究按 BMI 水平将学生行为正常超重和轻中度肥胖和重度肥胖 3 组,每组随机挑选 90 人,共 270 人,知情同意后进一步检测端粒长度。

由于部分血样编号无法确认(11 人)和 DNA 提取量不足以检测(6 人),最后纳入分析的样本量为 253 人,其中体重正常者 81 人,超重和轻中度肥胖 85 人,重度肥胖 87 人。1147 计划的体检和采血已获得北京大学医学伦理委员会的审批(伦理审批号 IRB00001052-13034),所有受试对象均签署书面知情同意书。本研究内容也再次获得北京大学医学伦理委员会的审批(伦理审批号 IRB00001052-15086)。

1.2 方法

1.2.1 身体测量 严格按照“2010 年全国学生体质与健康调研工作手册”对学生进行身高、体重、腰围、臀围和血压的测试^[13],体质量指数(BMI)=体重(kg)/身高(m²)。

1.2.2 T/S 值的测定 常规酚/氯仿方法提取外周血白细胞基因组 DNA,采用 Nano drop 2000 测定 DNA 浓度,并稀释成终质量浓度为 50 ng/μL 的样本,使用 OD260/280 值验证其纯度,-80 °C 保存。端粒长度的测定使用 ABI-7300 型荧光定量 PCR 仪,采用改良的实时荧光定量 PCR 方法^[14]。从提取的 DNA 样本中选择 1 个质量浓度较高的样品作为标准样品,将其 DNA 质量浓度稀释到 5 ng/μL,分装后保存在-80 °C。测定前准备不同浓度的标准样品,质量浓度依次为 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.312 ng/μL。样本稀释至 1.25 ng/μL。标准品和样品上样体积均为 4 μL。每一份 DNA 样本在不同的 96 孔板上的同一位置分别进行端粒与内参 36B4 基因的扩增,同一样本在同一 96 孔板上设 3 个复孔,取平均值以减小误差,同时每一板均包括 1.25~20 ng 5 个标准品,每一标准样设置 3 个复孔,从

而绘制标准曲线。基于标准曲线,将每板的循环阈值(Ct 值)转换为样本 DNA 的数量。端粒长度由 T/S 值所表示:端粒的 DNA 数量(T)除以 36B4 的数量(S)。

1.2.3 判定标准 对 7~12 岁中小學生超重、肥胖的判定采用中国肥胖问题工作组(WGOC)推荐“中国学齡儿童青少年超重、肥胖 BMI 筛查分类标准”^[15],其中重度肥胖界定为 BMI ≥ 同年龄同性别 BMI 的 P₉₇。本次研究将非超重肥胖学生定为 BMI 正常组,按照 BMI 正常组、超重和轻中度肥胖组、重度肥胖组 3 组筛选样本,分析时将后 2 组合并,分为 BMI 正常和超重肥胖 2 组。

1.3 质量控制 统一配备项目所需的设备和试剂,统一检验、检测方法。对参与调查的项目人员进行统一、标准的方法与逐级规范培训,培训合格的调查员才可以参与实施调查。

1.4 统计分析 采用 EpiData 3.1 软件建立数据库,采用双录入法进行数据录入及检错,用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理和分析。计量资料以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,首先进行正态分布检验,2 组数据均符合正态分布且方差齐者采用独立样本 t 检验;如方差不齐,则采用非参数检验。以 T/S 值为因变量,身体测量指标为自变量,采用逐步法进行线性回归分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况 最终纳入 7~12 岁儿童 253 名,其中 BMI 正常儿童 81 名(32.0%),超重肥胖儿童 172 名(68.0%);男生 121 名(47.8%),女生 132 名(52.2%)。BMI 正常组与超重肥胖组儿童在平均年龄、性别构成和年龄构成上差异均无统计学意义(P 值均>0.05);两组除舒张压外,身高、体重、BMI、腰围、腰高比、臀围、收缩压,超重肥胖组儿童均高于 BMI 正常组儿童,差异均有统计学意义(P 值均<0.05);男生和女生在 BMI、腰围、腰高比和腰臀比差异均有统计学意义(P 值均<0.05)。见表 1。

表 1 研究对象的基本情况($\bar{x} \pm s$)

性别与 BMI	人数	统计值	年龄/岁	身高/cm	体重/kg	BMI /(kg·m ⁻²)	腰围/cm	腰高比	臀围/cm	腰臀比	收缩压 /mmHg	舒张压 /mmHg
性别 男	121		9.50±1.73	142.98±11.31	45.84±14.44	21.94±4.60	71.92±12.59	0.50±0.07	80.72±11.45	0.89±0.06	107.46±12.59	67.74±7.94
女	132		9.23±1.74	142.16±12.23	42.75±13.04	20.73±3.96	68.54±10.20	0.48±0.06	78.61±10.39	0.87±0.07	106.98±11.04	67.23±7.73
		t 值	1.234	0.555	1.789	2.239	2.350	2.471	1.536	2.089	0.327	0.516
		P 值	0.218	0.580	0.075	0.026	0.020	0.014	0.126	0.038	0.744	0.606
BMI 正常	81		9.40±1.79	140.30±12.11	33.12±8.00	16.56±1.63	60.11±7.07	0.43±0.04	71.54±8.13	0.84±0.04	105.00±11.72	66.80±8.21
超重肥胖	172		9.35±1.72	143.61±11.51	49.46±12.81	23.55±3.23	74.93±10.05	0.52±0.05	83.42±9.99	0.90±0.06	108.25±11.70	67.80±7.63
		t 值	0.197	-2.104	-10.545	-18.383	-11.940	-13.846	-9.341	-7.399	-2.060	-0.943
		P 值	0.844	0.036	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.040	0.347

2.2 不同性别、年龄和 BMI 组间 T/S 值比较 女生 平均 T/S 值(1.11±0.19) 高于男生(1.06±0.18), 差异

有统计学意义($t = -2.015, P < 0.05$);以 10 岁为界,可以发现 <10 岁组平均 T/S 值(1.09 ± 0.20)虽略高于 ≥ 10 岁组(1.07 ± 0.16),但两组间差异无统计学意义($t = 0.811, P > 0.05$);体重正常组儿童平均 T/S 值(1.09 ± 0.20)虽略高于超重肥胖组儿童(1.08 ± 0.18),但两组间差异也无统计学意义($t = 0.468, P > 0.05$);男生体重正常组(1.04 ± 0.19)与超重肥胖组(1.08 ± 0.18),女生体重正常组(1.13 ± 0.20)与超重肥胖组(1.09 ± 0.19)间差异也无统计学意义(t 值分别为 $-0.652, 1.005, P$ 值均 > 0.05)。

2.3 端粒长度与身体测量指标的回归分析 在不同性别下以 T/S 值为因变量,年龄、身体测量指标(包括 BMI、腰围、腰高比、臀围、腰臀比、收缩压和舒张压)为自变量,采用逐步法做线性回归,发现在男生中,臀围是一个有统计学意义的预测指标($B = 0.003, SE = 0.001, t = 2.142, P = 0.034$),女生中无变量进入模型。

3 讨论

本研究结果显示,超重肥胖儿童 T/S 值略短于体重正常儿童,但两组间差异无统计学意义。国外关于儿童肥胖与端粒长度关联的研究不多且结果并不统一。一项对 793 名 2~17 岁法国儿童的研究发现,肥胖儿童的端粒长度比对照组短 23.3%,差异具有统计学意义^[10]。而 Al-Attas 等^[9]在对 148 名 5~12 岁阿拉伯儿童的研究中,发现男生肥胖者比非肥胖者的端粒长度更短,差异具有统计学意义,而在女生中并没有发现这种关联。Zannoli 等^[11]在对 53 名高加索儿童的研究中未发现儿童肥胖与端粒长度相关。端粒长度具有高度的个体差异性,受到遗传、环境和生活方式的共同影响,因此研究结果不一致可能是由于不同研究对象的种族、一些已明确的(包括心理压力、生活方式等)或尚待研究的因素在研究对象中的差异所致,样本量不足也可能导致肥胖与端粒长度间的关联未能被发现。Müezzinler 等^[16]对成人 BMI 和端粒长度间的关联做系统综述和 Meta 分析时发现,成人 BMI 与端粒长度呈负相关。没有证据显示这种相关会因性别而不同,但有研究表明肥胖持续时间是比肥胖状态更重要的加速端粒缩短的因素^[8]。本研究中样本年龄均在 7~12 岁,肥胖持续时间不长,因此也有可能是肥胖对端粒长度产生的影响尚未体现。

本研究显示,女生的端粒长度长于男生,差异有统计学意义,这和 Zhu 等^[17]的研究结果一致,他们发现在 14~18 岁青少年中,调整年龄和种族后,女性端粒长度长于男性。Aubert 等^[18]也发现在新生儿中,女婴的端粒长度比男婴长,但 Okuda 等^[19]并未在新生儿中发现这种性别差异。Hunt 等^[20]发现在年轻队列中(19~35 岁),端粒长度在性别间的差异无统计学意

义,但是在 30~90 岁的队列中,女性端粒长度长于男性,研究者推测端粒长度的性别差异可能在出生时并不存在,是由于后天女性与男性激素分泌的差异导致。Gardner 等^[21]对性别与端粒长度的关系进行了系统综述和 Meta 分析,发现端粒长度在性别中确实存在差异,且女性长于男性。目前缺少证据说明这种差异会随着年龄和细胞种类的变化而改变。综上可以发现,端粒长度确实存在性别差异,其具体机制尚需要大型队列和实验进行深入研究。

大量研究显示端粒长度与年龄呈负相关,本研究却未得出一致结果。Frenck 等^[22]在研究中发现,端粒长度在 0~4 岁间有一个快速缩短的过程,4 岁到成年早期端粒长度处于一个相对稳定的时期,变化不大。本研究所纳入的样本为 7~12 岁,年龄跨度较小,且这段时期端粒长度处于一个相对稳定的状态,变化并不明显,因此未能观测到端粒长度与年龄的关联。

本研究在探讨身体测量指标与端粒长度的关系时发现,在男生中,臀围是端粒长度的一个保护因素,未发现端粒长度与 BMI、腰围、腰高比、腰臀比、收缩压和舒张压有关,在女生中未发现相关身体测量指标与端粒长度的关系。Al-Attas 等^[9]发现在 5~12 岁儿童中,女生的端粒长度与腰围呈负相关,男生的端粒长度与收缩压呈负相关,未发现端粒长度与年龄、BMI 和舒张压等相关,这也提示在研究肥胖与端粒长度、肥胖与健康的关系时,仅仅用 BMI 来界定肥胖可能并不完全准确,结合腰围、腰高比和臀围等指标会更完善。

本研究存在一定局限性,首先本研究为横断面研究,只能探讨儿童肥胖与端粒长度的关联,不能探讨二者的因果关系尤其是早发性肥胖对端粒长度的远期影响,而这一点有着重要的现实意义;其次,本研究样本量较小,样本的年龄也较小,肥胖对端粒长度的影响可能尚未显现,因此未观测到儿童肥胖与端粒长度的关联;最后,本研究未涉及含糖饮料摄入、运动等生活方式,可能对研究结果造成一定影响。儿童肥胖是全球公共卫生的热点问题,端粒长度与心血管疾病、癌症等密切相关^[23-24],目前关于儿童肥胖与端粒长度的关联研究不多,且二者之间的机制尚不明确,需要开展大规模队列研究和基础研究进一步探讨。

4 参考文献

- [1] DE LANGE T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres[J]. *Genes Dev*, 2005, 19(18):2100-2110.
- [2] HAYCOCK PC, HEYDON EE, KAPTOGE S, et al. Leucocyte telomere length and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2014, 349:g4227.
- [3] NG M, FLEMING T, ROBINSON M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of

- Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2014, 384(9945):766-781.
- [4] 马军, 蔡赐河, 王海俊, 等. 1985-2010 年中国学生超重与肥胖流行趋势[J]. *中华预防医学杂志*, 2012, 46(9):776-780.
- [5] ANHÈ FF, ROY D, PILON G, et al. A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp population in the gut microbiota of mice [J]. *Gut*, 2015, 64(6):872-883.
- [6] RODE L, NORDESTGAARD BG, WEISCHER M, et al. Increased body mass index, elevated C-reactive protein, and short telomere length[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(9):e1671-e1675.
- [7] CHEN S, YE H F, LIN J, et al. Short leukocyte telomere length is associated with obesity in American Indians: the strong heart family study[J]. *Aging (Albany NY)*, 2014, 6(5):380-389.
- [8] KIM S, PARKS CG, DEROO LA, et al. Obesity and weight gain in adulthood and telomere length [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009, 18(3):816-820.
- [9] AL-ATTAS OS, AL-DAGHRI N, BAMAKHRAMAH A, et al. Telomere length in relation to insulin resistance, inflammation and obesity among Arab youth[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(6):896-899.
- [10] BUXTON JL, WALTERS RG, VISVIKIS-SIEST S, et al. Childhood obesity is associated with shorter leukocyte telomere length[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(5):1500-1505.
- [11] ZANNOLLI R, MOHN A, BUONI S, et al. Telomere length and obesity[J]. *Acta Paediatr*, 2008, 97(7):952-954.
- [12] CHEN Y, MA L, MA Y, et al. A national school-based health lifestyles interventions among Chinese children and adolescents against obesity: rationale, design and methodology of a randomized controlled trial in China[J]. *BMC Public Health*, 2015, 15:210.
- [13] 中国学生体质与健康调研组. 2010 年全国学生体质与健康状况调查报告[M]. 北京: 高等教育出版社, 2012:27-56.
- [14] CAWTHON RM. Telomere measurement by quantitative PCR [J]. *Nucleic Acids Res*, 2002, 30(10):e47.
- [15] 季成叶. 中国学生超重肥胖 BMI 筛查标准的应用[J]. *中国学校卫生*, 2004, 25(1):125-128.
- [16] MUEZZINLER A, ZAINEDDIN AK, BRENNER H. Body mass index and leukocyte telomere length in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Rev*, 2014, 15(3):192-201.
- [17] ZHU H, WANG X, GUTIN B, et al. Leukocyte telomere length in healthy Caucasian and African-American adolescents: relationships with race, sex, adiposity, adipokines, and physical activity [J]. *J Pediatr*, 2011, 158(2):215-220.
- [18] AUBERT G, BAERLOCHER GM, VULTO I, et al. Collapse of telomere homeostasis in hematopoietic cells caused by heterozygous mutations in telomerase genes[J]. *PLoS Genet*, 2012, 8(5):e1002696.
- [19] OKUDA K, BARDEGUEZ A, GARDNER JP, et al. Telomere length in the newborn[J]. *Pediatr Res*, 2002, 52(3):377-381.
- [20] HUNT S C, CHEN W, GARDNER JP, et al. Leukocyte telomeres are longer in African Americans than in whites: the national heart, lung, and blood institute family heart study and the bogalusa heart study[J]. *Aging Cell*, 2008, 7(4):451-458.
- [21] GARDNER M, BANN D, WILEY L, et al. Gender and telomere length: systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Gerontol*, 2014, 51:15-27.
- [22] FRENCK RJ, BLACKBURN EH, SHANNON KM. The rate of telomere sequence loss in human leukocytes varies with age [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(10):5607-5610.
- [23] BARRETT JH, ILES MM, DUNNING AM, et al. Telomere length and common disease: study design and analytical challenges[J]. *Hum Genet*, 2015, 134(7):679-689.
- [24] SANDERS JL, FITZPATRICK A L, BOUDREAU RM, et al. Leukocyte telomere length is associated with noninvasively measured age-related disease: the cardiovascular health study[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2012, 67(4):409-416.

收稿日期:2016-01-29;修回日期:2016-04-06

(上接第 729 页)

4 参考文献

- [1] PAN CW, RAMAMURTHY D, SAW SM. Worldwide prevalence and risk factors for myopia[J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2012, 32(1):3-16.
- [2] XIANG F, HE M, ZENG Y, et al. Increases in the prevalence of reduced visual acuity and myopia in Chinese children in Guangzhou over the past 20 years[J]. *Eye (Lond)*, 2013, 27(12):1353-1358.
- [3] 中国学生体质与健康研究组. 2010 年中国学生体质与健康调研报告[M]. 北京: 高等教育出版社, 2012:30-31.
- [4] 方积乾. 卫生统计学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012:50-51.
- [5] JONES D, LUENSMANN D. The prevalence and impact of high myopia[J]. *Eye Contact Lens*, 2012, 38(3):188-196.
- [6] VITALE S, SPERDUTO RD, FERRIS FL 3RD. Increased prevalence of myopia in the United States between 1971-1972 and 1999-2004 [J]. *Arch Ophthalmol*, 2009, 127(12):1632-1639.
- [7] HOLDEN B, SANKARIDURG P, SMITH E, et al. Myopia, an underrated globe change to vision: where the current data takes us on myopia control[J]. *Eye (Lond)*, 2014, 28(2):142-146.
- [8] SUN HP, LI A, XU Y, et al. Secular trends of reduced visual acuity from 1985 to 2010 and disease burden projection for 2020 and 2030 among primary and secondary school students in China [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2015, 133(3):262-268.
- [9] 季成叶. 我国中小学生视力不良和疑似近视流行现状[J]. *中国学校卫生*, 2008, 29(2):97-99.
- [10] 季成叶. 中国学生视力不良和疑似近视流行的动态分析[J]. *中国学校卫生*, 2008, 29(8):677-680.
- [11] 陶芳标. 学校近视防治要重视近视源性环境的改善[J]. *中国学校卫生*, 2013, 37(11):1281-1283.
- [12] RUSSO A, SEMERARO F, ROMANO MR, et al. Myopia onset and progression: can it be prevented? [J]. *J Int Ophthalmic*, 2014, 34(3):639-705
- [13] JIN JX, HUA WJ, JIANG X, et al. Effect of outdoor activity on myopia onset and progression in school-aged children in northeast china: the sujiatun eye care study[J]. *BMC Ophthalmol*, 2015, 15:73-83.
- [14] 易军晖, 李蓉蓉. 近距离工作和户外活动对学龄期儿童近视进展的影响[J]. *中国当代儿科杂志*, 2011, 13(1):32-35.
- [15] WU PC, TSAI CL, WU HL, et al. Outdoor activity during class recess reduces myopia onset and progression in school children [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(5):1080-1085.

收稿日期:2015-11-13;修回日期:2015-12-29