

• 肾脏移植 •

肾移植术后咪唑立宾的临床应用

张 喆 综述 文吉秋 审校

摘要 肾移植术后免疫抑制剂的使用是影响患者近期和远期存活率的重要因素。咪唑立宾(MZR)作用机制虽与吗替麦考酚酯相似,但既往MZR主要用于肾移植术后粒细胞减少、腹泻和预防感染的替代治疗,但其免疫抑制作用较弱可能会增加急性排斥反应的发生率。近期有报道应用大剂量MZR不但有较好的免疫抑制效果且不会增加急性排斥反应发生率,故其有望作为一线用药。

关键词 肾移植 免疫抑制剂 咪唑立宾 感染

Management of renal transplantation using Mizoribine

ZHANG Zhe WEN Jiqiu

National Clinical Research Center of Kidney Diseases, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine, Nanjing 210016, China

ABSTRACT Immunosuppressants play important roles on the short-term and long-term patient/graft survival in renal transplantation. Mizoribine (MZR) is similar to mycophenolate mofetil (MMF) in the mechanism of immunosuppression, and could be a substitute of MMF when the side-effects of MMF appear, like granulocytopenia, diarrhea or infection. The acute rejection rate may increase due to its less immunosuppressive in MZR group. However, high-dose MZR can reveal the advantage without increasing acute rejection rate, which can be selected as first-line treatment in the future.

Key words renal transplantation immunosuppressant mizoribine infection

咪唑立宾(MZR, Bredinin[®], 优青糖苷, 布累迪宁[®])是一种水溶性的免疫抑制剂,是1971年由日本学者从东京Hachijo岛的土壤中发现的Eupenicillium brefeldianum M-2166培养滤液中分离获得的咪唑类核苷^[1]。1984年获日本厚生省批准用于“肾移植术后排斥反应的预防和治疗”。1999年获中国批准用于“抑制肾移植时的排斥反应”。

MZR的作用机制

MZR通过特异性抑制淋巴细胞增生发挥免疫抑制作用。MZR利用细胞内、外的浓度差向细胞内移动,在细胞内被腺苷激酶磷酸化成为其活性形式——5'-磷酸MZR(MZR-5'-P),后者是肌苷酸(IMP)脱氢酶和鸟苷酸(GMP)合成酶的竞争性抑制剂,抑制GMP的从头合成。因为增生期的淋巴细胞中GMP合成主要通过从头合成途径,而几乎不通过

补救合成途径,所以MZR可特异性抑制淋巴细胞的增生(图1)^[2]。

此外,早期体外实验显示,MZR可阻断受同种抗原刺激后人淋巴细胞的增生及T淋巴细胞表面活性分子的表达^[3]。MZR-5'-P与硫唑嘌呤(Aza)不同,不被高分子核酸所摄取,亦不能被整合进入DNA或RNA,可选择性抑制T、B淋巴细胞增生,对细胞免疫和体液免疫均有抑制作用^[4]。

MZR的药代动力学

MZR口服生物利用度较低(约41%),且个体差异较大(12%~81%),胃肠疾病可减少MZR在胃肠道的吸收。85%的MZR以原形经尿液排出,9.7%通过粪便排出,不足1%通过胆汁排泄。Kazuya等^[5]及Ishida等^[6]发现MZR肾脏排泄率和肠道吸收程度均能引起个体间巨大的药代动力学差异。肾移植后肾功能正常的受者,口服6h以内的尿中排泄率约80%,而肾功能不全的患者即使服药24h以后,血中仍有高浓度的药物存在。MZR主要

[作者单位] 南京军区南京总医院 国家肾脏疾病临床医学研究中心 全军肾脏病研究所(南京 210016)

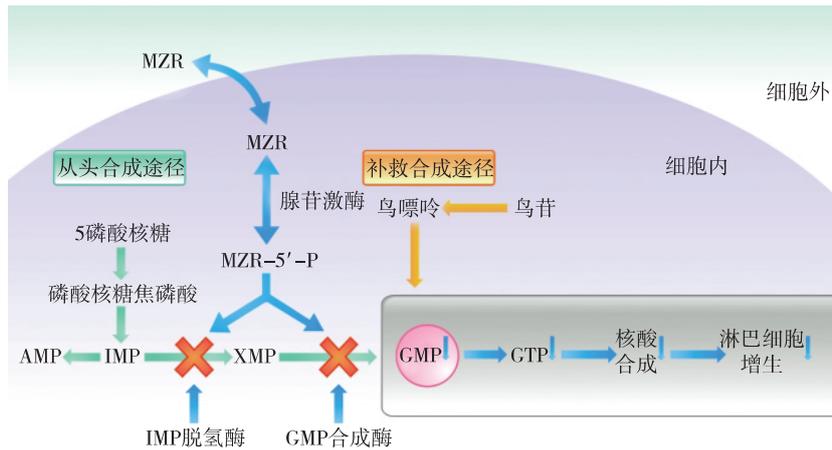


图1 咪唑立宾的作用机制^[2]
 MZR: 咪唑立宾; MZR-5'-P: 5'-磷酸咪唑立宾; AMP: 腺苷酸; IMP: 肌苷酸; XMP: 黄苷酸; GMP: 鸟苷酸; GTP: 三磷酸鸟苷酸; DNA: 脱氧核糖核酸

经肾脏排泄,其排泄率受肾功能影响,口服用药时既要考虑肾功能的影响,也要考虑胃肠道吸收功能的影响,为每例肾移植受者制定个性化的用药剂量。

肾移植术后 MZR 的应用

MZR 已在日本使用近 30 年,目前大部分的研究结果均来自日本。近 10 年来,国内才相继有关于 MZR 在肾移植术后应用的研究报道。

小剂量 MZR [$\leq 3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]在肾移植术后的应用 MZR 的原始剂量 $1 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 是基于动物实验结果。动物实验表明 $1.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 小鼠实验和 $3 \text{ mg}/\text{kg}$ 狗实验均有较高的存活率和无危害的不良反应^[7]。早期 MZR 在肾移植术后用于免疫抑制治疗时初始剂量一般为 $2 \sim 3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,以后逐渐减量至维持剂量 $1 \sim 2 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 。但 MZR 在世界范围内尚未广泛使用,因为一些文献报道尽管 MZR 不良反应少,但免疫抑制作用也小。钱叶勇等^[8]随访 112 例肾移植术后用环孢素 A (CsA)/他克莫司 (FK506) + MZR (150 或 200 mg/d) + 激素三联免疫抑制方案的受者 12 ~ 20 月,人/肾存活率均为 96%,且移植肾功能良好,发生急性排斥反应 (AR) 13 例 (11.6%) 经冲击治疗后全部逆转。晏强等^[9]比较 MZR (50 ~ 100 mg/d) 和吗替麦考酚酯 (MMF) 在肾移植术后的应用发现,AR 发生率、人/肾存活率的差异无统计学意义,而严重肺部感染发生率低 (MZR 组 vs MMF 组 1% vs 6%, $P < 0.05$)。陈劲松等^[10]报道 MZR (100 或 150 mg/d) 作为常规免疫抑制剂应用于肾移植是安全的,与应用 MMF 的患者相比 AR 的发生率无明显差异,但肺部感染发生率明显下降。综上所述,小剂量 MZR 能在肾移植术后

发挥较好的免疫抑制作用,而且肺部感染发生率比使用 MMF 者少。

大剂量 MZR [$> 3 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]在肾移植术后的应用 小剂量 MZR 在肾移植术后的应用出现了免疫抑制作用不足的情况,故探索通过增加 MZR 剂量来减少排斥反应。Yoshimura 等^[11,12]报道,大剂量 MZR [$6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]应用于肾移植受者取得了良好的效果。Nakamura 等^[13]报道,在严密监测 MZR 的血药浓度的条件下,MZR $6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 能安全地应用于肾移植术后的诱导和维持治疗。Nishimura 等^[14]研究表明,MZR $6 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 联合 CsA、巴利昔单抗、激素能安全有效地治疗肾移植受者。陈怀周等^[15]比较了 MZR I 组 (100 mg/d)、MZR II 组 (200 mg/d) 和 MMF 组肾移植术后 5 年的结果,发现各组 AR 发生率、人/肾存活率均无明显差异;MZR I 组严重肺部感染发生率低于 MMF 组,MZR II 组严重肺部感染发生率与其他两组分别比较,差异无统计学意义;且使用大剂量 MZR (200 mg) 有利于慢性排斥反应的防治。还有更大剂量的 MZR 在肾移植术后应用的报道。Oshiro 等^[16]报道,MZR $8 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 联合 CsA、巴利昔单抗、激素能安全有效地应用于肾移植受者,MZR 谷浓度偏低与 AR 有相关。Takahara 等^[17]报道,肾移植术后使用 MZR [$12 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]的有效性和安全性与 MMF 相同。上述研究表明,大剂量 MZR 用于肾移植受者可达到和 MMF 相同的免疫抑制效应,而更大剂量 MZR [$\geq 8 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]在肾移植术后应用的安全性和必要性还需进一步探索。

MZR 在肾移植术后应用的安全性

MZR 不良反应 MZR 为水溶性,主要通过肾脏

排泄,对肾功能明显受损患者的不良反应可能明显增加。其常见不良反应包括:(1) 消化系统症状,主要有腹痛、食欲不振等;(2) 骨髓抑制,主要有白细胞减少、血小板减少、红细胞减少、红细胞比容降低等;(3) 过敏反应,如皮疹等;(4) 感染,如肺炎、脑膜炎、败血症、带状疱疹等;(5) 血浆尿酸升高;(6) 急性肾功能衰竭。与 Aza 相比,MZR 没有严重的骨髓抑制和肝损害;与 MMF 相比,MZR 没有胃肠功能紊乱和病毒感染。Yoshimura^[12] 等研究表明,大剂量 MZR 在肾移植术后有与 MMF 相同的免疫抑制作用,但不良反应比 MMF 少。杜鹏等^[18] 报道,MZR 组白细胞减少症的发病率和肺部感染的发病率明显低于 MMF 组。MZR 极少引起严重骨髓抑制和肝功能衰竭。因此在使用 MZR 时应当充分考虑其不良反应,尤其是对移植肾功能的影响。尽管 MZR 的药物不良反应比 MMF 少,但需要进一步探索 MZR 的不良反应对肾移植受者的影响。

MZR 在肾移植术后引起的高尿酸血症 MZR 最严重的不良反应是高尿酸血症。其发生的可能机制是 MZR 竞争性抑制 IMP 脱氢酶后引起体内嘌呤代谢异常。人体中嘌呤碱既可以参加嘌呤核苷酸的补救合成,也可以进一步分解生成尿酸,而后通过多种途径排出体外,主要是随尿排出体外。嘌呤代谢相关酶缺乏,主要是次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HGPRT)活性降低,限制了嘌呤核苷酸的补救合成,而有利于尿酸合成。而另一种免疫抑制剂 MMF 少有这个不良反应。

Ding 等^[19] 比较 MMF 和 MZR 对血浆尿酸的影响发现,MZR 组血浆尿酸在肾移植术后 5 月内明显升高,之后逐渐降低,在术后 18 月时 MMF 组和 MZR 组血浆尿酸的差异无统计学意义。Terai 等^[20] 报道,MZR 能减少 HGPRT 缺乏的体细胞。长期 MZR 治疗后,HGPRT 正常的细胞数量逐渐增加,HGPRT 活性增强,这可能是患者血浆尿酸在术后 5 月逐渐恢复的原因。当然,MZR 引起血浆尿酸升高的机制还需进一步研究。

尽管 MZR 相关的高尿酸血症发生率高,但别嘌呤醇能控制血浆尿酸的持续升高。Guo^[21] 也报道 1 例肾移植受者由 MZR 相关的严重高尿酸血症引发急性肾功能衰竭。因此,应高度重视高尿酸血症对移植肾功能的影响,在肾移植术后 5 月内应该加强血浆尿酸和移植肾功能的监测,及时发现并治疗严

重的高尿酸血症,并积极评估高尿酸引发急性移植肾功能衰竭的高危因素,一旦出现移植肾功能衰竭,应停用 MZR,必要时行血液透析治疗。

MZR 在肾移植术后应用的优势 目前只有日本把 MZR 作为肾移植术后一线用药,其他国家及地区少有研究。当肾移植受者出现感染、腹泻等不可耐受的并发症时,MZR 具有独特优势。

肾移植术后感染时的替代治疗 肾移植受者需要长期应用免疫抑制剂,患感染性疾病的风险不可避免地增加,是影响人/肾存活率的主要因素之一。如何兼顾免疫抑制效果的同时加强感染性疾病的防治成为移植临床工作的关键。目前,大部分防治感染的方法是免疫抑制剂减量、更换免疫抑制剂、监测免疫抑制剂血药浓度、抗感染治疗等。MZR 在术后感染受者有独特优势。韩澍等^[22] 报道 56 例肾移植受者应用 CsA/FK506 + MMF/Aza + 激素后出现肺部感染 23 例,将 MMF 或 Aza 转换为 MZR(100 ~ 200 mg/d),经抗感染治疗后均痊愈;1 例在转换后 26 月时再次出现肺部感染,并死于心、肺功能衰竭;其余患者均未再出现肺部感染。

近年因 MMF 比 MZR 更强的免疫抑制作用而使用频率更高,但 MMF 使用后的巨细胞病毒(CMV)感染率和多瘤病毒(BKV)肾病很突出。肾移植受者的 CMV 感染率和发病率分别约为 60% 和 25%^[23],而 BKV 尿症和病毒血症的患病率约为 40%^[24]。MZR 的化学结构与利巴韦林的类似,MZR 抑制病毒的作用明显,并能增强阿昔洛韦的抗病毒作用^[25]。MZR 具有抗 CMV 活性,使与更昔洛韦协同抗 CMV 作用成为可能^[26]。据报道,尿 BKV 阳性肾移植受者将 MMF 转换为 MZR 后尿 BKV-DNA 水平降低,而无 AR 和移植物功能恶化^[27]。Yoshimura 等^[11] 研究表明,大剂量 MZR [6 mg/(kg·d)] 联合抗 CD20 和抗 CD25 单克隆抗体能抑制 CMV 感染。Nishimura 等^[14] 研究表明,MZR 6 mg/(kg·d) + CsA + 巴利昔单抗 + 激素能降低 CMV 和 BKV 相关事件的发生率。陈莉萍等^[28] 等报道,MZR 组 CMV 感染的发病率比 MMF 组少。综上所述,MZR 能有效地应对免疫抑制治疗后的病毒感染。

肾移植术后一直存在免疫抑制和感染之间的矛盾,MZR 可减少感染的发生,且不增加排斥反应的风险,有效地帮助肾移植受者度过高危感染期,尤其对于围手术期发生过肺部感染、老年、再次移植及使

用多克隆抗体等高危感染受者,MZR是较理想的选择^[29]。

肾移植术后骨髓抑制时的替代治疗 骨髓抑制是肾移植术后应用MMF、Aza治疗常见的不良反应之一,甚至会出现难以控制的骨髓抑制。MZR有相似的免疫抑制作用,但骨髓抑制相对较少,可作为MMF、Aza的替代药物。许多研究均发现,将MMF、Aza转换为MZR后,肾移植受者骨髓抑制得到有效缓解^[22,30,31]。这说明MZR有较少、较轻的骨髓抑制作用,可替代MMF或Aza安全有效地应用于白细胞减少的肾移植受者。MZR的骨髓抑制作用是否具有剂量相关性还需进一步研究。

肾移植术后腹泻时的替代治疗 MMF是最常用的免疫抑制剂之一,腹泻是其常见的不良反应之一,严重影响肾移植受者的生活质量。MZR在消化系统方面的不良反应比MMF及Aza少,主要为腹痛和消化不良,因此MZR可作为MMF或Aza出现腹泻时的替代治疗。韩澍等^[22]报道,肾移植受者应用CsA/FK506+MMF/Aza+激素后出现腹泻后,将MMF或Aza转换为MZR后腹泻症状均缓解。Zhao等^[32]报道,肾移植受者联合应用FK506和MMF引起腹泻后,将MMF转换为MZR后腹泻症状可缓解。综上所述,MZR可作为肾移植受者出现腹泻时的替代治疗,但还需进一步在临床实际应用中积累资料、总结经验。

小结: MZR在中国应用较少,其优点是药物不良反应相对于Aza、MMF较小,特别是骨髓抑制和胃肠道不良反应,可作为替代用药和感染高危肾移植人群中的用药,并取得较好效果。虽然其免疫抑制作用较弱,但有望通过增大MZR剂量以达到较好的免疫抑制效果,成为肾移植术后免疫抑制方案的一线用药。

参 考 文 献

- Mizuno K, Tsujino M, Takada M, et al. Studies on bredinin. I. Isolation, characterization and biological properties. *J Antibiot (Tokyo)* 1974 27(10): 775-782.
- 文吉秋,季曙明. 免疫抑制剂的药理及临床应用//黎磊石,刘志红. 中国肾脏病学. 北京:人民军医出版社, 2008: 1878-1906.
- Kamada H, Inoue N, Takaoka Y, et al. Effect of mizoribine on effector T cell-mediated immune responses in mice. *Biol Pharm Bull* 1996, 19(9): 1136-1140.
- Kamata K, Okubo M, Ishigami E, et al. Immunosuppressive effect of

bredinin on cell-mediated and humoral immune reactions in experimental animals. *Transplantation* 1983 35(2): 144-149.

- Kazuya Ishida, Masahiko Okamoto, Michio Ishibashi, et al. Population pharmacokinetics of mizoribine in adult recipients of renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2011 15(6): 900-906.
- Ishida K, Motoyama O, Shishido S, et al. Population pharmacokinetics of mizoribine in pediatric recipients of renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2012 16(5): 799-804.
- Amemiya H, Suzuki S, Niiya S, et al. Synergistic effect of cyclosporine and mizoribine on survival of dog renal allografts. *Transplantation* 1988 46(5): 768-771.
- 钱叶勇,石炳毅,敖建华,等. 咪唑立宾在肾移植术后的应用. *中华器官移植杂志* 2006 27(12): 723-724.
- 晏强,陈怀周,蒋玉红,等. 咪唑立宾在临床肾移植中的应用. *中华器官移植杂志* 2008 29(1): 14-15.
- 陈劲松,季曙明,沙国柱,等. 肾移植术后应用咪唑立宾抗排斥治疗的临床研究. *医学研究生学报* 2009 22(1): 54-56.
- Yoshimura N, Ushigome H, Matsuyama M, et al. The efficacy and safety of high-dose mizoribine in ABO-incompatible kidney transplantation using anti-CD20 and anti-CD25 antibody without splenectomy treatment. *Transplant Proc* 2012 44(1): 140-143.
- Yoshimura N, Ushigome H, Nobori S, et al. Excellent results of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroids in renal transplant recipients—4-year results. *Transplant Proc* 2013 45(4): 1472-1475.
- Nakamura N, Mikami H, Matsuoka H, et al. Experiences of high-dose mizoribine as antimetabolite immunosuppressants for kidney transplantation. *Transpl Proc* 2012 44: 150-153.
- Nishimura K, Uchida K, Yuzawa K, et al. Excellent results with high-dose mizoribine combined with cyclosporine, corticosteroid, and basiliximab in renal transplant recipients: multicenter study in Japan. *Transplant Proc* 2012 44(1): 147-149.
- 陈怀周, 睦维国, 谢申平, 等. 不同剂量咪唑立宾在临床肾移植中的应用研究. *中华器官移植杂志* 2011 32(7): 403-406.
- Oshiro Y, Nakagawa K, Hoshinaga K, et al. A Japanese multicenter study of high-dose mizoribine combined with cyclosporine, basiliximab, and corticosteroid in renal transplantation (the fourth report). *Transplant Proc* 2013 45(4): 1476-1480.
- Takahara S, Takahashi K, Akiyama T, et al. Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2013 17(6): 899-904.
- 杜鹏, 孙建国, 罗永康, 等. 咪唑立宾在肾移植术后抗排斥反应中的应用. *中华器官移植杂志* 2008 29(2): 122.
- Ding X, Zhu X, Zhang Y, et al. Influence of serum uric acid levels in response to the conversion from mycophenolate mofetil to Mizoribine in kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2013 45(1): 190-193.
- Terai C, Hakoda M, Yamanaka H, et al. Differential cytotoxic effects of mizoribine and its aglycone on human and murine cells and on normal and enzyme-deficient human cells. *Biochem Pharmacol* 1995 50(7):

- 1099-1102.
- 21 Guo H B. Acute allograft renal failure with marked hyperuricemia developing during mizoribine administration: a case report with review of the literature. *Transplant Proc* 2010 42(7): 2804-2807.
- 22 韩澍, 郑鳧洋, 王立明, 等. 肾移植后因免疫抑制剂的不良反应转换应用咪唑立宾的效果. *中华器官移植杂志*, 2011, 32(4): 209-212.
- 23 Sagedal S, Hartmann A, Nordal KP, et al. Impact of early cytomegalovirus infection and disease on long-term recipient and kidney graft survival. *Kidney Int* 2004 66(1): 329-337.
- 24 Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Prospective evaluation of BK virus DNAemia in renal transplant patients and their transplant outcome. *Transplant Proc* 2007 39(1): 84-87.
- 25 Shiraki K, Ishibashi M, Okuno T, et al. Effects of cyclosporine, azathioprine, mizoribine, and prednisolone on replication of human cytomegalovirus. *Transplant Proc* 1990 22(4): 1682-1685.
- 26 Kuramoto T, Daikoku T, Yoshida Y, et al. Novel anticytomegalovirus activity of immunosuppressant mizoribine and its synergism with ganciclovir. *J Pharmacol Exp Ther* 2010 333(3): 816-821.
- 27 Funahashi Y, Hattori R, Kinukawa T, et al. Conversion from mycophenolate mofetil to mizoribine for patients with positive polyomavirus type BK in urine. *Transplant Proc*, 2008, 40(7): 2268-2270.
- 28 陈莉萍, 刘磊, 钱叶勇, 等. 肾移植后早期应用咪唑立宾的有效性及安全性. *中华器官移植杂志* 2012 33(1): 18-21.
- 29 文吉秋, 陈劲松, 程东瑞, 等. 肾移植感染高危受者术后序贯切换为咪唑立宾的临床观察. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2013 22(6): 520-525.
- 30 蓝荣培, 范昱, 谭建明, 等. 咪唑立宾在白细胞减少同种肾脏移植患者中的替代免疫抑制治疗. *现代泌尿外科杂志* 2004 9(3): 142-143.
- 31 敖建华, 肖序仁, 章慧玲, 等. 肾脏移植后转换咪唑立宾治疗骨髓抑制. *临床泌尿外科杂志* 2004 19(7): 435-436.
- 32 Zhao YJ, Wen JQ, Cheng K, et al. Late, severe, noninfectious diarrhea after renal transplantation: high-risk factors, therapy, and prognosis. *Transplant Proc* 2013 45(6): 2226-2232.

[收稿日期] 2013-10-21

(本文编辑 明洁)

(上接第 62 页)

- 27 Yuan K, Kong H, Guan Y, et al. A GC-based metabonomics investigation of type 2 diabetes by organic acids metabolic profile. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 850(1-2): 236-240.
- 28 Zhang H, Saha J, Byun J, et al. Rosiglitazone reduces renal and plasma markers of oxidative injury and reverses urinary metabolite abnormalities in the amelioration of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 295(4): F1071-1081.
- 29 Hirayama A, Nakashima E, Sugimoto M, et al. Metabolic profiling reveals new serum biomarkers for differentiating diabetic nephropathy. *Anal Bioanal Chem* 2012 404(10): 3101-3109.
- 30 Han LD, Xia JF, Liang QL, et al. Plasma esterified and non-esterified fatty acids metabolic profiling using gas chromatography-mass spectrometry and its application in the study of diabetic mellitus and diabetic nephropathy. *Anal Chim Acta* 2011 689(1): 85-91.
- 31 Li M, Wang X, Aa J, et al. GC/TOFMS analysis of metabolites in serum and urine reveals metabolic perturbation of TCA cycle in db/db mice involved in diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013 304(11): F1317-1324.
- 32 王旭方, 李梦婕, 葛永纯, 等. 糖尿病肾病患者血清及尿液代谢组学特点及临床意义. *肾脏病与透析肾移植杂志* 2012 21(3): 201-209.
- 33 Adamski J, Suhre K. Metabolomics platforms for genome wide association studies—linking the genome to the metabolome. *Curr Opin Biotechnol* 2013 24(1): 39-47.
- 34 Lv H. Mass spectrometry-based metabolomics towards understanding of gene functions with a diversity of biological contexts. *Mass Spectrom Rev* 2013 32(2): 118-128.

[收稿日期] 2013-05-20

(本文编辑 律舟青松)