

· 论 坛 ·

# 冠心病中西医结合随机对照临床研究:进展与展望

李金根<sup>1</sup> 徐 浩<sup>2</sup> 史大卓<sup>2</sup>

据世界卫生组织 2015 年调查报告,冠心病已成为人类死亡的首要原因,每年约有 876 万人死于冠心病,占全球人类死亡总数的 26.6%,且增长迅速,与 2000 年相比,2015 年死于冠心病的人数增加了 188 万,严重威胁着人类的健康<sup>[1]</sup>。现代医学对冠心病的主要治疗方法为药物治疗、介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)及冠脉搭桥术(coronary artery bypass grafting, CABG)三驾马车并举,抗血小板药、抗凝药不断推陈出新、强化他汀降脂理念深入人心、血管紧张素转换酶抑制剂、 $\beta$ 受体阻断剂等广泛应用以及介入治疗从经皮球囊扩张术、金属裸支架到药物涂层支架的里程碑式进展,显著提高了冠心病患者的临床疗效<sup>[2,3]</sup>。尽管如此,冠心病的治疗仍然存在着残存心血管风险、抗血小板药物抵抗、PCI 治疗后无复流、PCI 不能改善稳定性心绞痛的长期预后<sup>[4,5]</sup>等问题。

## 1 冠心病的中西医结合治疗

冠心病归属于中医学“胸痹”、“心痛”、“真心痛”等范畴,早在《黄帝内经》中即有“心病者,胸中痛……膺背肩胛间痛,两臂内痛”、“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”等冠心病症状的记载。张仲景在《金匱要略》中详细记载了胸痹心痛的治疗原则及对应方药,其代表方剂栝蒌白半夏汤至今仍被临床广泛应用。中医药以整体观念为特色,现代研究表明中医药具有抗血小板聚集和血栓形成、抑制或减轻冠脉痉挛、改善内皮功能、抑制平滑肌细胞增殖、改善微血管功能、抑制炎症反应、促进血管新生、提高机体耐缺氧能力等多靶点、整体调节的作用<sup>[6-8]</sup>,在冠心病的特定阶段或环节中显示出一定的优势。然而,由于多数临床研究存在诸多方法学问题<sup>[9]</sup>,使得研究结果及中医药的疗效难以被广泛认同,成为

限制中医药发展的瓶颈。此外,如何看待中医、西医在冠心病治疗中的作用?中西医如何有机结合、优势互补?冠心病治疗中是否有中西药相互作用?这些都是亟待回答的问题。WHO 曾指出,传统医学被人们接受的关键是临床疗效的肯定,其中主要环节在于研究方法的科学性和合理性。近年来循证医学方法受到广泛重视,中医药临床研究应引进、借鉴,为我所用。

## 2 冠心病中西医结合循证医学研究进展

1992 年, Guyatt G 等在 JAMA 上首次提出“循证医学”概念<sup>[10]</sup>。1996 年, Sackett DL 将循证医学定义为“慎重、准确、明智地应用所能获得的最好研究证据来确定个体患者的治疗措施”<sup>[11]</sup>,提倡采用随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)来获得最佳临床证据。循证医学在 20 世纪 90 年代末期传入中国,之后迅速发展,成为临床医学研究中的热门话题。由陈可冀院士 1982 发表在《中华心血管病杂志》上的《精制冠心病片双盲法治疗冠心病心绞痛 112 例疗效分析》<sup>[12]</sup>是中医药领域首个随机、双盲、安慰剂对照试验,开启了中医药领域 RCT 研究的先河。随着循证医学概念的普及,中医药研究领域的 RCT 研究逐年增多,方法学也日趋规范。现将近 10 余年来冠心病中西医结合领域多中心、样本量较大、方法学质量较高的随机对照临床研究列举如下(见表 1)。

探索中医药在冠心病二级预防中的作用大型 RCT 研究主要有中国冠心病二级预防研究(CCSPS)<sup>[13]</sup>和芪参益气滴丸心肌梗死二级预防研究(MISPS-TCM)<sup>[14]</sup>。CCSPS 共纳入中国 19 个省市自治区 65 家医疗中心 4 870 例有明确心肌梗死史的患者,进行平均 4 年的观察结果表明,血脂康使非致死性心肌梗死、冠心病死亡等主要终点事件的发生率降低 45.1%。脑卒中、肿瘤、PCI/CABG 等次要终点的发生率降低 31.1%,其中全因死亡的风险降低 33.0%,肿瘤死亡风险降低 54.7%<sup>[13]</sup>。该研究与 CARE 研究的设计及基础血脂水平相类似,虽然在降低血脂程度方面,普伐他汀优于血脂康,但在主要及次要终点事件发生率上血脂康却明显优于普伐他汀,可能是血脂康中的其他成分如多种氨基酸、异黄酮、不饱

基金项目:国家十二五科技支撑计划课题资助项目(No. 2013BAI02B01, No. 2013BAI13B01)

作者单位:1.北京中医药大学研究生院(北京 100029);2.中国中医科学院西苑医院心血管病中心(北京 100091)

通讯作者:徐 浩, Tel: 010-62835341, E-mail: xuhaotcm@hotmail.com

DOI: 10.7661/j.cjtm.20170315.031

表 1 多中心、大样本、方法学质量较高的 RCT 研究

作者	参研中心数(个)	样本量(例)	纳入人群	研究药物	疗程	随访时间	方法学质量(改良 Jadad 评分/分*)	主要评价指标
血脂康调整血脂对冠心病二级预防研究协作组 <sup>[13]</sup>	65	4 870	有明确心肌梗死史的患者	血脂康	平均 4 年	平均 4 年	4	非致死性心肌梗死及冠心病死亡(致死性心肌梗死、冠心病猝死、其他冠心病死亡)
商洪才等 <sup>[14]</sup>	84	3 505	有明确心肌梗死史的患者	芪参益气滴丸	12 个月	18 个月	6	心血管死亡、非致死性心肌梗死及非致死性中风
陈可冀等 <sup>[15]</sup>	5	355	PCI 术后冠心病患者	芍药胶囊	6 个月	6 个月	6	再狭窄发生率及死亡、非致死性心肌梗死、血运重建需求
张海涛等 <sup>[16]</sup>	9	219	急诊 PCI 成功的 STEMI 患者	通心络胶囊	6 个月	6 个月	5	24 h 内心电图 ST 段回落情况及心肌灌注积分
王少丽等 <sup>[17]</sup>	13	808	PCI 成功的 ACS 患者	心悅胶囊和复方川芎胶囊	6 个月	12 个月	5	心源性死亡、非致死性心肌梗死、血运重建需求及主要出血事件
李立志等 <sup>[18]</sup>	13	780	冠心病心绞痛	宽胸气雾剂	—	1 周	5	心绞痛缓解疗效及心电图疗效

注: \* 独立评价临床试验方法学质量的工具,总分为 7 分,一般 1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量

和脂肪酸、镁、硒等发挥了协同作用,体现了中药多途径、多靶点治疗冠心病的优势<sup>[19]</sup>。

MISPS-TCM 研究<sup>[14]</sup> 纳入了全国范围 84 家研究中心共 3 505 例心肌梗死患者,试验组(1 746 例)给予芪参益气滴丸加阿司匹林肠溶片模拟剂,对照组(1 759 例)给予阿司匹林肠溶片加芪参益气滴丸模拟剂,共服药 12 个月,并在服药结束后 6 个月时进行随访。研究共历时 5 年,结果试验组及对照组主要终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑梗)的发生率在 12 个月时分别为 2.98% 和 2.96% ( $P=0.928$ ), 18 个月时分别为 3.67% 和 3.81% ( $P=0.895$ ), 次要终点事件(严重心律失常、心衰、心源性休克等)发生率在 12 个月时分别为 2.41% 和 2.44%, 18 个月时分别为 2.98% 及 3.30%, 两组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。出血不良事件的发生率两组分别为 0.11% 及 0.51% ( $P=0.06$ )。说明芪参益气滴丸在降低心肌梗死后心血管事件发生风险方面与阿司匹林相似,但在不良反应如出血等的发生风险却低于阿司匹林。

首个探索中医药对于急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)心肌灌注影响的随机双盲安慰剂对照临床研究是心悅胶囊和复方丹参片对 AMI 血运重建后心肌灌注影响的研究,研究表明,在常规治疗的基础上,心悅胶囊联合复方丹参片可以明显改善 AMI 患者心肌灌注情况<sup>[20]</sup>。随后,针对冠心病介入治疗后再狭窄及无复流的问题进行的 RCT 主要有芍药胶囊干预冠心病介入后再狭窄研究<sup>[15]</sup> 及通心络对急性心肌梗死介入后无复流影响研究<sup>[16]</sup>。前者共纳入 335 例 PCI 术后的患者,服药 6 个月后进行造影复查。

结果安慰剂组的再狭窄率为 47.2%, 芍药胶囊组的再狭窄率为 26.0%, 说明芍药胶囊能够显著降低 PCI 术后再狭窄率。后者共纳入 219 例急性心肌梗死急诊行 PCI 的患者,结果表明通心络组 24 h 内 ST 段完全回落率显著高于安慰剂组,无复流发生率显著降低,心肌灌注积分较安慰剂组显著改善。

另外,针对在常规西药基础上加用中药能否进一步改善 ACS 患者 PCI 术后长期预后进行的 5C 试验<sup>[17]</sup>, 共纳入 808 例患者,试验组 404 例给予常规西药加心悅胶囊和复方川芎胶囊,对照组给予常规西药治疗。治疗 1 年后随访发现,主要终点事件(心源性死亡、非致死性心肌梗死及因缺血导致的再次血运重建情况)降低 3.5%, 次要终点事件(因 ACS 导致的再住院率、中风及充血性心衰)降低 5.2%, 且两组均无主要出血事件发生,证明中药加常规西药治疗能够进一步降低心血管事件的发生率且不增加出血的风险。对 5C 试验的 3 年随访研究发现,中药加常规治疗可以使 ACS 患者的复合终点事件降低 4.3%, 表明中药可以改善 ACS 患者的长期预后<sup>[21]</sup>。另一项研究比较了宽胸气雾剂与硝酸甘油片改善冠心病心绞痛症状的疗效,研究共纳入 780 例冠心病心绞痛患者,结果显示,宽胸气雾剂改善心绞痛症状及心电图表现的疗效与硝酸甘油相当,但头晕、头胀等不良反应发生率显著低于对照组<sup>[18]</sup>, 为不能耐受硝酸甘油的冠心病患者提供了治疗选择。

当然,除了 RCT 外,还有一些样本量较大的队列研究也为中西医结合临床疗效提供了依据,尽管证据水平不及 RCT,但因为其干预模式及纳入人群更符合临床实际情况,结果也有重要参考价值。如一

项纳入 13 家研究中心 5 284 例冠心病患者的队列研究表明,急性心肌梗死病史、心功能不全、年龄  $\geq 60$  岁、磷酸二酯酶抑制剂、洋地黄类药物是住院期间死亡及随访期间主要心血管事件的独立危险因素,

而中西医结合治疗和他汀类药物则是保护因素<sup>[22]</sup>。除上述已完成的 RCT 外,仍有许多注册在研的针对冠心病防治环节的难点问题设计的 RCT(见表 2)。

表 2 注册在研的关于冠心病的 RCT 研究

研究负责人	研究名称	注册号	注册时间	研究目的	样本量(例)	干预措施	主要结局指标	招募状态
韩雅玲	通心络改善冠心病患者氯吡格雷治疗后血小板反应性增高的随机、双盲、多中心临床研究	NCT01721590	2011. 11. 15	观察通心络是否可以改善 ACS 患者 PCI 术后氯吡格雷抵抗	120	常规西药 + 通心络胶囊 vs. 常规西药 + 安慰剂	30 天后 PRU (血小板反应单元)	招募结束
毛静远	芪参益气滴丸对缺血性心衰的辅助治疗作用	NCT01555320	2012. 2. 29	评价芪参益气滴丸对缺血性心衰的有效性和安全性	640	常规西药 + 芪参益气滴丸 vs. 常规西药 + 安慰剂	6 min 步行试验	招募情况未知
徐浩	丹参酮 II A 磺酸钠与他汀协同对冠心病血清炎症标记物影响作用的研究	ChiCTR-TRC-12002361	2012. 7. 22	探讨在他汀治疗基础上,加用丹参酮 II A 磺酸钠 2 周对炎症反应增强的冠心病 UA/NSTEMI 住院患者是否协同干预作用和持续效应	72	丹参酮 II A 磺酸钠 + 他汀 vs. 他汀	hs-CRP	招募结束
史大卓	基于病证结合降低冠心病稳定期心血管事件的临床研究	ChiCTR-TRC-13004370	2013. 12. 28	基于瘀毒理论观察西医常规治疗基础上加用清心解瘀方干预 CHD 稳定期高危患者对心血管事件的影响	1 500	常规西药 + 清心解瘀方 vs. 常规西药 + 安慰剂	心源性死亡、非致命性心肌梗死、血运重建术	招募中
葛均波、范维琥	麝香保心丸治疗慢性稳定性心绞痛的多中心随机、双盲、安慰剂对照临床研究	NCT01897805	2013. 7. 9	科学评价麝香保心丸治疗慢性稳定性冠心病患者疗效、安全性及对远期心血管事件的影响	3 500	常规西药 + 麝香保心丸 vs. 常规西药 + 安慰剂	复合终点事件(心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性中风)	停止招募
史大卓	中医药防治冠心病关键技术转化及应用研究 - 介入术后冠心病实用性随机对照的临床研究	ChiCTR-IOR-14005578	2014. 11. 28	在前期前瞻性队列研究基础上进一步采用随机对照试验评价临床实际过程中,介入术后中西医结合治疗方案的疗效	672	常规西药 + 中成药 vs. 常规西药	终点事件	招募结束
张京春	振源胶囊治疗稳定性冠心病合并糖脂代谢异常的有效性和安全性随机、双盲、安慰剂平行对照多中心临床研究	ChiCTR-TRC-14004639	2014. 5. 4	观察振源胶囊对于稳定性冠心病合并糖脂代谢异常患者的有效性及安全性	200	常规西药 + 振源胶囊 vs. 常规西药 + 安慰剂	糖化血红蛋白、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、甘油三酯	招募中
刘梅彦	心可舒对心理压力诱导的心肌缺血的治疗研究	NCT02135250	2014. 5. 6	探索心可舒联合常规西药对心理压力诱导的心肌缺血的治疗作用	120	常规西药 + 心可舒片 vs. 常规西药 + 安慰剂	LVEF 下降 $\geq 5\%$ 、室壁运动情况	招募中
张敏州	丹参酮 II A 磺酸钠注射液对急性冠脉综合征患者预后影响的多中心临床研究	ChiCTR-TRC-14005182	2014. 7. 22	评价丹参酮 II A 磺酸钠注射液预处理对非 ST 段抬高型 ACS (NST-ACS) 患者近期心血管事件发生率和围 PCI 治疗期心肌损伤、对比剂肾病的影响,并对其安全性进行评价,为中医药治疗冠心病提供循证依据	390	丹参酮 II A + 基础治疗 vs. 基础治疗	主要不良心血管事件发生率	招募中

上述注册的研究均为随机平行对照试验,内容涉及氯吡格雷抵抗、炎症反应增强、精神应激致心肌缺血、糖脂代谢异常、对长期预后影响以及中西医结合治疗方案转化推广应用等冠心病防治领域的难点和热点问题,在采用常规西药治疗的基础上加用中药治疗,设计较为严谨,其结果可望为冠心病的中西医治疗提供新的循证医学证据。

### 3 冠心病中西医结合循证医学研究展望

现代医学的发展,使冠心病诊疗的理念从易损斑块为中心向易损患者为中心<sup>[23]</sup>、以斑块狭窄为中心向心肌缺血为中心转变<sup>[24]</sup>,关注的重点正从局部的斑块向整体的患者、从重视结构到重视功能转变。而重视整体、改善功能正是中医药的特点及优势。近年提出的 Polypill 及精准医学、3P(预防、预测、个体化)医学模式的概念,也与中药复方的多靶点干预方式、中医学的辨证论治、治未病观念不谋而合,因此,中西医结合优势互补具有良好的应用前景<sup>[25]</sup>。目前冠心病中西医结合循证医学研究对冠心病中西医结合领域的一些核心问题进行了探索,比如芪参益气滴丸与阿司匹林肠溶片的头对头比较<sup>[14]</sup>、急性冠脉综合征患者 PCI 术后中西药合用是否增加出血风险的长期观察<sup>[17]</sup>、抗血小板药抵抗的中医干预策略等,对于中西医扬长避短、优势互补,进一步以患者为中心提高临床疗效具有重要意义。未来仍应针对冠心病现代医学研究中的难点和热点问题如微循环障碍、冠心病合并焦虑抑郁、心功能保护、预后改善等进行研究。对于评价疗效为主的治疗干预性研究,目前仍应以较为公认的 RCT 作为主要临床设计方法,但应考虑中医药的特点(如证候因素),同时针对冠心病优势环节作为切入点,药物选择以上市中成药为主,便于试验实施和后期的临床推广,并注意按照 CONSORT 2010 等规范报告临床研究结果。临床研究中尤其要考虑中西药不同特点、重视中西药相互作用,为中西医优势互补、有机结合提供循证医学证据。此外,辨证论治及个体化治疗是中医药的一大特点,也是其取得疗效的关键,除了根据辨证论治、病证结合原则对已上市的中成药进行再评价外,对于已上市的西药亦可采取病证结合的模式,探索不同西药的最佳中医证型,实现中国式的“精准医疗”<sup>[26]</sup>。已有研究表明,化学药物(双氯芬酸等)治疗类风湿性关节炎寒证疗效优于热证,经 12 周的治疗两种证型的有效率分别为 88.52% 和 55.36%<sup>[27]</sup>,对冠心病治疗同样有启示作用。已上市中成药的效果比较研究以及中药辨证加减规律、中西医结合方案优化的真实世界研究也

都值得探索,是对 RCT 的有益补充。在此基础上,进一步探索体现中西医结合优势的临床设计方法和疗效评价体系,无疑具有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] The top 10 causes of death[OL].<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>.
- [2] Sarno G, Lagerqvist B, Nilsson J, et al. Stent thrombosis in new-generation drug-eluting stents in patients with STEMI undergoing primary PCI: a report from SCAAR[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(1): 16-24.
- [3] Di Lorenzo E, Sauro R, Varricchio A, et al. Randomized comparison of everolimus-eluting stents and sirolimus-eluting stents in patients with ST elevation myocardial infarction: RACES-MI trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2014, 7(8): 849-856.
- [4] Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease[J]. N Engl J Med, 2007, 356(15): 1503-1516.
- [5] Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease[J]. N Engl J Med, 2015, 373(20): 1937-1946.
- [6] Yao EH, Wang HJ, Xu CS. Effects of Tongxinluo on the neointima formation and expression of inflammatory cytokines in rats after carotid artery balloon injury[J]. Indian J Pharmacol, 2014, 46(5): 510-514.
- [7] Maione F, De Feo V, Caiazzo E, et al. Tanshinone II A, a major component of *Salvia Miltiorrhiza Bunge*, inhibits platelet activation via Erk-2 signaling pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 155(2): 1236-1242.
- [8] Li Y, Tang J, Khatibi NH, et al. Treatment with ginsenoside rb1, a component of *Panax Ginseng*, provides neuroprotection in rats subjected to subarachnoid hemorrhage-induced brain injury[J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 110(Pt 2): 75-79.
- [9] 周礼鲲, 段鑫, 安宁, 等. 冠心病心绞痛中医药研究文献的质量评价[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(4): 258-262, 266.
- [10] Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine[J]. JAMA, 1992, 268(17): 2420-2425.
- [11] Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evi-

- dence based medicine: what it is and what it isn't [J]. *BMJ*, 1996, 312(7023): 71-72.
- [12] 陈可冀, 钱振淮, 张问渠, 等. 精制冠心病片双盲法治疗冠心病心绞痛 112 例疗效分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 1982, 10(2): 85-89.
- [13] 血脂康 调整血脂对冠心病二级预防研究协作组. 中国冠心病二级预防研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2005, 33(2): 109-115.
- [14] Shang H, Zhang J, Yao C, et al. Qishen Yiqi Dripping Pills for the secondary prevention of myocardial infarction: a randomised clinical trial [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 738391.
- [15] Chen KJ, Shi DZ, Xu H, et al. XS0601 reduces the incidence of restenosis: a prospective study of 335 patients undergoing percutaneous coronary intervention in China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2006, 119(1): 6-13.
- [16] Zhang HT, Jia ZH, Zhang J, et al. No-reflow protection and long-term efficacy for acute myocardial infarction with Tongxinluo: a randomized double-blind placebo-controlled multicenter clinical trial (ENLEAT Trial) [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123(20): 2858-2864.
- [17] Wang SL, Wang CL, Wang PL, et al. Combination of Chinese herbal medicines and conventional treatment *versus* conventional treatment alone in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention (5C Trial): An open-label randomized controlled, multicenter study [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 741518.
- [18] 李立志, 董国菊, 葛长江, 等. 宽胸气雾剂缓解冠心病心绞痛的多中心随机对照临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(4): 396-401.
- [19] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(14): 1001-1009.
- [20] Li YQ, Jin M, Qiu SL, et al. Effect of Chinese drugs for supplementing qi, nourishing yin and activating blood circulation on myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction after revascularization [J]. *Chin J Integr Med*, 2009, 15(1): 19-25.
- [21] Wang PL, Zhang L, Wang SL, et al. Long-term follow-up of Chinese herbal medicines combined with conventional treatment in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention: A multicenter randomized controlled Trial [J]. *Chin J Integr Med*, 2016. doi: 10.1007/s11655-016-2608-9.
- [22] Gao ZY, Xu H, Shi DZ, et al. Analysis on outcome of 5284 patients with coronary artery disease: the role of integrative medicine [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(2): 578-583.
- [23] Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II [J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1772-1778.
- [24] Marzilli M, Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(11): 951-956.
- [25] Wiley B, Fuster V. The concept of the polypill in the prevention of cardiovascular disease [J]. *Ann Glob Health*, 2014, 80(1): 24-34.
- [26] Li JG, Xu H. Incorporating pattern identification of Chinese medicine into precision medicine: An integrative model for individualized medicine [J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(11): 807-810.
- [27] Lu C, Zha Q, Chang A, et al. Pattern differentiation in Traditional Chinese Medicine can help define specific indications for biomedical therapy in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Altern Complement Med*, 2009, 15(9): 1021-1025.

(收稿:2016-02-21 修回:2017-02-13)

责任编辑:白霞