

LCZ696 在心血管疾病中的研究进展

喻晓荣, 马瑞新, 赵 洋, 张盼盼, 韩学芳, 余 静^{*}

(兰州大学第二医院心内科, 兰州 730030)

中图分类号: R714. 252

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2019)01-0001-05

摘要:沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)是一种新的治疗心血管疾病的药物,它将血管紧张素受体阻滞剂缬沙坦和脑啡肽酶抑制剂前药沙库巴曲按 1:1 比例结合在钠超分子复合物中。目前,我国高血压的控制率并不是很理想,对于心力衰竭也没有有效治疗药物。而 LCZ696 通过抑制脑啡肽酶和血管紧张素 II 受体,不仅能升高利钠肽水平,利钠肽具有利尿、抗增殖、抗心肌肥厚等作用,还能够降低血管紧张素 II 1 型受体活性,抑制血管收缩、交感神经兴奋,使醛固酮分泌减少,抑制炎症反应和氧化应激。因此,LCZ696 对心血管疾病(心力衰竭和高血压)具有一定的作用。但未来仍需要更大型的临床研究来证实其有效性及安全性。

关键词:心血管疾病;沙库巴曲/缬沙坦;高血压;心力衰竭

Research Progress of LCZ696 in Cardiovascular Diseases YU Xiaorong, MA Ruixin, ZHAO Yang, ZHANG Panpan, HAN Xuefang, YU Jing. (Department of Cardiology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China)

Abstract: Sacubitril/valsartan (LCZ696) is a new drug for the treatment of cardiovascular diseases. It binds the angiotensin receptor blocker valsartan and enkephalinase inhibitor sacubitril in a 1:1 scale in sodium supramolecular complexes. At present, the control rate of hypertension in China is not ideal, and there is no effective medicine for the treatment of heart failure. However, LCZ696 not only can increase the level of natriuretic peptide by inhibiting enkephalinase and angiotensin II receptor, which has diuresis, anti-proliferation, anti-myocardial hypertrophy effects, but also can reduce the activity of angiotensin II type 1 receptor, inhibit vasoconstriction, sympathetic excitement, reduce aldosterone secretion, and inhibit inflammatory response and oxidative stress. Therefore, LCZ696 has a certain effect on cardiovascular diseases (heart failure and hypertension). But larger clinical studies are needed to confirm its efficacy and safety in the future.

Key words: Cardiovascular disease; Sacubitril/valsartan; Hypertension; Heart failure

心血管疾病是全世界最主要的死亡原因,占全世界死亡人数的 30%^[1]。在 2008 年的 1 730 万例心血管死亡病例中,因心脏病发作导致的有 730 万例,脑卒中导致的有 620 万例^[2]。预计到 2030 年,与心血管疾病相关的死亡病例将增加到每年超过 2 500 万例^[2]。其中,高血压和心力衰竭在心血管疾病中占相当大的比例。虽然有很多药物用于治疗高血压和心力衰竭,但我国高血压的控制率和心力衰竭的治疗效果并不是很理想。目前,由诺华公司

研制的一种新药沙库巴曲/缬沙坦(LCZ696)引起人们的极大关注,其给高血压及心力衰竭的治疗带来新希望。它可能成为首类血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂[血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1 受体)和脑啡肽酶抑制剂],在第二阶段临床试验中,LCZ696 较缬沙坦单药能更有效地降低血压^[3]。其降低血压的机制为通过脑啡肽酶和血管紧张素 II 受体的双重阻滞,抑制脑啡肽酶,干扰利钠肽的分解代谢,升高血中利钠肽水平,促进盐和水的排泄。其中,血管紧张素 II 受体阻滞剂——缬沙坦通过阻断 AT1 受体,干扰血管紧张素 II 的血管收缩和心血管重构作用,对高血压和心力衰竭产生有效的治疗效果^[4]。现就 LCZ696 在心血管疾病中的

DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2019.01.001

基金项目:国家自然科学基金(81670385)

*通信作者 E-mail:yujing2304@126.com

研究进展予以综述。

1 LCZ696 的作用机制

2015 年 7 月,美国食品药品监督管理局批准了一种用于治疗心力衰竭的新药——LCZ696^[5]。其中,无活性的沙库巴曲通过酯酶转化为有活性的脑啡肽酶抑制剂,抑制脑啡肽酶,减少利钠肽的降解,产生其他血管活性肽。而血管紧张素受体阻滞剂通过降低 AT1 受体活性,抑制血管收缩、交感神经兴奋、炎症、氧化应激,及减少醛固酮分泌。因此,LCZ696 有两种病理生理学机制:①作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS);②减少利钠肽的降解。

1.1 抑制 RAAS 不论是健康个体还是患者,RAAS 均是最关键的神经激素系统之一。RAAS 中发挥主要作用的肽类、肾素、血管紧张素 II 及醛固酮,对心脏、血管及肾脏结构和功能的调节产生了十分重要的影响^[6]。其活性如果过强,长期作用会导致心血管组织的功能障碍和结构重构,如血管异常收缩、心脏后负荷增加、心排量降低,使心血管组织纤维化,从而致使心肌肥厚。血管紧张素受体阻滞剂类药物不仅可抑制血管收缩、醛固酮分泌,增加尿钠排泄。同时,其还可以通过抑制 AT1 受体、盐皮质激素受体、醛固酮介导的炎症、心肌肥厚和纤维化,减轻心脏、血管和肾脏的损伤。此外,血管紧张素受体阻滞剂类药物竞争性地抑制了血管紧张素 II 与血管和其他组织的 AT1 受体结合,故其能改善慢性心力衰竭患者的症状、血流动力学和预后。在血管紧张素受体的阻断过程中,由于缺乏对肾素产生的反馈抑制,血管紧张素 II 水平升高,而血管紧张素 II 可能通过非 AT1 受体途径对心脏、血管和肾脏产生有利或不利影响^[5]。有一种名为奥马曲拉的抗高血压药,其组成成分为血管紧张素转换酶抑制剂(主要不良反应为血管性水肿)和脑啡肽酶抑制剂。临床研究显示,奥马曲拉发生了严重的血管性水肿,因此不被推荐用于高血压患者^[7]。而血管紧张素受体阻滞剂由于可能参与缓激肽降解金属肽酶的中性效应,所以发生血管性水肿的风险很小^[1]。

1.2 减少利钠肽的降解 脑啡肽酶不仅存在于肾脏组织,其在心血管和其他组织中也被发现广泛存在。脑啡肽酶最主要的生物学功能为对利钠肽的降解作用^[6]。而脑啡肽酶抑制剂通过抑制脑啡肽酶的

活性,减少对利钠肽和缓激肽的降解,升高利钠肽水平,使其对心脏、血管和肾脏组织起保护作用。利钠肽家族包括 3 种激素:心钠肽、脑钠肽和 C 型利钠肽,它们与调节血压、维持心肾的动态平衡有密切联系。其中,心钠肽和脑钠肽主要在心脏合成,在其他组织合成较少;而 C 型利钠肽主要由内皮细胞产生^[8-9]。这 3 种激素通过与其相应受体结合,激活 3 个跨膜受体:利钠肽受体 A、利钠肽受体 B 和利钠肽受体 C。利钠肽受体 C 通过受体介导的内化和降解清除利钠肽,而尿钠素——一种肾脏合成的心钠肽同种异构体,刺激位于肾小球和集合管的利钠肽受体 A 促进尿钠排泄。利钠肽受体 A 和 B 激活鸟苷酸环化酶,使第二信使环鸟苷酸及其效应分子蛋白激酶 G 水平升高,进而产生一系列有利影响^[10]。因此,利钠肽能够抑制 RAAS 活性,具有较强的促尿钠排泄和血管扩张作用,且还可以降低交感神经冲动,具有抗增殖和抗肥厚作用^[11]。同时,利钠肽还能通过环鸟苷酸依赖的蛋白激酶通路抑制血管平滑肌细胞收缩,从而调节全身血管阻力。此外,利钠肽通过干扰动脉粥样硬化形成来维持血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的血管健康状态^[12]。而脑啡肽酶抑制剂通过抑制脑啡肽酶,增强心脏内源性利钠肽的作用,增加血管扩张,抑制醛固酮分泌,促进钠排泄和排尿,降低血容量^[13]。高血压和心力衰竭的发生可能由于利钠肽系统失调,从而使高血压和心力衰竭患者体内缺乏具有生物学活性的利钠肽。但由于脑啡肽酶不水解 N 端脑钠肽前体,所以 N 端脑钠肽前体是评估使用脑啡肽酶抑制剂治疗患者疗效和预后的有效心脏生物学标志物^[14]。因此,LCZ696 对心血管疾病的治疗具有重要意义。

2 LCZ696 在心血管疾病中的应用

2.1 高血压 众所周知,高血压是最常见的慢性病,也是心脑血管病最主要的危险因素。美国国家健康和营养调查数据显示,在所有人人群中血压控制率仍需要提高,其中 50% 患有高血压,65% 正在进行高血压治疗,其最低控制目标是使血压降低到 < 140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[15]。虽然降血压药物有很多种,如利尿剂、 β 受体阻滞剂、钙通道阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂等,但是大多数高血压患者通过常规药物治疗,血压控制率仍不理想^[16]。而 LCZ696 作为

一种新的血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,双重阻滞了血管紧张素和脑啡肽酶,与单独使用缬沙坦相比,LCZ69 产生了额外的降压效果^[3]。同时对于传统高血压药物,高血压患者可能需要通过联合用药才能控制血压,从而降低了患者的依从性,而 LCZ696 单药就能达到联合用药的效果,这在一定程度上增加了患者的依从性。目前,关于 LCZ696 治疗高血压的临床研究很多。一项随机、双盲、安慰剂对照研究纳入 1 328 例 18 ~ 75 岁的轻中度高血压患者,他们被随机分为 8 组,进行为期 8 周的治疗^[17]。结果显示,与相当剂量的缬沙坦相比,LCZ696 能明显降低平均坐位舒张压,且 200 mg LCZ696 较 160 mg 缬沙坦作用更显著^[18]。另一项为期 8 周的多中心随机对照试验,对 400 mg LCZ696 ($n = 142$) 和 320 mg 缬沙坦 ($n = 143$) 对单纯收缩期高血压患者平均坐位收缩压的影响进行了比较^[19]。结果发现,当高血压患者年龄 ≥ 65 岁时,与缬沙坦相比,LCZ696 能更大程度地降低患者的平均坐位收缩压。Wang 等^[20] 研究发现,与缬沙坦相比,LCZ696 促进尿钠排泄和利尿的作用更强;且在第 28 天时,LCZ696 较缬沙坦降低诊室和动态血压的作用更显著。Supasyndh 等^[21] 对 588 例 65 岁以上的亚洲收缩期高血压患者进行研究发现,在用药第 10 周时,与奥美沙坦相比,LCZ696 能明显降低平均坐位收缩压;到第 14 周时,在降低平均坐位血压和脉压方面,LCZ696 依然有较强的降压作用。一项为期 8 周的多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究发现,与缬沙坦相比,LCZ696 能明显降低平均坐位收缩压、脉压和平均动态收缩压^[22]。Williams 等^[23] 在用药第 12 周时发现,与奥美沙坦相比,LCZ696 能明显降低中心动脉收缩压、24 h 平均动态臂围收缩压、24 h 平均动态中心动脉收缩压。且在降低老年收缩期高血压伴动脉硬化患者的临床和动态中心动脉压、臂围压方面,LCZ696 的优势更明显^[23]。Cheung 等^[16] 对单纯使用 20 mg 奥美沙坦治疗 8 周后血压未得到控制的轻中度高血压患者,继续服用 LCZ696 (200 mg) 或奥美沙坦 (20 mg) 进行研究发现,在降低 24 h 平均动态收缩压、24 h 动态舒张压、脉压和诊室收缩压、舒张压上,LCZ696 较奥美沙坦更有效。可见,与缬沙坦相比,LCZ696 不仅有更好的降压作用,且没有严重的不良事件发生。

2.2 心力衰竭 心力衰竭是指由心脏结构或功能异常导致心室收缩或舒张能力受损,进而引起一系列病理生理变化的临床综合征。目前,针对心力衰竭的治疗药物仍处于不断更新与发展中^[24]。在心力衰竭患者中,射血分数保留(射血分数 $\geq 45\%$) 的心力衰竭约占 50%^[25],其住院患者的死亡率与射血分数降低(射血分数 $\leq 40\%$) 患者相似,且对于射血分数保留的心力衰竭尚无有效治疗方案^[26],而 LCZ696 的出现开启了射血分数保留心力衰竭患者治疗的新时代。第二阶段的大型临床试验(PARAMOUNT)评估了 LCZ696 对射血分数保留心力衰竭患者的有效性^[27]。而对于射血分数降低的心力衰竭患者,PARADIGM-HF 试验被用来评估 LCZ696 能否降低其发病率和死亡率^[26]。第二阶段的 PARAMOUNT 试验是一个随机、双盲、多中心的研究,其主要终点事件为观察从基线到第 12 周时 N 端脑钠肽前体的改变^[28];N 端脑钠肽前体是左心室壁压力的标志物,它与射血分数保留心力衰竭患者的预后有关^[29]。结果显示,与缬沙坦组相比,沙库巴曲/缬沙坦组患者从基线到第 12 周时 N 端脑钠肽前体水平下降更为显著^[28]。此外,PARAMOUNT 试验还通过对左心房宽度、容积和容积指数的测量评估了 LCZ696 对左心房结构和功能的影响^[27]。研究表明,在经过 36 周的治疗后,与缬沙坦相比,LCZ696 明显减小了左心房宽度、容积和容积指数^[29]。以上临床试验结果表明,LCZ696 对射血分数保留心力衰竭的治疗是有益的。PARADIGM-HF 试验纳入纽约心脏病协会心功能分级 II ~ IV 级且射血分数 $\leq 40\%$ (修正后改为 35%),及脑钠肽 ≥ 150 pg/mL 或 N 端脑钠肽前体 ≥ 600 pg/mL (或在 1 年之内有因心力衰竭住院,脑钠肽 ≥ 100 pg/mL 或 N 端脑钠肽前体 ≥ 400 pg/mL) 的心力衰竭患者^[30]。这些患者先接受基础降压治疗,后以 1:1 的比例被随机分为依那普利组 (10 mg) 和沙库巴曲/缬沙坦组 (200 mg)^[31]。这项试验的主要终点事件为心血管疾病导致的死亡或因心力衰竭导致的首次住院^[32]。次要终点事件为全因死亡率、心血管病死亡、因心力衰竭的首次住院治疗 and 任何原因的死亡、堪萨斯心肌病问卷评分从基线到 8 个月的改变、新发心房颤动、肾功能下降^[33]。随访 27 个月发现,与依那普利组相比,沙库巴曲/缬沙坦组在主要终点事件方面(心血管死亡

或因心力衰竭首次住院)具有明显优势^[34]。而对于次要终点事件,与依那普利组相比,沙库巴曲/缬沙坦组的心力衰竭住院率显著降低,发生新的心力衰竭症状的患者数减少,及反映心肌损伤的肌钙蛋白水平升高也较少见^[35]。可见,对于心力衰竭患者,LCZ696 不仅能减少终点事件的发生,还能降低心力衰竭住院率和病死率。

3 小结

作为一种新的血管紧张素受体脑啡肽酶双重抑制剂,LCZ696 通过阻断血管紧张素受体中的 AT1 受体,降低 AT1 受体活性,抑制血管收缩、交感神经兴奋、醛固酮分泌、炎症和氧化应激;脑啡肽酶抑制剂通过抑制脑啡肽酶,产生促尿钠排泄、利尿、降低血压和交感神经活性、减少醛固酮分泌、抗心肌纤维化、抗心肌肥厚的作用。目前,关于 LCZ696 对高血压的临床研究很多,结果均显示出良好的降压效果,也没有严重不良事件发生,表明 LCZ696 对高血压治疗的有效性及其安全性。且对于心力衰竭患者,LCZ696 也显示出了其优越性,不仅能明显改善射血分数保留心力衰竭患者的预后,还能降低射血分数、降低心力衰竭患者的病死率和因心力衰竭导致的住院率。但未来仍需要更多的随机对照试验来证明 LCZ696 治疗的有效性及其安全性。

参考文献

- [1] Segura J, Salazar J, Ruilope LM. Dual neurohormonal intervention in CV disease: Angiotensin receptor and Nephilysin inhibition[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2013, 22(7): 915-925.
- [2] Moran AE, Roth GA, Narula J, et al. 1990-2010 global cardiovascular disease atlas[J]. *Glob Heart*, 2014, 9(1): 3-16.
- [3] Bader M, Santos RA, Unger T, et al. New therapeutic pathways in the RAS[J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012, 13(4): 505-508.
- [4] Chrysant SG. LCZ-696: Angiotensin AT1 receptor antagonist/nephilysin inhibitor, treatment of heart failure, treatment of hypertension[J]. *Drugs Future*, 2011, 36(3): 183-190.
- [5] Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and nephilysin inhibition [J]. *Circulation*, 2016, 133(11): 1115-1124.
- [6] von Lueder TG, Atar D, Krum H. Current role of nephilysin inhibitors in hypertension and heart failure[J]. *Pharmacol Ther*, 2014, 144(1): 41-49.
- [7] Kostis JB, Packer M, Black HR, et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: The Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial[J]. *Am J Hypertens*, 2004, 17(2): 103-111.
- [8] Lee CY, Burnett JC Jr. Natriuretic peptides and therapeutic applications[J]. *Heart Fail Rev*, 2007, 12(2): 131-142.
- [9] Volpe M, Rubattu S, Burnett J. Natriuretic peptides in cardiovascular diseases: Current use and perspectives [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(7): 419-425.
- [10] Menendez JT. The mechanism of action of LCZ696[J]. *Card Fail Rev*, 2016, 2(1): 40-46.
- [11] Segura J, Ruilope LM. Dual-acting angiotensin receptor-nephilysin inhibition[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2011, 13(1): 74-78.
- [12] Rubattu S, Sciarretta S, Valenti V, et al. Natriuretic peptides: An update on bioactivity, potential therapeutic use, and implication in cardiovascular diseases [J]. *Am J Hypertens*, 2008, 21(7): 733-741.
- [13] Trial watch: Dual inhibition shows promise in hypertension[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9(5): 350.
- [14] Martinez-Rumayor A, Richards AM, Burnett JC, et al. Biology of the natriuretic peptides[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 101(3A): 3-8.
- [15] Bloch MJ, Basile JN. Combination angiotensin receptor blocker-neutral endopeptidase inhibitor provides additive blood pressure reduction over angiotensin receptor blocker alone [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2010, 12(10): 809-812.
- [16] Cheung DG, Aizenberg D, Gorbunov V, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan in patients with essential hypertension uncontrolled by olmesartan: A randomized, double-blind, 8-week study [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(1): 150-158.
- [17] Böhm M, Ruilope LM, Lacourciere Y, et al. Blood pressure reduction with the novel dual-acting angiotensin receptor nephilysin inhibitor LCZ696: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, active-comparator study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(10): A61. E584.
- [18] Ruilope LM, Dukat A, Böhm M, et al. Blood-pressure reduction with LCZ696, a novel dual-acting inhibitor of the angiotensin II receptor and nephilysin: A randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study [J]. *Lancet*, 2010, 375(9722): 1255-1266.
- [19] Izzo JL, Zappe DH, Jia Y, et al. Age and the efficacy of LCZ696, an angiotensin receptor-nephilysin inhibitor (ARNI), compared to valsartan in patients with systolic hypertension [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2014, 8(4S): e27-28.
- [20] Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of sacubitril/valsartan (LCZ696) on natriuresis, diuresis, blood pressures, and NT-proBNP in salt-sensitive hypertension [J]. *Hypertens*, 2017, 69(1): 32-41.
- [21] Supasyndh O, Wang J, Hafeez K, et al. Efficacy and safety of

- sacubitril/valsartan(LCZ696) compared with olmesartan in elderly Asian patients (≥ 65 years) with systolic hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2017, 30(12):1163-1169.
- [22] Izzo JL, Zappe DH, Jia Y, *et al.* Efficacy of LCZ696, an angiotensin receptor neprilysin inhibitor(ARNI), in patients with systolic hypertension[J]. *Global Heart*, 2014, 9(1):e295-296.
- [23] Williams B, Cockcroft JR, Kario K, *et al.* Effects of sacubitril/valsartan versus olmesartan on central hemodynamics in the elderly with systolic hypertension;The PARAMETER study[J]. *Hypertens*, 2017, 69(3):411-420.
- [24] 郑刚. 2016 欧美心力衰竭指南更新要点解读[J]. *世界临床药物*, 2017, 38(7):433-436.
- [25] Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical dilemma[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(16):1022-1032.
- [26] Vardeny O, Miller R, Solomon SD. Combined neprilysin and renin-angiotensin system inhibition for the treatment of heart failure[J]. *JACC Heart Fail*, 2014, 2(6):663-670.
- [27] Solomon SD, Zile M, Pieske B, *et al.* The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9851):1387-1395.
- [28] Khder Y, Shi V, McMurray JJV, *et al.* Sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, 243:133-165.
- [29] Langenickel TH, Dole WP. Angiotensin receptor-neprilysin inhibition with LCZ696: A novel approach for the treatment of heart failure[J]. *Drug Discov Today:Therapeutic Strategies*, 2012, 9(4):e131-139.
- [30] Böhm M, Young R, Jhund PS, *et al.* Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Results from PARADIGM-HF[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(15):1132-1143.
- [31] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial(PARADIGM-HF)[J]. *Eur J Heart Fail*, 2013, 15(9):1062-1073.
- [32] McMurray JJ, Packer M, Desai AS, *et al.* Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11):993-1004.
- [33] Chaplin S. Sacubitril/valsartan for chronic heart failure: Its future potential[J]. *Prescriber*, 2016, 27(11):26-34.
- [34] Katsanos S, Bistola V, Parissis JT. Combining angiotensin II receptor 1 antagonism and neprilysin inhibition for the treatment of heart failure[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2016:1-11.
- [35] Packer M, McMurray JJ, Desai AS, *et al.* Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure[J]. *Circulation*, 2015, 131(1):54-61.

收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-12-17 编辑:黄晓芳