

青中年血液透析合并心力衰竭患者血清嗜铬粒蛋白A与B型脑钠尿肽和心功能分级的关系

邓承慧¹, 张宇²

1.大连大学附属中山医院肾内科, 辽宁 大连 116001;

2.大连第六人民医院肝病十科, 辽宁 大连 116001

【摘要】目的 探讨青中年血液透析合并心力衰竭患者血清嗜铬粒蛋白A (CGA)与B型脑钠尿肽(BNP)和心功能分级的关系。**方法** 选择2016年8月至2018年11月大连大学附属中山医院治疗的青中年血液透析患者78例,根据美国纽约心脏病学会的心功能分级(NYHA)分为心功能I级组19例,心功能II级组21例,心功能III级组18例,心功能IV级组20例,选择同期在本院体检的健康者20例作为对照组,检测所有受检者的血清CGA、BNP水平,并行心脏彩色超声检查,测量左室射血分数(LVEF)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心房内径(LAD)等相关指标。**结果** 对照组和心功能I级组、II级组、III级组、IV级组患者的CGA水平分别为(39.13±8.27) μg/L、(73.84±9.62) μg/L、(97.28±13.61) μg/L、(123.21±16.23) μg/L、(158.62±18.47) μg/L, BNP水平分别为(35.26±10.32) ng/L、(71.26±11.75) ng/L、(91.47±15.31) ng/L、(131.26±21.67) ng/L、(172.19±23.73) ng/L, 差异均有显著统计学意义($P<0.01$);对照组和心功能I级组、II级组、III级组、IV级组患者的心脏超声指标LVEF分别为(62.17±5.28)%、(60.41±8.63)%、(55.72±6.86)%、(46.69±5.42)%、(40.37±5.18)%, LVEDD分别为(44.52±2.48) mm、(49.42±3.87) mm、(52.27±3.58) mm、(56.71±4.32) mm、(59.45±5.51) mm, LVESD分别为(27.63±2.36) mm、(31.73±2.61) mm、(33.79±3.74) mm、(35.85±3.95) mm、(37.69±4.71) mm, LAD分别为(39.31±3.27) mm、(43.58±3.79) mm、(47.63±4.58) mm、(50.29±5.63) mm、(53.44±6.51) mm, 差异均具有统计学意义($P<0.05$);相关性分析结果显示,血清CGA与LVEF呈负相关($r=-0.741$), CGA与LVEDD、LVESD和LAD呈正相关($r=0.632、0.696、0.654$), 血清BNP与LVEF呈负相关($r=-0.706$), BNP与LVEDD、LVESD和LAD呈正相关($r=0.641、0.682、0.663$)。**结论** 检测CGA和BNP水平有助于判断青中年血液透析合并慢性心力衰竭患者心力衰竭的严重程度。

【关键词】 青中年;血液透析;心力衰竭;嗜铬粒蛋白;B型脑钠尿肽;心功能分级

【中图分类号】 R459.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2019)16—2051—04

Relationship between serum chromogranin A and B-type brain natriuretic peptide, and cardiac function classification in young and middle-aged hemodialysis patients with heart failure. DENG Cheng-hui¹, ZHANG Yu².

1. Department of Nephrology, the Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, CHINA; 2. Department of Liver Diseases, Dalian Sixth People's Hospital, Dalian 116001, Liaoning, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate relationship between serum chromogranin A (CGA) and B-type brain natriuretic peptide (BNP) and cardiac function classification in young and middle-aged patients with hemodialysis and heart failure. **Methods** A total of 78 young and middle-aged patients with chronic renal failure treated in Hemodialysis Center of Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University from August 2016 to November 2018 were selected. According to New York Heart Association (NYHA), the patients were divided into the cardiac function class I group ($n=19$), cardiac function class II group ($n=21$), cardiac function class III group ($n=18$) and cardiac function class IV group ($n=20$). Another 20 healthy persons were selected in the same period (control group). Serum CGA and BNP levels were

通讯作者:邓承慧, E-mail: dengchenghui6666@163.com

2014, 51(4): 542-549.
 [19] 毛汕, 宋毅军. 六例自身免疫性脑炎的临床特征分析[J]. 天津医药, 2018, 46(4): 376-380, 450.
 [20] 陆卉, 张雅静. 自身免疫性脑炎临床鉴别诊断及治疗研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(6): 1423-1425.
 [21] 孟亚楠, 高萍, 李颖蕾, 等. 6例自身免疫性脑炎的临床特点及诊断方法研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(14): 118-120.
 [22] 林婧, 李悦, 卜碧涛. 自身免疫性脑炎17例临床特点分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12(3): 212-214, 227.
 [23] JANG Y, LEE ST, KIM TJ, et al. High albumin level is a predictor of

favorable response to immunotherapy in autoimmune encephalitis [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 1012.
 [24] GAYANE H, LARISSA H, DUNSER MARTIN W, et al. Risk factors for intensive care unit admission in patients with autoimmune encephalitis [J]. Front Immunol, 2017, 8(14): 835.
 [25] 田璐, 王天成. 自身免疫性脑炎的诊疗研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(22): 4448-4452, 4457.
 [26] 方红军, 胡文静, 冯枚, 等. 自身免疫性脑炎患儿的临床鉴别诊断及治疗分析[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(3): 180-182.

(收稿日期:2019-03-07)

measured, and left ventricular end diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), and left atrial diameter (LAD) were measured by echocardiography. **Results** The CGA levels of the control group and cardiac function I, II, III and IV groups were (39.13±8.27) μg/L, (73.84±9.62) μg/L, (97.28±13.61) μg/L, (123.21±16.23) μg/L, (158.62±18.47) μg/L, respectively; BNP levels of the five groups were (35.26±10.32) ng/L, (71.26±11.75) ng/L, (91.47±15.31) ng/L, (131.26±21.67) ng/L, (172.19±23.73) ng/L, respectively; there were also significant differences among groups ($P<0.01$). The LVEF of the control group and cardiac function I, II, III and IV groups were (62.17±5.28)%, (60.41±8.63)%, (55.72±6.86)%, (46.69±5.42)%, (40.37±5.18)%; LVEDD of the five groups were (44.52±2.48) mm, (49.42±3.87) mm, (52.27±3.58) mm, (56.71±4.32) mm, (59.45±5.51) mm, respectively; LVESD were (27.63±2.36) mm, (31.73±2.61) mm, (33.79±3.74) mm, (35.85±3.95) mm, (37.69±4.71) mm, respectively; LAD were (39.31±3.27) mm, (43.58±3.79) mm, (47.63±4.58) mm, (50.29±5.63) mm, (53.44±6.51) mm, respectively; there were significant differences among the five groups ($P<0.05$). The correlation analysis showed that serum CGA was negatively correlated with LVEF ($r=-0.741$), and CGA was positively correlated with LVEDD, LVESD and LAD ($r=0.632, 0.696, 0.654$); serum BNP was negatively correlated with LVEF ($r=-0.706$), and BNP was positively correlated with LVEDD, LVESD and LAD ($r=0.641, 0.682, 0.663$). **Conclusion** Detection of CGA and BNP levels is helpful to judge the severity of heart failure in young and middle-aged hemodialysis patients with chronic heart failure.

【Key words】 Young and middle-aged; Hemodialysis; Heart failure; Chromogranin; B-type brain natriuretic peptide (BNP); Cardiac function classification

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)发病率逐年上升,带来了严重的后果和经济问题。在死亡的CKD患者中大于50%患者死于心血管疾病^[1],其中充血性心力衰竭最为常见。嗜铬粒蛋白A(chromogranin A, CGA)通常可作为神经内分泌活性高低的评价指标来评估交感神经系统的活性,也可以作为反映心脏功能的指标之一。在肾功能减退时,可影响CGA排泄,血液透析不能清除血中CGA,CGA水平异常又可能对CKD患者心脏功能产生影响。由于随年龄增加心肌舒张和顺应性下降,左心室充盈受损,左心室压力-容量关系改变,老年人易发生心力衰竭。为排除年龄对心功能的影响因素,本研究选取青中年患者为研究对象,针对青中年尿毒症患者CGA与B-型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)水平及心力衰竭程度的关系,探讨CGA与BNP对青中年血液透析合并慢性心力衰竭患者心力衰竭程度的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2016年8月至2018年11月在大连大学附属中山医院就诊的青中年尿毒症患者78例,均为维持血液透析治疗3个月以上且合并心力衰竭的患者,其中男性40例,女性38例,年龄21~58岁,平均(43±18.16)岁。原发病为慢性肾小球肾炎32例,糖尿病肾病28例,高血压性肾病16例,梗阻性肾病2例。根据美国纽约心脏病学会的心功能分级(NYHA)分为心功能I级组19例,患者体力活动不受限,一般体力活动不引起过度的乏力、心悸、气促和心绞痛,其中男性11例,女性8例,年龄26~57岁,平均(41±15.11)岁。心功能II级组21例,患者轻度体力活动受限,静息时无不适,但低于日常活动量即致乏力、心悸、气促或心绞痛,其中男性10例,女性11例,年龄29~56岁,平均(43±10.15)岁。心功能III级组18例,患者体力活动明显受限,静息时无不适,但低于日常活动量即致乏力、心悸、气促或心绞痛,其中男性9例,女性9例,年龄27~58岁,平均(42±

13.26)岁。心功能IV级组20例,不能无症状地进行任何体力活动,休息时可有乏力、心悸或心绞痛症状,任何体力活动都加重不适,其中男性9例,女性11例,年龄30~57岁,平均(45±14.28)岁。选择同期在本院体检的健康者20例作为对照组,其中男性10例,女性10例,年龄23~58岁,平均(40±16.53)岁。所有入选者排除合并有恶性肿瘤、严重感染、结缔组织病及其他器官存在严重疾病、炎症肠病、应用质子泵抑制剂、慢性萎缩性胃炎者。各组受检者的年龄、性别等资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会审核后实施。

1.2 研究方法 入选者清晨空腹采静脉血3 mL, 1 500 r/min离心5 min,离心半径8 cm,血清于-80℃冰箱保存待测,用双抗夹心酶联免疫吸附法检测血清CGA水平,采用放射免疫法测定BNP水平。同时由同一名超声医生进行心脏彩色超声检查,测量LVEF、左室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末内径(LVESD)、左房内径(LAD)。

1.3 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间计量资料比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验,相关性分析采用Pearson相关分析法。均以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受检者的CGA和BNP水平比较 各组受检者的CGA和BNP水平比较差异有显著统计学意义($P<0.01$);心功能I级组、心功能II级组、心功能III级组和心功能IV级组CGA和BNP水平较对照组明显增高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$);心功能II级组CGA和BNP水平较心功能I级组明显升高,心功能III级组CGA和BNP水平较心功能I级组和心功能II级组明显增高,心功能IV级CGA和BNP水平较心功能I级组、心功能II级组和心功能III级组明显增高,差异均有显著统计学意义($P<0.01$),见表1。

表1 各组受检者的CGA和BNP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CGA ($\mu\text{g/L}$)	BNP (ng/L)
对照组	20	39.13 \pm 8.27	35.26 \pm 10.32
心功能 I 级组	19	73.84 \pm 9.62 ^a	71.26 \pm 11.75 ^a
心功能 II 级组	21	97.28 \pm 13.61 ^{ab}	91.47 \pm 15.31 ^{ab}
心功能 III 级组	18	123.21 \pm 16.23 ^{abc}	131.26 \pm 21.67 ^{abc}
心功能 IV 级组	20	158.62 \pm 18.47 ^{abcd}	172.19 \pm 23.73 ^{abcd}
F 值		47.16	44.25
P 值		0.007	0.009

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与心功能 I 级组比较,^b $P<0.01$;与心功能 II 级组比较,^c $P<0.01$;与 C 组比较,^d $P<0.01$ 。

表2 各组受检者的心脏超声指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF (%)	LVEDD (mm)	LVESD (mm)	LAD (mm)
对照组	20	62.17 \pm 5.28	44.52 \pm 2.48	27.63 \pm 2.36	39.31 \pm 3.27
心功能 I 级组	19	60.41 \pm 8.63 ^a	49.42 \pm 3.87 ^a	31.73 \pm 2.61 ^a	43.58 \pm 3.79 ^a
心功能 II 级组	21	55.72 \pm 6.86 ^{ab}	52.27 \pm 3.58 ^{ab}	33.79 \pm 3.74 ^{ab}	47.63 \pm 4.58 ^{ab}
心功能 III 级组	18	46.69 \pm 5.42 ^{abc}	56.71 \pm 4.32 ^{abc}	35.85 \pm 3.95 ^{abc}	50.29 \pm 5.63 ^{abc}
心功能 IV 级组	20	40.37 \pm 5.18 ^{abcd}	59.45 \pm 5.51 ^{abcd}	37.69 \pm 4.71 ^{abcd}	53.44 \pm 6.51 ^{abcd}
F 值		10.62	10.19	10.37	10.08
P 值		0.008	0.020	0.016	0.031

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与心功能 I 级组比较,^b $P<0.01$;与心功能 II 级组比较,^c $P<0.01$;与心功能 III 级组比较,^d $P<0.01$ 。

表3 CGA与心脏超声指标相关性

心脏超声指标	r 值	P 值
LVEF	-0.741	0.013
LVEDD	0.632	0.035
LVESD	0.696	0.018
LAD	0.654	0.021

表4 BNP与心脏超声指标相关性

心脏超声指标	r 值	P 值
LVEF	-0.706	0.015
LVEDD	0.641	0.039
LVESD	0.682	0.017
LAD	0.663	0.028

3 讨论

近年来高血压、糖尿病、冠心病的患病率明显增长,由此导致的慢性肾脏病、心血管疾病是肾科医生面临的重大课题。心血管疾病既是慢性肾脏病的主要合并症和进展的重要原因,也是慢性肾脏病的主要死亡原因。慢性肾脏病的心血管并发症严重威胁着人类的健康,在慢性肾脏病发病的初期已经出现了心血管并发症,随着肾小球滤过率的下降,因心力衰竭和瓣膜病死亡的比例明显增加^[2]。慢性肾脏病患者的半数死亡是由心血管原因引起的,充血性心力衰竭在慢性肾病中更为常见^[3]。本研究以青中年血液透析合并心力衰竭的患者为研究对象,为此类患者心力衰竭的诊断及治疗寻找新的方向。

心脏和肾脏互相产生负性影响,心脏和肾脏疾病有共同的病理生理学机制可导致两者器官功能减退^[4]。从无症状的左心室收缩功能不全到明显的心衰,以及从开始的肾小球滤过率下降到终末期肾病,

2.2 各组受检者的心脏超声指标比较 各组受检者的LVEF、LVEDD、LVESD和LAD两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 血清CGA和BNP与心脏超声指标的相关性 Pearson相关性分析结果显示,血清CGA和BNP与LVEF均呈负相关($r=-0.741$ 、 -0.706 , $P<0.05$),而与LVEDD、LVESD和LAD均呈正相关($r=0.632$ 、 0.641 ; 0.696 、 0.682 ; 0.654 、 0.663 ; $P<0.05$),见表3和表4。

在心脏和肾脏疾病的所有发展过程中,都表现出心脏和肾脏相互影响的关系^[5]。心力衰竭发病机制十分复杂,许多因素都参与心力衰竭的发生,慢性肾病患者除了存在高血压、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、肥胖、吸烟等这些心血管疾病传统的危险因素外,还存在着一些慢性肾病患者特有的危险因素,如水钠潴留使心脏负担加重和血压升高、体内毒素大量蓄积直接损害心脏功能、动脉硬化、微炎症状态、营养不良和脂质代谢紊乱是尿毒症合并心血管疾病的重要危险因素。心力衰竭是一种多因素的系统性疾病,在心脏损伤后,心脏结构、神经体液、细胞和分子机制被激活,这些复杂的过程会导致容量超负荷、交感神经活性增加、循环再分配,并导致不同的临床症状和体征^[6]。随着研究的不断深入,发现心力衰竭是一种包括心脏功能障碍和神经体液激活的综合征,神经内分泌因素占有重要作用。

CGA是颗粒蛋白家族中研究最多的成员,存在于整个神经内分泌系统的分泌囊泡中,CGA不只与去甲肾上腺素共同储存在分泌囊泡中,它还与心衰有关的其他激素共同存在,如脑钠尿肽。CGA经胞吐作用从细胞内释放到胞外,继而进入血液循环,血液循环中CGA增加可以激活神经内分泌系统。CGA是慢性心力衰竭患者死亡的独立的危险因素,尿毒症患者常合并心功能不全,在有症状的心衰患者中检测CGA水平能预测近期和远期的死亡风险^[7]。本研究针对血清CGA与BNP水平和心脏彩超指标间的关系展开进一步研究及探讨。李祖新等^[8]提出:心血管疾病的发病中神经内分泌因素占有重要作用,CGA是神经内分泌活性一种强有力的指标,众多心力衰竭患者血清CGA

水平增高,且增高的幅度与心衰的严重程度相关。本研究检测青中年血液透析合并心力衰竭患者血清CGA水平较正常对照组明显增高,CGA与BNP及心脏彩超指标有明显的相关性,随着尿毒症患者心衰程度的加重CGA水平逐渐升高,这也证实CGA对青中年血液透析合并心力衰竭患者心衰程度的评价具有重要作用。最近发现CGA在衰竭心肌中高度糖基化,CGA高糖基化损害了全段CGA分子转化为生理活性CGA肽的过程^[9]。有研究显示CGA通过谷氨酸转运至心肌细胞膜诱导葡萄糖摄取增加,从而能够调节心脏葡萄糖代谢^[10]。CGA的衍生肽Cestestin (CST)是一种内源性抗高血压抗肾上腺素能肽,是心血管生理学新的调节因子^[11]。CST的血浆水平在人类原发性高血压中减少,CGA和CST的低转化率与急性心衰住院患者的死亡率增加有关。与人类发现相一致,CgA敲除(Chga-KO)小鼠中CST的缺乏最终导致高血压的发生,并且Chga-KO小鼠补充CST可以恢复血压,这意味着CST是调节高血压的关键因素^[12]。小鼠过度表达CGA导致ATP产生生物功能障碍,结果是导致循环儿茶酚胺水平升高,从而导致高血压^[13]。冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、心律失常和心源性猝死等心血管疾病是慢性肾病患者发病率和死亡率的主要原因^[14]。发病机制包括心脏和肾脏之间的密切联系,涉及传统和非传统心血管危险因素。本研究利用CGA在心脏和肾病中的重要作用,进一步探讨CGA在青中年血液透析合并心衰患者中的诊断价值。CGA是一种重要的、非特异性的神经内分泌肿瘤的标记物,某些因素可使血浆CGA水平升高,这些因素包括应用质子泵抑制剂、H2受体阻断剂、慢性萎缩性胃炎(A型)、前列腺癌和类风湿性关节炎;在某些情况下又可使血浆CGA水平降低,包括炎性肠病(溃疡性结肠炎)、肝功能减退、皮质醇增多症和妊娠等。本研究在筛选患者过程中严格排除上述疾病的影响,确保结果的可靠性。BNP是近年发现的预测心血管疾病发病率和病死率的重要生物学标记物,是反映心室功能异常较敏感和特异的指标。2001年欧洲心脏病协会提出的心衰指南将血浆BNP浓度作为一个心衰诊断客观指标。本研究显示,心功能Ⅰ级组、心功能Ⅱ级组、心功能Ⅲ级组和心功能Ⅳ级组BNP水平较对照组明显增高,且随心功分级的进展而增高,与CGA变化一致,也验证了CGA与BNP均是评价心脏功能的良好指标。CGA与LVEF呈负相关,与LVEDD、LVESD、LAD呈正相关,提示CGA对尿毒症患者心功能评价具有重要的作用。

综上所述,血清CGA水平是反映青中年血液透析合并心力衰竭患者心力衰竭程度和交感神经系统活性

的标志,CGA具有重要病理、生理意义。CGA在慢性肾脏病患者体内排泄减少、产生蓄积,CGA水平升高对尿毒症患者心脏功能产生了影响,对青中年血液透析患者心力衰竭并发症的发生和发展具有重要的作用和意义,可以作为青中年血液透析患者判断心力衰竭程度较为可靠的指标,可能成为治疗心功能不全的新靶目标。

参考文献

- [1] CHOONG HOU K, SIN YOONG KONG K, KEE YI SHERN T, et al. Impact of chronic kidney insufficiency on cardiovascular outcomes in patients that undergo coronary revascularization: a historical review [J]. ASEAN Heart J, 2016, 24: 153-158.
- [2] THOMPSON S, JAMES M, WIEBE N, et al. Cause of death in patients with reduced kidney function [J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(10): 2504-2511.
- [3] AGRAWAL S, AGRAWAL N, GARG J, et al. Heart failure and chronic kidney disease: should we use spironolactone [J]. Am J Med Sci, 2015, 350(2): 147-151.
- [4] IACOVIELLO M, LEONE M, ANTONCECCHI V, et al. Evaluation of chronic kidney disease in chronic heart failure: From biomarkers to arterial renal resistances [J]. World J Clin Cases, 2015, 3(1): 10-19.
- [5] CIOFFI G, TARANTINI L, FAGGIANO P, et al. Left ventricular systolic dysfunction in chronic kidney disease: from asymptomatic changes in geometry and function to overt heart failure [J]. Monaldi Arch Chest Dis, 2014, 82(1): 10-15.
- [6] TANAI E, FRANTZ S. Pathophysiology of heart failure [J]. Compr Physio, 2015, 6(1): 187-214.
- [7] GOETZE JP, ALEHAGEN U, FLYVBJERG A, et al. Plasma chromogranin A is a marker of death in elderly patients presenting with symptoms of heart failure [J]. Biomark Med, 2014, 8(1): 133-140.
- [8] 李祖新, 苏国生, 劳炳煊. 嗜铬粒蛋白A在心血管疾病中的应用新进展[J]. 海南医学, 2013, 24(7): 1012-1013.
- [9] OTTESEN AH, CHRISTENSEN G, OMLAND T, et al. Glycosylated chromogranin a: potential role in the pathogenesis of heart failure [J]. Curr Heart Fail Rep, 2017, 14(6): 478-488.
- [10] GALLO MP, FEMMINÒ S, ANTONIOTTI S, et al. Catestatin induces glucose uptake and GLUT4 trafficking in adult rat cardiomyocytes [J]. Biomed Res Int, 2018, 61(2): 861-869.
- [11] KIRANMAYI M, CHIRASANI VR, ALLU PK, et al. Catestatin Gly364Ser variant alters systemic blood pressure and the risk for hypertension in human populations via endothelial nitric oxide pathway [J]. Hypertension, 2016, 68(2): 334-347.
- [12] MAHATA SK, KIRANMAYI M, MAHAPATRA NR, et al. Catestatin: a master regulator of cardiovascular functions [J]. Curr Med Chem, 2018, 25(11): 1352-1374.
- [13] MIR SA, LI Y, STORY JD, et al. Mice overexpressing chromogranin A display hypergranulogenic adrenal glands with attenuated ATP levels contributing to the hypertensive phenotype [J]. J Hypertens, 2018, 36(5): 1115-1128.
- [14] VERVLOET M, COZZOLINO M. Vascular calcification in chronic kidney disease: different bricks in the wall? [J]. Kidney Int, 2017, 91(4): 808-817.

(收稿日期:2019-02-08)