

伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的疗效 及其对患者血清GDF-15、sST2水平的影响

曾显明¹,董喜梅²,冯辉³

1.西安国际医学中心医院,陕西 西安 710100;

2.北京中医药大学孙思邈医院重症医学科,陕西 铜川 727100;

3.西安大兴医院急诊科,陕西 西安 710000

【摘要】 目的 探讨伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的疗效及其对患者血清生长分化因子15(GDF-15)、血清可溶性ST2(sST2)水平的影响。方法 选择2017年1月至2018年6月北京中医药大学孙思邈医院收治的慢性心力衰竭患者90例,按照随机数表法将患者分为观察组和对照组各45例。对照组患者给予常规抗心衰治疗,观察组在对照组基础上给予伊伐布雷定治疗,两组均治疗6个月。比较两组患者治疗的总有效率,以及治疗前后的心功能、血清GDF-15、血清sST2水平及不良反应发生情况。结果 观察组患者的治疗总有效率为95.6%,明显高于对照组的73.3%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者左心室射血分数(LVEF)、左心室收缩末期径(LVESD)、左心室舒张末期径(LVEDD)比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患者的心功能指标与治疗前比较明显改善,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中观察组患者治疗后的LVEF为(57.6±4.2)%,明显高于对照组的(45.2±4.7)%,LVESD、LVFDD分别为(45.2±4.2)mm、(50.1±4.5)mm,明显低于对照组的(54.1±4.3)mm、(55.3±4.4)mm,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的血清GDF-15、sST2水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清GDF-15、sST2水平与治疗前比较均显著下降,差异均有统计学意义($P<0.05$),其中观察组患者的血清GDF-15、sST2水平分别为(323.2±9.9)pg/mL、(57.2±6.4)μg/L,明显低于对照组的(216.2±9.2)pg/mL、(62.7±8.1)μg/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者治疗期间的不良反应发生率为13.33%,略低于对照组的17.78%,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭效果显著,其可保护心肌细胞并抑制心肌重塑,降低血清GDF-15、sST2水平,安全性高,值得临床推广应用。

【关键词】 伊伐布雷定;慢性心力衰竭;生长分化因子15;可溶性ST2;心功能

【中图分类号】 R541.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2740-04

Effects of ivabradine in the treatment of chronic heart failure and its influence on serum GDF-15 and sST2 levels in patients. ZENG Xian-ming¹, DONG Xi-mei², FENG Hui³. 1. Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Critical Care Medicine, the Sun Simiao Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Tongchuan 727100, Shaanxi, CHINA; 3. Department of Emergency, the Daxing hospital of Xi'an, Xi'an 710000, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy of ivabradine in the treatment of chronic heart failure and its effect on serum growth differentiation factor 15 (GDF-15) and soluble ST2 (sST2). **Methods** A total of 90 patients with chronic heart failure, who admitted to the Sun Simiao Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to June 2018, were selected and divided into the observation group and control group according to random number table method, with 45 cases in each group. The patients in the control group were given routine anti-heart failure treatment, while the patients in the observation group were given ivabradine treatment on the basis of the control group. Both groups were treated for 6 months. The total effective rate, cardiac function, serum GDF-15, serum sST2 levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the observation group was 95.6%, which was significantly higher than 73.3% of the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in left ventricular ejection fraction (LVEF), long-axis views at end-systole (LVESD) and long-axis views at end-diastole (LVEDD) between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the cardiac function indexes of the two groups were significantly improved; the LVEF of the observation group was (57.6±4.2)%, which was higher than (45.2±4.7)% of the control group; the LVESD and LVFDD of the observation group were (45.2±4.2) mm and (50.1±4.5) mm, respectively, which were significantly lower than corresponding (54.1±4.3) mm and (55.3±4.4) mm of the control group (all $P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in serum GDF-15 and sST2 levels between the two groups ($P>0.05$). After treatment, serum GDF-15 and sST2 levels in the two groups decreased significantly; the serum GDF-15 and sST2 levels in the observation group were (323.2±9.9) pg/mL and (57.2±6.4) μg/L, respectively, which were significantly lower than corresponding (216.2±9.2) pg/mL and (62.7±8.1) μg/L ($P<0.05$) in the control group (all $P<$

0.05)。The incidence of adverse reactions in the observation group was 13.3% versus 17.8% in the control group ($P>0.05$).

Conclusion Ivabradine is effective in treating chronic heart failure, which can protect myocardial cells, inhibit myocardial remodeling, and reduce the serum levels of GDF-15 and sST2. Ivabradine is safe and worthy of clinical application.

【Key words】 Ivabradine; Chronic heart failure; Growth differentiation factor 15 (GDF-15); Suppression of tumorigenicity 2 (sST2); Cardiac function

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是指由于心肌梗死、心肌病、肺心病等心脏疾病引起心脏结构改变以及收缩和舒张功能障碍的心脏病症候群,临床表现为呼吸困难、体液潴留、运动耐力下降等症状。据统计,全国慢性心力衰竭的发病率为0.6%~0.9%,5年生存率仅为20.0%,已威胁人们的生命健康^[1]。随着近年来对CHF的深入研究^[2],学者发现血清生长分化因子15(growth and differentiation factor 15, GDF-15)和血清可溶性ST2(suppression of tumorigenicity 2, sST2)水平与CHF患者的预后关系密切。伊伐布雷定是一种窦房结If电流选择特异性抑制剂^[3],早期应用于治疗稳定型心绞痛,2012年欧洲心脏病学会将伊伐布雷定写进心力衰竭指南,指南指出伊伐布雷定可显著改善患者生活质量^[4]。本文旨在进一步探究伊伐布雷定治疗CHF的疗效及其对患者血清GDF-15和sST2水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年6月北京中医药大学孙思邈医院收治的90例慢性心力衰竭患者。纳入标准:①符合慢性心力衰竭诊断^[5];②纽约心脏病协会(NYHA)心衰分级为II~IV级^[6];③年龄 ≥ 65 岁;④患者接受抗心衰标准治疗方案,并停用伊伐布雷定3个月以上。排除标准:①伴脑、肝、肾严重功能障碍者;②对伊伐布雷定药物过敏者;③合并感染、休克、免疫系统障碍疾病者;④急性心力衰竭或急性冠脉综合征患者。90例患者按照随机数表法分为观察组和对照组各45例。观察组中男性25例,女性20例;年龄65~83岁,平均(70.14 \pm 6.23)岁;病程5~9年,平均(6.33 \pm 2.12)年。对照组中男性23例,女性22例;年龄65~82岁,平均(71.14 \pm 6.35)岁;病程5~8年,平均(6.31 \pm 2.16)年。两组患者的性别、年龄、病程等一般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批准,患者及家属知情并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 对照组患者进行常规抗心衰治疗,对症处理给予利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素II拮抗剂、 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂、洋地黄类药物等药物治疗,给予常规护理及对症支持治疗。观察组在对照组患者治疗方案基础上给予盐酸伊伐布雷定药物治疗,具体用量用法为:盐酸伊伐布雷定片(Les Laboratoires Servier Industrie,注册批号H20160102),口服每次5 mg,2次/d。两组患者均治疗6个月。

1.3 观察指标与评价方法 比较两组患者的临床治疗效果、治疗前后心功能改善情况和治疗过程中药物不良反应发生情况。采用美国GE公司LOGIQ19

型彩色多普勒超声检测左心射血分数(LVEF)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左室舒张末期内径(LVEDD)。治疗前后,于清晨抽取患者静脉血5 mL,送至检验科离心(500 r/min)后,采用酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清GDF-15、sST2水平,试剂盒和仪器购自上海康贝生物科技有限公司。

1.4 疗效判定标准 显效:NYHA分级改善提高 ≥ 2 个标准,心衰临床症状完全消失;有效:NYHA分级改善提高1个标准,心衰临床症状明显缓解;无效:NYHA分级和心衰症状无改善^[7]。有效率=(显效例数+有效例数)/每组总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 应用SPSS24.0统计学软件分析数据,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较 治疗后,观察组患者的治疗总有效率为95.6%,明显高于对照组的73.3%,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 两组患者的临床疗效比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	45	19 (42.2)	14 (31.1)	12 (26.7)	33 (73.3)
观察组	45	25 (55.6)	18 (40.0)	2 (4.4)	43 (95.6)
Z/ χ^2 值			2.022 9		8.458 6
P值			<0.05		<0.05

2.2 两组患者治疗前后的心功能比较 治疗前,两组患者的LVEF、LVESD、LVEDD比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的心功能指标与治疗前比较明显改善,且观察组改善较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者治疗前后的心功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	LVEF (%)		LVESD (mm)		LVEDD (mm)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	39.1 \pm 4.2	45.2 \pm 4.7*	59.8 \pm 4.3	54.1 \pm 4.3*	58.1 \pm 4.2	55.3 \pm 4.4*
观察组	45	38.9 \pm 4.2	57.6 \pm 4.2*	60.0 \pm 4.2	45.2 \pm 4.2*	58.2 \pm 4.3	50.1 \pm 4.5*
t 值		0.225 9	13.196 8	0.223 2	9.932 6	0.111 6	5.542 5
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后的血清GDF-15、sST2水平比较 治疗前,两组患者的血清GDF-15、sST2水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的血清GDF-15、sST2水平与治疗前比较均明显下降,且观察组下降较对照组更明显,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后的血清GDF-15、sST2水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	GDF-15 (pg/mL)		sST2 ($\mu\text{g/L}$)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	851.4 \pm 8.1	323.2 \pm 9.9 ^a	78.1 \pm 9.9	62.7 \pm 8.1 ^a
观察组	45	850.5 \pm 8.2	216.2 \pm 9.2 ^a	78.4 \pm 9.5	57.2 \pm 6.4 ^a
t值		0.523 8	53.110 5	0.146 7	3.574 0
P值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与本组治疗前比较^a $P<0.05$ 。

2.4 两组患者的不良反应比较 观察组患者在治疗期间的不良反应发生率为13.3%,略低于对照组的17.8%,但差异无统计学意义($\chi^2=0.338 3, P>0.05$),见表4。

表4 两组患者的不良反应比较(例)

组别	例数	不良反应			
		心力衰竭加重	胃肠道反应	心动过缓	总不良反应发生率(%)
对照组	45	3	4	1	17.8
观察组	45	1	3	2	13.3

3 讨论

随着社会发展及人们生活方式的改变,心血管疾病发生风险逐年上升,慢性心力衰竭正在对老年人身体健康构成威胁。慢性心力衰竭是指心脏重塑及心脏功能失代偿,导致静脉血流瘀滞、心脏充盈功能和射血功能减退的疾病。慢性心衰患者通常会表现为运动耐力逐渐下降、乏力、胸痛、呼吸困难等,随着病情进展甚至可发生休克、猝死等严重并发症,因此心衰患者应及时进行干预治疗,改善其预后水平^[8]。目前,慢性心力衰竭的发病机制尚待深入研究,有研究表明该病与机体心肌重塑、炎症、纤溶凝血功能等方面关系密切^[9]。

目前,有研究发现CHF患者血清中GDF-15与sST2的含量明显升高^[10]。GDF-15是生长分化因子 β 超家族的成员之一^[11],研究表明GDF-15与心血管疾病密切相关,当心肌细胞发生缺血、炎症反应及心脏压力负荷过大等情况时GDF-15在血清中高表达^[12]。另研究表明,GDF-15是机体启动自我保护机制而产生的细胞因子^[13],其主要作用包括:①促进心肌成纤维细胞生长,改善心肌重塑;②抑制巨噬细胞的活化作用和白细胞浸润,从而抑制心肌炎症反应;③促进胶原沉积,抑制心肌肥大。慢性心衰患者心脏供血功能降低,导致冠脉供血不足心肌细胞缺血缺氧发生炎症反应,此时心脏收缩、舒张功能进一步受损导致心脏压力负荷过重,因此在慢性心衰患者心肌细胞中GDF-15大量表达。

此外,sST2也与CHF发病密切相关。sST2是白介素-1(IL-1)受体家族的成员之一,是细胞分泌产生的类IL-1细胞因子^[14]。2002年有学者发现当心肌受机械应力时^[15],心肌细胞可分泌产生sST2蛋白。此外,当心肌细胞受损时,血管内皮细胞亦可产生sST2蛋白。研究表明,IL-33与可溶性ST2(sST2)和跨膜型ST2(ST2L)竞争性结合,发挥对心脏的保护作用。其

中,ST2L与IL-33结合可抑制心肌纤维化、心肌细胞肥大和凋亡,sST2与IL-33结合减弱心脏保护作用。近年来,sST2逐渐成为持续监测慢性心衰患者的重要指标,也是心衰预后管理的标志物,ALEKSOVA等^[16]研究发现sST2与心衰程度呈正相关。

本研究结果表明,对慢性心衰患者给予伊伐布雷定药物治疗后,LVEF明显升高,LVFS、LVEDD明显降低,治疗总有效率明显提高,这表明伊伐布雷定对改善心功能效果显著,可明显缓解临床症状及改善NYHA分级。分析原因是因为伊伐布雷定作为一种调节窦房结心律的If电流选择特异性抑制剂,特别是对正规抗心衰治疗后心率仍无明显改善的患者效果明显。研究发现,伊伐布雷定可通过调节心肌细胞的能量代谢、酸碱平衡,减少心肌细胞因缺血缺氧导致的损伤,从而达到抑制心肌重塑、改善心脏结构的效果^[17]。此外,伊伐布雷定可减少氧自由基的合成,保护血管内皮细胞,调节血清sST2水平。此外,PARIKH等^[18]研究结果表明,经过伊伐布雷定治疗后血浆中的B型脑钠肽(BNP)和sST2水平明显降低,这与本次研究结果一致。另一项研究结果表明,sST2与BNP呈正相关,与LVEF呈负相关^[19],因此在患者接受伊伐布雷定治疗后,LVEF明显升高,sST2明显下降。

本研究结果表明,伊伐布雷定治疗后患者血清GDF-15水平明显下降,这是由于药物通过改善心肌舒张、收缩功能,减小缺血缺氧对心肌细胞的损伤,从而减少机体保护性细胞因子的分泌^[20]。此外,患者在使用伊伐布雷定治疗期间,药物不良反应发生率与常规治疗的不良反应发生率无显著差异,这表明伊伐布雷定具有较高的安全性,对慢性心衰患者发生药物不良反应风险较小。

综上所述,伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭效果显著,可保护心肌细胞并抑制心肌重塑,降低血清GDF-15、sST2水平,安全性高,值得临床推广应用。

参考文献

- 燕亚茹,刘美霞.血清可溶性ST2水平与心力衰竭的相关性研究[J].心血管病学进展,2018,39(2):214-217.
- 董洪玲,王中鲁,张亮,等.慢性心力衰竭的治疗进展[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(2):246-248.
- 关敬树,周云.慢性心力衰竭患者sST2、GDF-15与BNP水平变化及其诊断价值分析[J].中国初级卫生保健,2018,32(3):61-62,91.
- 沈利霞,文俊杰.伊伐布雷定治疗老年心力衰竭的疗效及对NT-proBNP、sST2、Galectin-3的影响[J].实用药物与临床,2018,21(5):526-529.
- 韦海潮,刘志新,林振,等.血清生长分化因子-15与慢性心力衰竭患者的相关性研究[J].心电图杂志(电子版),2018,7(1):59-61.
- 田伟萌,王华,梁天亚,等.住院心力衰竭患者GDF-15的改变及相关研究[J].中国医刊,2016,51(2):38-41.
- 张丹丹,张瑶.sST2联合Gal-3对慢性心力衰竭的诊断及预后价值[J].心血管康复医学杂志,2019,28(1):109-111.
- 李祥东,袁婷,王俊,等.联合检测血清半乳糖凝集素-3、可溶性生长刺激表达基因2蛋白在慢性心力衰竭患者中的应用价值[J].临床心血管病杂志,2018,34(9):914-917.
- 毛庆,梁秀琳,招晓俊,等.伊伐布雷定治疗慢性心力衰竭的效果及对生物标记物的影响[J].现代医学,2018,46(9):1017-1021.

血清LP-PLA2与冠心病患者冠脉病变程度及血管内皮指标的关系

樊凡,唐西怀

陕西省第二人民医院检验科,陕西 西安 710005

【摘要】 目的 探究血清脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)与冠心病患者冠脉病变程度及血管内皮指标的关系。方法 选取陕西省第二人民医院2017年2月至2019年1月期间的90例冠心病患者为观察组,同时期的90例体检健康者为对照组。比较两组受检者的血清LP-PLA2及血管内皮指标,同时比较观察组中不同分型及Gensini积分患者的血清LP-PLA2及血管内皮指标[内皮素-1(ET-1)、可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)、可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、血管性血友病因子(vWF)],采用Pearson相关性分析血清LP-PLA2与Gensini积分、血管内皮指标的关系。结果 观察组患者的血清LP-PLA2、ET-1、sVCAM-1、sICAM-1及vWF分别为(275.65±28.96) pg/mL、(28.98±5.12) ng/L、(223.63±25.68) g/L、(663.75±78.65) g/L及(120.35±18.96) U/L,均明显高于对照组的(122.32±18.96) pg/mL、(6.12±1.35) ng/L、(110.61±16.75) g/L、(320.17±28.96) g/L及(68.21±8.38) U/L,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组患者中不同分型及Gensini积分患者的血清LP-PLA2及血管内皮指标比较,差异也均有统计学意义($P<0.05$);Pearson相关性分析结果显示,血清LP-PLA2与Gensini积分、血管内皮指标均呈正相关($r=0.756、0.812、0.903、0.887、0.796, P<0.05$)。结论 血清LP-PLA2与冠心病患者冠脉病变程度及血管内皮指标均有密切的关系,在冠心病患者中具有较高的检测价值。

【关键词】 血清;脂蛋白相关磷脂酶;冠心病;疾病分型;Gensini积分;血管内皮指标

【中图分类号】 R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2019)21-2743-04

Relationship between serum LP-PLA2 and degree of coronary artery lesion and vascular endothelial indexes in patients with coronary heart disease. FAN Fan, TANG Xi-huai. Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Shaanxi Provincial (Shaanxi Provincial Geriatric Hospital), Xi'an 710005, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum lipoprotein-associated phospholipase A2 (LP-PLA2) and degree of coronary artery lesion and vascular endothelial indexes in patients with coronary heart disease. **Methods** From February 2017 to January 2019, 90 patients with coronary heart disease treated in the Shaanxi Provincial Geriatric Hospital were selected as observation group, and 90 healthy persons who underwent physical examination were selected as control group. Serum LP-PLA2 and vascular endothelial indexes were compared between the two groups. At the same time, serum LP-PLA2 and vascular endothelial indexes, such as endothelin-1 (ET-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular adhesion molecules-1 (sICAM-1) and von Willebrand factor (vWF), were compared between patients with different types and Gensini score in the observation group. The relationship between serum LP-PLA2 and Gensini score, vascular endothelial indexes were analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The serum LP-PLA2, ET-1, sVCAM-1, sICAM-1 and vWF were respectively (275.65±28.96) pg/mL, (28.98±5.12) ng/L, (223.63±25.68) g/L, (663.75±78.65) g/L and (120.35±18.96) U/L in the ob-

通讯作者:唐西怀, E-mail: 1052552764@qq.com

- [10] 崔圆. 血清GDF-15和sST2与慢性心力衰竭相关性研究[D]. 承德:承德医学院, 2016.
- [11] GEORGE M, JENA A, SRIVATSAN V, et al. GDF 15-A novel biomarker in the offspring for heart failure [J]. Curr Cardiol Rev, 2016, 12(1): 37-46.
- [12] 李三喜, 吕杨, 李涛, 等. 和肽素、血浆分化生长因子-15与NT-proBNP对心力衰竭患者早期诊断价值研究[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(1): 112-115.
- [13] LIU JX, LI YP, LIU BH, et al. Repeated measurement of growth-differentiation factor-15 in Chinese Han patients with post-myocardial infarction chronic heart failure [J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(10): 618-627.
- [14] 李新艳, 黄嘉文. 慢性心力衰竭中医证型与可溶性ST2、NYHA分级的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(5): 598-600.
- [15] 鲁端. 心脏If离子通道与伊伐布雷定的新认识[J]. 心电与循环, 2018, 37(5): 303-309, 314.
- [16] ALEKSOVA A, PALDINO A, BELTRAMI AP, et al. Cardiac biomarkers in the emergency department: the role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome—there is meat on the bone [J]. J Clin Med, 2019, 8(2): 270.
- [17] 马金浩. 伊伐布雷定治疗中重度慢性心力衰竭伴窦性心动过速的临床观察[J]. 河南医学高等专科学校学报, 2019, 31(1): 18-20.
- [18] PARIKH RH, SELIGER SL, CHRISTENSON R, et al. Soluble ST2 for prediction of heart failure and cardiovascular death in an elderly, community-dwelling population [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(8): e003188.
- [19] 崔圆, 金凤表, 孙臻贤, 等. 血清GDF-15、sST2、BNP检测在慢性心力衰竭患者心功能评估中的价值[J]. 山东医药, 2016, 56(17): 1-4.
- [20] 钱海燕, 黄颀, 胡志成, 等. 伊伐布雷定治疗老年心力衰竭患者的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(2): 121-125.

(收稿日期:2019-04-30)