

# 慢性 HBV 感染者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$ 水平的差异研究

邓丽霞<sup>1</sup> 徐军<sup>2</sup> 王春娟<sup>3</sup> 李艳芳<sup>3</sup> 范璐<sup>3</sup> 孙婧<sup>3</sup> 刘友德<sup>3</sup> 邹志强<sup>3</sup>

<sup>1</sup>烟台市传染病医院物理治疗科 264001; <sup>2</sup>烟台市传染病医院预防保健科 264001; <sup>3</sup>烟台市传染病医院肝病中心 264001

通信作者: 邹志强, Email: lyd2224@163.com, 电话: 0535-6606100

**【摘要】** **目的** 探讨不同慢性 HBV 感染分期及不同 HBV DNA 载量患者白细胞介素 10(IL-10)、白细胞介素 12(IL-12) 和干扰素  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) 水平的差异。**方法** 选择 2016 年 3 月至 2017 年 3 月于烟台市传染病医院就诊的慢性 HBV 感染者 135 例作为研究对象, 其中慢性 HBV 携带者 32 例, 慢性肝炎 61 例, 肝硬化 42 例。选择同期 40 例健康体检者为对照组。采用 ELISA 法检测血清细胞因子 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平。**结果** 4 组间 IL-10 和 IL-12 水平差异均有统计意义 ( $F = 22.06, 15.67, P = 0.013, 0.021$ ); Student-Newman-Keuls (SNK) 法两两比较发现, 肝硬化组的 IL-10 和 IL-12 水平显著高于慢性肝炎组 (均  $P < 0.001$ ), 慢性肝炎组的 IL-10 和 IL-12 水平显著高于 HBV 携带组 (均  $P < 0.001$ )。采用方差分析进行 IFN- $\gamma$  水平组间差异比较, 结果显示, 4 组间 IFN- $\gamma$  水平差异有统计学意义 ( $F = 18.36, P = 0.017$ )。SNK 两两比较发现, 其中肝硬化组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于慢性肝炎组 ( $P = 0.027$ ), 慢性肝炎组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于 HBV 携带组 ( $P < 0.001$ ), HBV 携带组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于对照组 ( $P < 0.001$ )。HBV-DNA 载量越高, IL-10 水平越高, 而 IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平越低。血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平在低、中、高 HBV-DNA 载量组的差异均有统计学意义 ( $F = 18.27, 21.65, 19.66, P = 0.017, 0.013, 0.015$ )。pearson 相关分析结果显示, IL-10 与 IFN- $\gamma$  无相关性 ( $r = 0.103, P = 0.063$ ), IL-12 与 IFN- $\gamma$  具有显著正相关性 ( $r = 0.687, P < 0.05$ )。**结论** 细胞因子 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  在慢性 HBV 感染过程中起重要作用。

**【关键词】** 肝炎, 乙型, 慢性; 白细胞介素 10; 白细胞介素 12; 干扰素- $\gamma$

**基金项目:** 烟台市科技计划项目 (2017WS120)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2019.05.016

## Clinical significance and correlations of IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$ levels in the patients with chronic hepatitis B virus infection

Deng Lixia<sup>1</sup>, Xu Jun<sup>2</sup>, Wang Chunjuan<sup>3</sup>, Li Yanfang<sup>3</sup>, Fan Lu<sup>3</sup>, Sun Jing<sup>3</sup>, Liu Youde<sup>3</sup>, Zou Zhiqiang<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiotherapy, Yantai Infectious Disease Hospital, Yantai 264001, China; <sup>2</sup> Department of Healthcare, Yantai Infectious Disease Hospital, Yantai 264001, China; <sup>3</sup> Liver Disease Center, Yantai Infectious Disease Hospital, Yantai 264001, China

Corresponding author: Zou Zhiqiang, Email: lyd2224@163.com. Tel: 0086-535-6606100

**【Abstract】** **Objective** To determine the changes in peripheral plasma concentrations of interleukin-10 (IL-10), interleukin-12 (IL-12) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) in the patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection and their correlations with HBV infection stage or HBV DNA load of HBV carriers. **Methods** Data of 135 patients with chronic HBV infection from March 2016 to March 2017 were collected, the patients included 32 chronic HBV carriers, 61 with chronic hepatitis and 42 with cirrhosis. Forty healthy subjects served as controls. The concentrations of IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  were determined using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Correlation analysis was performed using the Pearson correlation test, which was performed to analyze the correlation between IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  and HBV infection stage, HBV DNA load of HBV carriers. **Results** Compared with those in healthy controls, plasma IL-10 and IL-12 levels in patients with chronic hepatitis and cirrhosis increased significantly ( $F = 22.06, 15.67, P = 0.013, 0.021$ ), plasma IL-10 and IL-12 levels in cirrhosis cases were higher than those in

chronic hepatitis (all  $P < 0.001$ ), plasma IL-10 and IL-12 levels in chronic hepatitis were higher than those in chronic HBV carriers (all  $P < 0.001$ ). Plasma IFN- $\gamma$  level in chronic HBV carriers, chronic hepatitis and cirrhosis were significantly higher than those in healthy controls ( $F = 18.36$ ,  $P = 0.017$ ). There were statistically significant differences in IFN- $\gamma$  levels among the three groups in the chronic HBV carriers, chronic hepatitis and cirrhosis. IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  levels of the low, medium and high HBV DNA load groups were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). There was no correlation between IL-10 and HBV DNA. IFN- $\gamma$ , IL-12 and HBV DNA load were negatively correlated. There was no correlation between IL-10 and IFN- $\gamma$  ( $r = 0.103$ ,  $P > 0.05$ ), IL-12 and IFN- $\gamma$  were significantly positively correlated ( $r = 0.687$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  may play an important role in the chronic HBV infection.

**【Key words】** Chronic hepatitis B; Interleukin (IL)-10; IL-12; Interferon (IFN)- $\gamma$

**Fund program:** Yantai City Science and Technology Project (2017WS120)

DOI: 10.3760/ema.j.issn.1003-9279.2019.05.016

我国慢性 HBV (hepatitis B virus, HBV) 感染者大多为幼年期感染, 人感染 HBV 后大部分患者成为慢性 HBV 携带者, 随着疾病进展, 一部分患者会进展成为慢性肝炎和肝硬化<sup>[1]</sup>。在这个过程中, 宿主免疫调控系统的异常是影响疾病转归以及疗效的关键因素, 细胞因子在调节 Th1/Th2 免疫反应中起着重要的作用<sup>[2]</sup>。细胞因子介导的 Th1/Th2 免疫细胞失衡可能是 HBV 感染慢性化的机制之一<sup>[3-4]</sup>, 白细胞介素 12 (interleukin-12, IL-12), 白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10) 和干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 是 Th1 和 Th2 类细胞因子中重要的调节因子, 在慢性 HBV 感染的发病机制中起着重要作用<sup>[5]</sup>。然而目前国内外关于慢性 HBV 感染不同时期 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平差异及其和 HBV-DNA 载量的相关性研究较少, 本研究通过检测 135 例慢性 HBV 感染者血清中 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  表达水平, 并分析其不同慢性 HBV 分期中的差异及和 HBV DNA 载量的关系, 探讨 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  参与慢性 HBV 感染的机制, 为慢性乙型肝炎 (chronic hepatitis B, CHB) 的防治提供临床依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究资料** 收集 2016 年 3 月—2017 年 3 月于本院就诊的慢性 HBV 感染者 135 例作为受试组。纳入标准: 所有病例诊断均符合 2015 年发布的《慢性乙型肝炎防治指南》慢性 HBV 感染者诊断标准<sup>[1]</sup>; 年龄 18~65 岁; 血清 HBsAg、HBeAg 均阳性; 均同意参加本研究, 签订知情同意书。排除标准: 排除其他病原感染, 如甲型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、丁型肝炎病毒、戊型肝炎病毒、人体免疫缺陷病毒等重叠感染。排除合并心、脑、肺等器官病变, 接受手术、放疗、化疗和免疫治疗肝癌患者。排除有已知遗传或代谢性肝病、胆汁淤积性肝病、自身免疫性肝炎

等患者。收集健康体检者 40 人作为对照组 (纳入标准: ALT 和 TBIL 值正常, 病毒性肝炎血清标志物均为阴性, 排除伴有内分泌系统、心血管系统、神经系统或其他免疫性疾病的患者)。

将 135 例慢性 HBV 感染者分为慢性 HBV 携带者 32 例, CHB 61 例, 乙型肝炎肝硬化 42 例<sup>[1]</sup>。根据 HBV DNA 载量高低将 135 例慢性 HBV 感染者分为 HBV DNA  $< 1.0 \times 10^3$  拷贝/ml (低) 共 35 例, HBV DNA  $10^3 \sim 10^5$  拷贝/ml (中) 共 46 例, HBV DNA  $10^6 \sim 10^7$  拷贝/ml (高) 共 54 例。

**1.2 处理方法** 抽取全部受试者空腹外周静脉血 5 ml, 室温下静置 2 h,  $1\ 000 \times g$  离心 5 min, 分离血浆,  $-20\ ^\circ\text{C}$  留存备用。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血浆中 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  的 OD 值, 将标准品倍比稀释采用同样方法测定 OD 值, 制作标准曲线, 根据标准曲线计算待测血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  质量浓度值, 所有操作均根据说明书进行, 试剂盒由欣博盛生物科技有限公司提供。采用 RT-PCR 法检测 HBV DNA 载量, HBV DNA 检测试剂盒由深圳匹基生物工程股份有限公司提供。

**1.3 统计学方法** 所有统计学处理均采用 SPSS13.0 统计软件, 计量资料采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 进行统计学描述, 均数的比较采用方差分析, Student-Newman-Keuls (SNK) 法进行两两比较; 两组计量资料之间的相关性采用 *pearson* 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者基线资料的比较** 135 例慢性 HBV 感染者中男性 68 例, 女性 67 例, 年龄 39~72 岁, 平均年龄  $50.6 \pm 7.8$  岁。各组患者基线临床资料如性别、年龄、ALT、ALB 等指标的比较如表 1 所示, 各组

表 1 各组患者基线临床资料的比较

Tab.1 The baseline clinical characteristics of different groups

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	转氨酶 ALT( U/L)	白蛋白 ALB(g/L)
对照组	40	23/17	46.3±10.7	28.53±4.28	36.37±6.37
HBV 携带组	32	17/15	29.6±17.5	35.37±6.51	35.91±5.32
慢性乙型肝炎组	61	29/32	53.8±10.2	68.59±8.34	31.07±6.30
肝硬化组	42	22/20	52.9±8.7	85.46±5.33	26.57±5.28
$\chi^2$ 或 $F$ 值		$\chi^2=0.989$	$F=3.75$	$F=8.96$	$F=11.35$
$P$ 值		0.804	0.150	0.047	0.034

患者的年龄、性别构成比均无统计学意义( $\chi^2=0.989, F=3.75$ , 均  $P>0.05$ )。CHB 组和肝硬化组的 ALT 水平均高于对照组和慢性 HBV 携带组,肝硬化组的 ALB 水平显著低于对照组、HBV 携带组和 CHB 组( $F=8.96, F=11.35$ , 均  $P<0.05$ ), 差异有统计学意义。

**2.2 不同 HBV 感染分期的 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平的比较** 不同 HBV 感染分期的 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平的比较如表 2 所示。4 组间 IL-10 和 IL-12 水平差异均有统计意义; SNK 两两比较发现,肝硬化组的 IL-10 和 IL-12 水平显著高于 CHB 组(均  $P<0.001$ ), CHB 组的 IL-10 和 IL-12 水平显著高于 HBV 携带组(均  $P<0.001$ )。4 组间 IFN- $\gamma$  水平差异有统计学意义。SNK 两两比较发现,其中肝硬化组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于 CHB 组( $P=0.027$ ), CHB 组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于 HBV 携带组( $P<0.001$ ), HBV 携带组的 IFN- $\gamma$  水平显著高于对照组( $P<0.001$ )。

表 2 不同慢性 HBV 感染分期的 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平的比较Tab.2 The levels of IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  among different stage groups of chronic HBV infection

组别	IL-10(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	IFN- $\gamma$ (pg/ml)
对照组	5.63±2.07	23.19±5.57	26.38±5.96
HBV 携带组	6.21±2.19	26.38±6.21	47.93±8.38
慢性乙型肝炎组	22.65±6.91	31.56±6.25	61.02±9.33
肝硬化组	36.77±8.56	43.27±7.26	69.52±8.31
$F$ 值	22.06	15.67	18.36
$P$ 值	0.013	0.021	0.017

**2.3 血清 IL-10、IL-12、IFN- $\gamma$  与 HBV DNA 载量的关系** 患者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平在低、中、高 HBV DNA 载量组与正常对照组之间差异有统计学意义(表 3), HBV DNA 载量越高, IL-10 水平越高, 而 IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平越低。SNK 法进行组间比较, 结果显示: 血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平

在低、中、高 HBV DNA 载量组的组间差异均有统计学意义(均  $P<0.001$ )。

表 3 不同 HBV DNA 载量组的 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平的比较Tab.3 The levels of IL-10, IL-12 and IFN- $\gamma$  among different HBV DNA load

组别	IL-10(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	IFN- $\gamma$ (pg/ml)
对照组	5.63±2.07	63.21±9.66	47.96±6.32
低 HBV DNA 载量组	16.28±3.52	52.08±10.27	37.52±4.37
中 HBV DNA 载量组	22.69±4.16	36.28±9.35	31.53±5.18
高 HBV DNA 载量组	31.61±7.23	19.63±6.21	25.67±5.07
$F$ 值	18.27	21.65	19.66
$P$ 值	0.017	0.013	0.015

**2.4 HBV 感染者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  的相关性分析** 通过对血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  的相关性分析, 结果显示 IL-10 与 IFN- $\gamma$  无相关性( $r=0.103, P=0.063$ ), IL-12 与 IFN- $\gamma$  具有显著正相关性( $r=0.687, P=0.009$ )。

### 3 讨论

慢性 HBV 感染是一个全球性的公共卫生问题<sup>[6]</sup>。根据流行病学调查研究显示<sup>[7]</sup>: 我国慢性无症状 HBV 携带者约有 1.2 亿例, CHB 患者约有 3 000 万例。HBV 感染的转归与感染者 HBV DNA 载量和机体的免疫状态等有关。细胞因子介导的机体免疫应答是决定 HBV 感染转归以及治疗效果的关键因素<sup>[8-9]</sup>。慢性 HBV 感染常伴有明显的临床症状, 如血清 ALT 水平反复或持续升高, 肝组织明显炎症或坏死, 治疗控制不及时, 会衍变为肝硬化, 甚至慢性肝功能衰竭或肝癌<sup>[10]</sup>。

IFN- $\gamma$  是由活化的 T 细胞和 NK 细胞产生的, 参与介导体内炎症反应<sup>[11]</sup>。相关研究报道 HBV DNA 水平的下降伴随着 IFN- $\gamma$  的增加<sup>[12]</sup>, 慢性 HBV 感染者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平均高于对照组, 显示 HBV 能激活机体免疫反应, 体内炎症因子的表达水平均呈上调趋势; 不同 HBV DNA 载量水平的

慢性 HBV 感染者血清中 IFN- $\gamma$  水平表达有差异。提示 IFN- $\gamma$  能够激活肝细胞自身抗病毒机制,抑制 HBV DNA 复制<sup>[13]</sup>。高 HBV DNA 载量组的 IFN- $\gamma$  含量最低,提示高 HBV DNA 载量患者机体抗病毒免疫能力低下,病毒清除能力较弱。

IL-10 作为一种重要的免疫抑制因子,在 HBV 感染的免疫耐受中起着重要作用,具有抑制 NF- $\kappa$ B 活性的作用,从而减少 NF- $\kappa$ B 介导的炎性介质分泌,减弱肝损伤作用<sup>[14]</sup>。肝硬化组的 IL-10 水平显著高于 CHB 组,CHB 组的 IL-10 水平显著高于 HBV 携带组。推测原因在于:慢性 HBV 感染者机体免疫功能紊乱,刺激 T 细胞产生大量的 IL-10,加速肝细胞炎症、坏死及肝纤维化的形成。

IL-12 有利于 Th1 类型细胞分化,促进 Th1 类型细胞免疫反应类型的中心环节,在调控机体清除病毒的过程中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。随着 HBV 感染分型的加重,IL-12 平均水平随之升高。推测原因为 IL-12 能够促进 NK 细胞介导的非特异性免疫和 T 细胞介导的特异性免疫,提高细胞毒 T 细胞和自然杀伤细胞的细胞毒性作用。IL-12 在激活宿主对 HBV 的细胞免疫,清除 HBV 的同时会导致肝实质细胞的免疫损伤。低 HBV DNA 载量组的 IL-12 水平更高,提示机体在 HBV 的刺激下 IL-12 分泌细胞发生了特异性增殖,IL-12 表达升高,IL-12 水平的升高抑制 HBV DNA 复制,促进病毒清除。

通过对 HBV 感染者血清 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  间的相关性分析结果显示,IL-12 与 IFN- $\gamma$  具有显著正相关性。提示 IL-12 是由活化的巨噬细胞分泌并能特异性促进 Th1 细胞发育,通过其诱导 IFN- $\gamma$  的产生发挥抗病毒作用。检测血清中 IL-10、IL-12 和 IFN- $\gamma$  水平变化能够了解慢性乙型肝炎的免疫病理过程,研究结果为慢性 HBV 感染的诊治提供临床依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 邓丽霞:实验操作、论文撰写;王春娟、李艳芳、范璐、孙婧:标本收集、数据整理、统计学处理;刘友德、邹志强:研究指导、论文审阅、经费支持

#### 参考文献

[1] 中华医学会肝病学分会 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(12): 888-905. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.

- [2] Shaikh S, Ram DB, Tanveer S, et al. Comparison of the histological and serological parameters of patients with hepatitis delta virus in active and inactive hepatitis B virus carriers[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2014, 24(2): 97-100. DOI: 02.2014/JCPSP.97100.
- [3] 李火炎, 杨兆辉, 马丽丽, 等. 替比夫定与干扰素  $\alpha$  治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎患者临床疗效的对比观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(4): 526-529. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.04.012.
- [4] Brunetto MR, Moriconi F, Bonino F, et al. Hepatitis B virus surface antigen levels: a guide to sustained response to peginterferon alfa-2a in HBeAg-negative chronic hepatitis B[J]. Hepatology, 2009, 49(4): 1141-1150. DOI: 02.2014/JCPSP.97100.
- [5] 宋春辉, 杨斌, 陈黎明, 等. 恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者过程中血清白细胞介素 10 及  $\gamma$  干扰素变化的研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 19(12): 1114-1116. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2010.12.016.
- [6] 高泉, 李丹, 江红, 等. 慢性乙型肝炎病毒携带者 73 例肝组织病理结果分析[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(18): 8475-8476. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.18.095.
- [7] 孙海霞, 曹红, 张卡, 等. HBV 抗原定量对干扰素联合阿德福韦酯治疗 HBeAg 阳性慢性乙型肝炎的疗效预测[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2011, 25(2): 132-134. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-9279.2011.02.017.
- [8] 陈捷, 王兰兰, 付阳, 等. IL-17、IL-23、TGF- $\beta$  和 IL-10 在乙型肝炎病毒感染中的表达分析[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(3): 231-236. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol.j.20120052.
- [9] 何文敏, 苏毅. IL-10 和 IL-17 在慢性乙型肝炎、乙型肝炎肝硬化以及肝硬化合并腹腔感染中的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(3): 333-339. DOI: 10.11569/wjcd.v22.i3.333.
- [10] Tong MJ, Hsu L, Chang PW, et al. Evaluation of current treatment recommendations for chronic hepatitis B: a 2011 update[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(5): 829-835. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06623.x.
- [11] Chen H, Zhang D, Wang S, et al. Significance of correlation between interferon- $\gamma$  and soluble intercellular adhesion molecule-1 and interleukin-17 in hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2013, 37(6): 608-613. DOI: 10.1016/j.clinre.2013.05.010.
- [12] Zhang LJ, Yu JP, Li D, et al. Effects of cytokines on carbonte trachloride-induced hepatic fibrogenesis in rats[J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(1): 77-81. DOI: 10.3748/wjg.v10.i1.77.
- [13] 赖娅芳, 杨岩, 盛慧萍. 慢性乙型肝炎患者血清中 IFN- $\gamma$ 、IL-10、TGF- $\beta$ 1 水平与 HBV DNA 载量的关系[J]. 宁夏医科大学学报, 2010, 32(2): 211-213. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6309.2010.02.017.
- [14] Zeng L, O'Connor C, Zhang J, et al. IL-10 promotes resistance to apoptosis and metastatic potential in lung tumor cell lines[J]. Cytokine, 2010, 49(3): 294-302. DOI: 10.1016/j.cyto.2009.11.015.
- [15] Ozakan TB, Budak F, Erdemir G, et al. Do liver IL-12 levels predict sustained response to IFN- $\alpha$  therapy in children with chronic hepatitis B? [J]. J Interferon Cytokine Res, 2010, 30(6): 433-438. DOI: 10.1089/jir.2008.0102.

(收稿日期:2018-05-29)

(本文编辑:吕新军)