

· 论 著 · DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 21. 009

影响 2 型糖尿病患者糖类抗原 199 水平的危险因素分析

李 彬,刘翠平[△],郑晓敏,崔丽梅,严晔华,陈晓燕,陶 静
(清华大学附属北京市垂杨柳医院内分泌科,北京 100022)

摘 要:**目的** 探讨影响 2 型糖尿病患者糖类抗原(CA)199 水平的危险因素。**方法** 2016 年 9 月至 2017 年 9 月 269 例住院 2 型糖尿病患者根据 CA199 水平按 4 分位法分为 4 组,A 组中 $CA199 \leq Q1$,B 组中 $Q1 < CA199 \leq Q2$,C 组中 $Q2 < CA199 \leq Q3$,D 组中 $Q3 < CA199 \leq Q4$ 。收集所有患者年龄、身高、体质量、收缩压、舒张压、空腹血糖、空腹 C 肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿素氮、肌酐、血尿酸、进食 100 g 馒头后的餐后 2 h 血糖、餐后 2 h C 肽、糖尿病病程等资料。**结果** 4 组患者年龄、BMI、舒张压、ALT、尿素氮、肌酐、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、糖尿病病程、HDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。4 组患者腰围、收缩压、LDL-C、TC、TG、HbA1c 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。CA199 与 TC、TG、LDL-C、HbA1c 呈显著正相关($P < 0.05$)。HbA1c、TC、TG、LDL-C 是影响 CA199 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者的糖脂代谢紊乱可能是影响 CA199 水平的主要因素。

关键词: 2 型糖尿病; 糖类抗原 199; 糖化血红蛋白; 糖脂代谢紊乱

中图法分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)21-3193-04

Analysis on risk factors of carbohydrate antigen 199 in patients with type 2 diabetes mellitus

LI Bin,LIU Cuiping[△],ZHENG Xiaomin,CUI Limei,YAN Yehua,CHEN Xiaoyan,TAO Jing

(Department of Endocrinology,Beijing ChuiYangLiu Hospital Affiliated to
Tsinghua University,Beijing 100022,China)

Abstract:**Objective** To explore the risk factors of carbohydrate antigen (CA)199 in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 269 patients diagnosed with type 2 diabetes were divided into four groups,such as group A $CA199 \leq Q1$,group B $Q1 < CA199 \leq Q2$,group C $Q2 < CA199 \leq Q3$,group D $Q3 < CA199 \leq Q4$. The data of heights,body mass indexes (BMI),waist circumference,systolic and diastolic pressure,fasting blood glucose,fasting C-peptide,hemoglobin A1c (HbA1c),alanine aminotransferase (ALT),total cholesterol (TC),triacylglycerol(TG),high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C),low density lipoprotein cholesterol (LDL-C),blood urea nitrogen,creatinine,uric acid,blood glucose and C-peptide after eating 100 g steamed bread 2 h,duration of diabetes were collected and analyzed in the four groups. **Results** Age,BMI,diastolic blood pressure,ALT,blood urea nitrogen,creatinine,uric acid,fasting blood glucose,blood glucose and C-peptide after eating 100 g steamed bread 2 h,fasting C-peptide,duration of diabetes,HDL-C had no significant differences among the four groups ($P > 0.05$). Waist circumference,systolic pressure,LDL-C,TC,TG,HbA1c had significant differences among the four groups ($P < 0.05$). There were positive correlations between CA199 and TC,TG,LDL-C,HbA1c ($P < 0.05$). HbA1c,TC,TG,LDL-C were independent risk factors for CA199. **Conclusion** Glucose-lipid metabolism disorder was the risk factors of CA199 in patients with type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes; carbohydrate antigen 199; hemoglobin A1c; glucose-lipid metabolism disorder

近年来,糖尿病患者恶性肿瘤的发病率逐年升高的现象逐渐引起人们重视。2 型糖尿病患者中以消化道肿瘤的发病率占第一位,其中胰腺癌的发病率高于非糖尿病患者^[1-2]。糖类抗原(CA)199 是一种胃肠道肿瘤相关的糖类抗原,是胰腺癌、直肠结肠癌、原发性肝癌、卵巢癌、肺腺癌的主要标志物,其中胰腺癌时升

高最为明显,但同时也是非特异性肿瘤相关抗原,很多良性疾病如急慢性胰腺炎、胆道梗阻、肝硬化、肾功能不全等良性疾病也会导致 CA199 升高。常有 2 型糖尿病患者在社区或体检时发现 CA199 高于正常值上限而怀疑患有消化道肿瘤而进行进一步检查。本研究旨在探讨影响 2 型糖尿病患者 CA199 升高的相

关因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 9 月至 2017 年 9 月本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 269 例,患者均在朝阳区南部社区居住 3 年以上。2 型糖尿病的诊断依据 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准。排除标准:有急性胰腺炎病史;胰腺手术外伤史;合并胆道梗阻、肝硬化、肾功能不全等疾病;既往明确有肿瘤病史,此次入院后经消化道超声、腹部增强 CT 或胃肠镜检查证实为新发肿瘤的 2 型糖尿病患者。入选的 269 例患者中男 136 例,女 133 例。根据测得 CA199 的数值按 4 分位法将 268 例患者分为 A 组, A 组 70 例,男 33 例,女 37 例, CA199≤Q₁, 即 CA199 为 1.0~12.3 U/L; B 组 64 例,其中男 35 例,女 29 例, Q₁<CA199≤Q₂, 即 CA199 为 >12.3~19.2 U/L; C 组 67 例,男 33 例,女 34 例, Q₂<CA199≤Q₃, 即 CA199 为 >19.2~32.0 U/L; D 组 68 例,男 35 例,女 33 例, Q₃<CA199≤Q₄, 即 CA199 为 >32.0~123.2 U/L。

1.2 仪器与试剂 血浆葡萄糖采用葡萄糖氧化酶法测定,总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用酶法进行测定,丙氨酸氨基转移酶(ALT)用紫外吸收(UV)法进行测定,尿素氮用酶法进行测定,肌酐用速率法进行测定,上述指标检测均采用 PUZS-300 全自动生化分析仪、相应的试剂、质控品及定标液。糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相亲和层析法测定,使用仪器为英国 DREW SCIENTFIC 公司的糖化血红蛋白分析仪。CA199 采用化学发光法测定,使用罗氏 E601 电化学发光免疫分析仪、罗氏原装试剂、标准

品、质控品组成的检测系统进行检测,正常值范围为 0~37 U/L。

1.3 方法 记录研究对象年龄、性别,测量身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)[BMI=体质量(kg)/身高(m)²];测量腰围、血压;研究对象禁食 10~12 h,卧位静脉采血,检测 ALT、TC、TG、HDL-C、LDL-C、尿素氮、肌酐、空腹血糖、空腹 C 肽、HbA1c 水平。进食 100 g 馒头后测定餐后 2 h 血糖、餐后 2 h C 肽。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 LSD-*q* 检验;非正态分布的数据用中位数(四分位间距)[*M*(*Q*₁~*Q*₃)]表示,采用多独立样本秩和检验进行比较。CA199 与观察指标的相关分析采用 Pearson 线性相关,多因素分析采用 Logistic 回归分析。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者呈正态分布的临床资料比较 4 组患者年龄、BMI、舒张压、ALT、尿素氮、肌酐、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。4 组患者腰围、收缩压、LDL-C 比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2.2 4 组患者呈非正态分布的临床资料比较 4 组患者糖尿病病程、HDL-C 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),4 组患者 TC、TG、HbA1c 的比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 CA199 与其他观察指标的相关分析 CA199 与 TC、TG、LDL-C、HbA1c 呈显著正相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 1 4 组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	ALT(U/L)
A 组	70	60.1±14.2	26.3±3.5	93.7±8.8	139.9±19.4	79.0±11.1	27.1±15.7
B 组	64	59.0±12.4	25.9±3.1	93.6±8.9	141.3±19.7	80.8±14.3	27.2±10.9
C 组	67	58.1±11.8	24.5±4.4* [#]	88.4±11.6* [#]	135.4±19.4	78.0±11.9	24.6±13.8
D 组	68	61.1±11.0	25.5±4.0	93.3±10.1 [△]	145.9±22.3 [△]	81.1±11.9	29.7±14.7
<i>F</i>		0.747	2.481	3.660	3.083	0.928	0.503
<i>P</i>		0.525	0.062	0.013	0.028	0.428	0.680

组别	<i>n</i>	LDL-C (mmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	空腹 C 肽 (ng/mL)	餐后 2 h C 肽 (ng/mL)
A 组	70	2.82±0.97	5.8±1.8	64.0±17.5	12.4±5.3	17.1±7.1	1.40±0.90	2.94±1.95
B 组	64	3.27±1.14 [△]	5.8±2.6	68.4±14.8	13.3±8.1	18.3±8.2	1.48±0.72	3.05±1.64
C 组	67	3.01±1.18	5.6±2.2	57.2±12.3	14.1±6.9	18.2±8.2	1.60±0.69	2.97±1.33
D 组	68	3.80±2.13* ^{#△}	6.2±2.5	62.5±17.1	15.1±6.5*	22.6±6.3*	1.69±0.8	4.00±2.01
<i>F</i>		6.003	0.670	1.620	2.033	1.831	0.234	0.713
<i>P</i>		0.001	0.571	0.185	0.110	0.155	0.872	0.548

注:与 A 组比较,**P*<0.05;与 B 组比较,[#]*P*<0.05;与 C 组比较,[△]*P*<0.05

2.4 影响 CA199 的多因素 Logistic 回归分析 以 CA199 为因变量,以 TC、TG、LDL-C、HbA1c 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,显示 HbA1c、TC、TG、LDL-C 是影响 CA199 的独立危险因素(*P*<

0.05),其中 HbA1c 的影响可能最大。见表 4。

表 2 4 组患者呈非正态分布的临床资料的比较[M(Q₁,Q₃)]

组别	n	糖尿病病程(年)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HbA1c(%)	CA199(U/L)
A 组	70	5.0(1.0,10.3)	4.45(3.73,5.25)	1.32(0.93,2.15)	1.09(0.90,1.30)	9.2(7.3,10.6)	9.65(6.8,11.4)
B 组	64	6.0(2.3,10.0)	4.71(4.20,5.60)	1.61(1.17,2.63)	1.09(0.97,1.24)	9.7(7.9,10.9)	15.6(13.7,16.7)
C 组	67	6.0(0.5,10.0)	4.74(3.82,5.68)	1.52(0.92,2.40)	1.15(0.95,1.32)	10.2(8.7,12.0)	23.3(20.7,27.6)
D 组	68	7.0(2.0,11.0)	5.18(4.48,6.34)	1.78(1.25,2.78)	1.19(0.96,1.36)	10.8(9.6,11.7)	43.9(37.6,55.3)
Z		0.445	16.641	8.864	4.148	26.181	—
P		0.931	0.001	0.031	0.246	0.001	—

表 3 CA199 与观察指标的 Pearson 相关分析

参数	腰围	收缩压	TC	TG	LDL-C	HbA1c
r	-0.035	0.066	0.222	0.125	0.207	0.313
P	0.584	0.280	0.001	0.042	0.001	0.001

表 4 影响 CA199 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	回归系数 标准误	标准回归 系数	t	P
HbA1c	1.865	0.500	0.220	3.731	0.001
LDL-C	8.080	3.546	0.667	2.279	0.023
TC	9.461	3.003	0.994	3.151	0.002
TG	0.618	0.267	0.214	2.312	0.022

3 讨 论

CA199 是一种含黏液成分的大分子糖蛋白,是 Lewis 抗原的一部分,其结构为唾液酸化的 I 型乳糖系岩藻五糖,是能被人结肠癌细胞系 SW16 作为免疫原制备的单抗 19-9 所识别的抗原,可被包括肿瘤细胞在内的多种细胞表达。CA199 作为肿瘤的主要标志物,其中以胰腺癌发生时升高最为明显,其诊断胰腺癌的灵敏度为 70%~90%,特异度为 68%~91%^[1]。CA199 除了可作为筛查胰腺癌的特异性标志物外,近年来作为糖尿病患者胰腺受损的标志物也越来越引起临床医生和研究者的重视。国内外横断面的研究显示,2 型糖尿病患者的血清 CA199 的水平明显高于非糖尿病患者^[3-7]。有学者研究发现,当血清 CA199 大于 10.83 U/mL 时,其发生糖耐量受损的可能性较大;当血清 CA199 大于 34.30 U/mL 时,84% 的糖尿病患者同时伴随有其他临床代谢性疾病^[8]。本研究相关分析也显示血清 CA199 除了与 HbA1c 呈正相关外,与 TC、TG、LDL-C 均存在显著正相关。因此,在 2 型糖尿病患者中,血清 CA199 的升高可能与代谢紊乱相关。

多因素 Logistic 回归分析表明 2 型糖尿病患者的 HbA1c、TC、TG 和 LDL-C 是影响血清 CA199 水平的独立危险因素,HbA1c 和 TC 是影响血清 CA199 的主要因素。目前鲜有研究明确揭示糖脂代谢水平对血清 CA199 的影响机制。有学者认为在高血糖状态下,胰腺 β 细胞被脂肪细胞或纤维结缔组织所替代,淀粉样物质沉积于胰岛内导致细胞变性坏死,核

细胞内的糖蛋白包括 CA199 大量释放入血,故血清 CA199 水平轻度升高^[5]。但也有研究认为 HbA1c 的升高反映了慢性葡萄糖毒性,是源于长期血糖控制不佳造成的慢性氧化应激的结果^[9]。研究发现代谢严重紊乱的糖尿病患者,如糖尿病酮症酸中毒和糖尿病高渗昏迷患者在代谢状态改善后其血清 CA199 明显下降^[10]。在 2 型糖尿病患者中,这种造成 CA199 水平轻度升高的针对胰岛细胞的炎性损伤可能是独立于胰岛内分泌功能之外的涉及胰腺外分泌的炎性过程^[11]。

最新的研究发现,与糖尿病相关的胰腺癌和 2 型糖尿病相比存在不同的代谢途径。对于非糖尿病患者胰腺癌的筛查要基于血清代谢组学和临床特征,血清 CA199 检测可能是有价值的手段^[12]。本研究发现非恶性肿瘤的 2 型糖尿病患者中 HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平是影响 CA199 的独立危险因素(P<0.05)。这种血清 CA199 的轻度升高与非糖尿病患者胰腺癌血清 CA199 的升高存在本质的不同。本研究中血清 CA199 水平轻度升高可能因为糖脂代谢紊乱造成针对胰岛细胞的炎性损伤。与研究^[6]血清 CA199 水平升高与空腹及餐后 2 h C 肽呈负相关性不同,本研究未发现血清 CA199 水平升高与空腹及餐后 2 h C 肽有相关性,但随着血清 CA199 水平升高空腹 C 肽有逐渐升高的趋势。因此,推测本研究中血清 CA199 水平升高与糖脂代谢紊乱相关可能是胰岛素抵抗的结果。这种糖脂代谢紊乱针对胰岛细胞的炎性损伤可能是可逆的。在糖脂代谢紊乱被纠正后,血清 CA199 水平可能会有所下降,而不像非糖尿病患者胰腺癌血清 CA199 的升高是持续逐渐升高。在非恶性肿瘤的 2 型糖尿病患者中,CA199 等多种肿瘤标志物被证实确实有所升高,而这种升高受血糖控制水平及脂代谢水平影响,若 CA199 等轻度升高,应在成功控制代谢指标后重新检测。因此,在 2 型糖尿病患者中发现 CA199 等肿瘤标志物升高应该谨慎鉴别^[13]。

综上所述,2 型糖尿病患者的血清 CA199 与糖脂代谢水平有关。HbA1c 及脂代谢水平升高可能是影响 2 型糖尿病患者血清 CA199 水平的主要因素。血清 CA199 升高反映了严重的糖脂代谢紊乱对胰腺的损伤,这种损伤与胰腺癌等恶性肿瘤发病机制是否相关目前并不明确。2 型糖尿病患者血糖及血脂控制水

平与 CA199 的关系或许反映了糖脂毒性与胰腺外分泌的关系。血清 CA199 作为消化道肿瘤标志物之一,检测方便,在社区及体检中已经广泛开展,但其在糖尿病患者中轻度升高并不一定是恶性肿瘤的表现,可能还与血糖控制不佳有关。对于 CA199 轻度升高的 2 型糖尿病患者可在血糖控制达标后连续监测 CA199,如逐渐下降至正常范围,则这种升高可能是严重的糖脂代谢紊乱对胰腺的损伤所致。

参考文献

- [1] TAN J X, YOU Y, GUO F, et al. Association of elevated risk of pancreatic cancer in diabetic patients; a systematic review and meta-analysis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(3): 1247-1255.
- [2] MANTOVANI A, TARGHER G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma; spotlight on nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Ann Translat Med*, 2017, 5(13): 270.
- [3] GOONETILLEKE K S, SIRIWARDENA A K. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2007, 33(3): 266-270.
- [4] GUL K, NAS S, OZDEMIR D, et al. CA 19-9 level in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the metabolic control and microvascular complications[J]. *Am J Med Sci*, 2011, 341(1): 28-32.
- [5] UYGUR-BAYRAMICLI O, DABAK R, ORBAY E, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(40): 5357-5359.
- [6] HUANG Y, XU Y, BI Y F, et al. Relationship between CA 19-9 levels and glucose regulation in a middle-aged

and elderly Chinese population[J]. *J Diabetes*, 2012, 4(2): 147-152.

- [7] HUANG C K, SHABBIR A, LO C H, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for the treatment of type II diabetes mellitus in Chinese patients with body mass index of 25-35[J]. *Obes Surg*, 2011, 21(9): 1344-1349.
- [8] ESTEGHAMATI A, HAFEZI-NEJAD N, ZANDIEH A A, et al. CA 19-9 is associated with poor glycemic control in diabetic patients; role of insulin resistance[J]. *Clin Lab*, 2014, 60(3): 441-447.
- [9] KARUNAKARAN U, PARK K G. A systematic review of oxidative stress and safety of antioxidants in diabetes; focus on islets and their defense[J]. *Diabetes Metab J*, 2013, 37(2): 106-112.
- [10] TU Y F, YU H Y, ZHANG P, et al. Decreased serum CA19-9 is associated with improvement of insulin resistance and metabolic control in patients with obesity and type 2 diabetes after Roux-en-Y gastric bypass[J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(6): 694-700.
- [11] BURKE S J, KARLSTAD M D, COLLIER J J. Pancreatic islet responses to metabolic trauma[J]. *Shock*, 2016, 46(3): 230-238.
- [12] HE X Y, ZHONG J, WANG S W, et al. Serum metabolomics differentiating pancreatic cancer from new-onset diabetes[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29116-29124.
- [13] SHANG X J, SONG C Q, DU X M, et al. The serum levels of tumor marker CA19-9, CEA, CA72-4, and NSE in type 2 diabetes without malignancy and the relations to the metabolic control[J]. *Saudi Med J*, 2017, 38(2): 204-208.

(收稿日期:2018-01-16 修回日期:2018-05-08)

(上接第 3192 页)

参考文献

- [1] 黄茂华,王树英,伍克俭,等. 糖类抗原-125 与人附睾蛋白 4 联合检测女性卵巢及子宫疾病的研究[J]. *检验医学与临床*, 2015, 12(13): 1904-1906.
- [2] 张琼,余娟平,徐伟文. HE4 在早期卵巢癌诊断中的价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2013, 26(1): 44-48.
- [3] 苏彤,刘辉,任清霞,等. HE4、TSGF 和 CA125 联合检测诊断卵巢癌的价值[J]. *山东医药*, 2011, 51(39): 62-64.
- [4] 秦雪,刘鑫丽,王欣彦,等. 血清 CA125 变化与上皮性卵巢癌预后及复发关系研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(5): 473-476.
- [5] 范连琴,范广忠. 血清人附睾蛋白 4 和人类软骨糖蛋白 39 对卵巢癌的诊断价值[J]. *中国基层医药*, 2015, 85(6): 819-820.
- [6] 梁美蓉,曾四元,王素兰,等. 人附睾蛋白 4 联合 CA125 检测在卵巢良恶性肿瘤诊断中的应用价值[J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(20): 9148-9152.
- [7] 张海燕,王瑾,刘斌,等. 术前血清 CA125 水平与上皮性卵巢癌临床病理特征及预后的关系[J]. *肿瘤学杂志*, 2013, 19(2): 94-98.

- [8] 聂代静. CA125、HE4 联合检测及 ROMA 模型在卵巢癌诊断及预后方面的研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(6): 571-574.
- [9] 马二玲,刘越飞,刘晓旭,等. HE4 作为卵巢癌肿瘤标志物的研究进展[J]. *河北医药*, 2012, 34(1): 112-115.
- [10] 罗娜,黄星华,钟幸容,等. HE4 与 CA125 联合检测在子宫内膜异位症患者的临床应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(14): 2075-2076.
- [11] YANG Z J, LUO Z Q, ZHAO B B, et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer[J]. *Oncol Lett*, 2013, 6(1): 28-34.
- [12] 江涛,周芳芳,李军,等. 血清人附睾蛋白 4 和糖类抗原 125 检测在早期卵巢癌诊断中的应用[J]. *微循环学杂志*, 2016, 26(2): 63-65.
- [13] HAMED E O, AHMED H, SEDEEK O B, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 11.

(收稿日期:2018-03-16 修回日期:2018-06-12)