

[19] ZENG S S,XU Z J,WANG X,et al. Time series analysis of antibacterial usage and bacterial resistance in China: observations from a tertiary hospital from 2014 to 2018 [J]. Infect Drug Resist,2019,12(20):2683-2691.

[20] BAO L D,PENG R,WANG Y,et al. Significant reduction of antibiotic consumption and patients costs after an action plan in China, 2010-2014 [J]. PLoS One, 2015, 10 (3):e0118868.

[21] 李双,王琳,杨君义,等. 抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的新型氟喹诺酮类药物德拉沙星[J]. 中国新药杂志,2018, 27(19):2227-2231.

[22] 陈静. 新型无氟喹诺酮——苹果酸奈诺沙星[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):320.

[23] 王鑫,秦宇宁,曹雪莹等. 黄芩提取物对耐药性金葡菌的抑菌效果[J]. 科技资讯,2018,16(8):204.

[24] YU H,LIU M,LIU Y,et al. Antimicrobial activity and mechanism of action of dracocephalum moldavica l. extracts against clinical isolates of Staphylococcus aureus [J]. Frontiers in microbiology,2019,10(10):1249-1251.

[25] REUVEN R,ADEL M,HWANG Y C,et al. In-Vitro inhibition of staphylococcal pathogenesis by witch-hazel and green tea extracts[J]. Antibiotics,2019,8(4):244-246.

[26] GUPTA V,DATTA P. Next-generation strategy for treating drug resistant bacteria:antibiotic hybrids[J]. In-

dian J Med Res,2019,149(2):97-106.

[27] NASTARAN S,ZEINAB M S,AKRAM S N,et al. Bio-synthesis of Fe₃O₄@Ag nanocomposite and evaluation of its performance on expression of nora and norb efflux pump genes in ciprofloxacin-resistant Staphylococcus aureus[J]. Bio Trace Elem Res ,2019,191(2):522-530.

[28] PEDRO S P,MARIA C A ,PEDRO P M ,et al. Thiazolidinedione and thiazole derivatives potentiate norfloxacin activity against NorA efflux pump over expression in Staphylococcus aureus 1199B strains[J]. Bio Amp Med Chem,2019,27(17):3797-3804.

[29] ABD EL-BAKY R M,SANDLE T,JOHN J,et al. A novel mechanism of action of ketoconazole:inhibition of the NorA efflux pump system and biofilm formation in multidrug-resistant Staphylococcus aureus [J]. Infect Drug Resist,2019,12(15):1703-1718.

[30] YANG Z C,WANG B C,YANG X S,et al. The synergistic activity of antibiotics combined with eight traditional Chinese medicines against two different strains of Staphylococcus aureus [J]. Colloids Surf B Biointerfaces,2005, 41(2/3):79-81.

(收稿日期:2020-03-07 修回日期:2020-08-27)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.22.046

儿童重症肌无力血清相关抗体研究进展

范杨谨伊 综述,洪思琦[△]审校

重庆医科大学附属儿童医院神经内科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/

国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿科发育重大疾病国家国际科技合作基地/认知发育与

学习记忆障碍转化医学重庆市重点实验室,重庆 400014

关键词:重症肌无力; 血清相关抗体; 儿童

中图法分类号:R746.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)22-3366-04

重症肌无力(MG)是累及神经-肌肉接头的自身免疫系统疾病。位于神经-肌肉接头突触后膜中的乙酰胆碱受体是MG产生的关键。MG受到乙酰胆碱受体抗体调节,免疫复合物会影响神经-肌肉接头传递,属于T细胞免疫的多补体、抗体参与的疾病^[1]。流行病学研究发现,我国MG患病人群为100万,每年新增MG患者占千分之八,女性和男性的比例为3:2,发病年龄具有不确定性,MG患者在5岁以下为高发群体,部分MG患者会出现胸腺异常^[2]。多数MG患者发病原因与遗传因素有关,部分患者发病与机体免疫、感染等因素相关。MG临床主要表现为部分或全身骨骼肌群出现无力现象,活动后症状加重,休息后可缓解。最常见的首发症状是由于眼外肌无力引发的上睑下垂或复视,严重时可出现发音困难、

饮水呛咳等,也会引起其他并发疾病出现。目前,临床治疗MG的方法逐渐增多,血清相关抗体的检测在该病的诊治中发挥重要作用,可以作为MG分型的生物学标志物。因此,本文对儿童MG血清相关抗体的研究进行如下综述。

1 儿童MG血清相关抗体

1.1 抗乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab) AChR-Ab主要分布于血清免疫球蛋白(Ig)G1和IgG3亚群,通过与突触后膜中的乙酰胆碱受体(AChR)结合,活化补体瀑布式反应,增加突触后膜损伤,削弱信号传导能力,导致肌无力发生。有研究发现,MG患者血清AChR-Ab阳性率高达82.40%,合并胸腺异常的MG患者AChR-Ab阳性率为96.11%,特异度为100.00%^[3]。作用于AChR-Ab的α亚群抗体与其他

[△] 通信作者,E-mail:siqihong@hotmail.com。

亚群抗体相比, MG 病情更严重, 提示 AChR-Ab 亚群类型与 MG 病情具有相关性, 而 AChR-Ab 滴度水平与 MG 病情无相关性。NOVELLA-NAVARRO 等^[4]采用利妥昔单抗治疗 AChR-Ab 抗体阳性 MG 患者, 能够高效降低 AChR-Ab 水平。HOWARD 等^[5]采用依库丽单抗治疗全身性的 AChR-Ab 阳性 MG 患者, 能够有效改善患者肌无力等临床症状, 且安全性高。对 MG 患者进行随机试验, 采用单剂量的 Tirasemtiv 治疗 AChR-Ab 阳性的 MG 患者, 缓解率高于安慰剂组患者。在动物实验中, 研究者采用 AChR-Fc 治疗 AChR-Ab 阳性的 MG 大鼠, 能改善大鼠的肌无力, 并具有浓度依赖性^[6]。目前, 采用放射性免疫沉淀法和酶联免疫吸附试验法均可以检测 AChR-Ab, 特异度和准确率均较高。

1.2 肌肉特异性酪氨酸激酶抗体 (MuSK-Ab) 肌肉特异性酪氨酸激酶 (MuSK) 属于神经-肌肉接头发育的必备神经源性蛋白受体之一, 常表达在发育较好的神经-肌肉接头处, 对蛋白有聚合作用, 可将 AChR 介导至突触后膜内。MuSK-Ab 主要是通过降低突触后膜数量, 减少自身信号进行传导进而诱发 MG 产生。MuSK-Ab 的阳性率为 1%~10%, 多数患者 MuSK-Ab 阳性表达属于 IgG4 类。MuSK-Ab 阳性以青年女性为主, 儿童阳性率较低, 呈现波动性肌无力, 可累及脊髓和面部, 重者可出现呼吸困难^[7]。于慧丹^[8]研究表明, 对 MuSK-Ab 阳性 MG 患者进行乙酰胆碱抑制和免疫球蛋白治疗效果往往不佳, 而采用激素及血浆置换术进行治疗效果较好, 且应用抗淋巴瘤的环磷酰胺药物和治疗恶性肿瘤的利妥昔单抗治疗效果均较好。有文献发现, ColQ-MuSK 之间相互作用是导致胆碱酯酶抑制剂应用效果较差的原因之一^[9]。利妥昔单抗治疗血清抗 MuSK-Ab 抗体阳性的难治性 MG 的临床症状改善率为 73%^[10]。王化冰等^[11]研究认为, 糖皮质激素和静脉丙种球蛋白治疗反应较好, 半年后随访肌肉萎缩率及 MuSK-Ab 阳性率降低。目前, 对 MuSK-Ab 的检测方法为放射免疫沉淀法。

1.3 低密度脂蛋白 4 抗体 (LRP4-Ab) 低密度脂蛋白 4 (LRP4) 是跨膜蛋白, 有较长的胞外域, 包含多种低密度脂蛋白, 在骨骼肌及突触后膜中存在。LRP4-Ab 是 MuSK 和聚合蛋白的受体, 能够激活 LRP4-MuSK 信号, 促进 AChR 聚集及突触后膜分化。研究表明, LRP4-Ab 是 MG 致病性的抗体, 会导致神经和肌肉功能障碍^[12]。LRP4-Ab 阳性率为 1%~5%, 在 AChR、MuSK 均是阴性的前提下检测出的阳性率为 10%~15%。LRP4-Ab 阳性的 MG 患者主要的临床症状为四肢无力和慢性进展性的脊髓麻痹, 但尚无 MG 及胸腺异常等报道^[13]。KONECZNY 等^[14]研究发现, 当机体出现呼吸不畅但是均未出现四

肢无力时, 应考虑为 LRP4-Ab 阳性 MG。宋道阳^[15]发现, 对于高度怀疑 MG 患者应该采用 LRP4-Ab 检测。LRP4-Ab 阳性 MG 患者与 MuSK-Ab 阳性部分相似, 采用胆碱酯酶及免疫蛋白治疗疗效一般。采用激素及免疫抑制剂他克莫司效果较好。李媛^[16]研究表明, 对 LRP4-Ab 阳性 MG 患者进行胸腺异常治疗后, 患者四肢无力及呼吸不畅症状显著改善。有研究报道, 在肌肉萎缩的患者中检测血液指标也发现 LRP4-Ab 水平升高。LRP4-Ab 还需要进一步研究^[17], 临床可采用酶联免疫吸附试验法和细胞因子微球检测技术 (CBA) 法检测 LRP4-Ab。

1.4 连接素抗体 (Titin-Ab) Titin-Ab 连接分子中的 MGT-30 分子, 可加快四肢无力现象。通过检测血清中的 Titin-Ab 阳性表达发现, MG 患者阳性率在 30% 左右。在出现胸腺病理改变的 MG 患者 Titin-Ab 阳性率为 50%~55%, 并在 MG 病情较晚的患者血清检测 Titin-Ab 表达率能够达到 55%~60%。在早期 MG 患者中, Titin-Ab 阳性表达升高可能与患者发生胸腺病理改变相关^[18]。张昕婷^[19]研究发现, Titin-Ab 能够用来诊断和鉴别 MG 患者是否出现胸腺异常。方琪等^[20]研究发现, Titin-Ab、RyR-Ab 同时表现为阳性的 MG 患者伴随胸腺异常的概率增加, 预后往往不佳, 需要采用免疫抑制剂进行治疗。检测方法主要有 Titin-Ab 试剂盒或放射免疫沉淀法。

1.5 兰尼碱受体抗体 (RyR-Ab) RyR-Ab 是一种跨膜型的钙通道蛋白, 该蛋白在 Ca^{2+} 增多和骨骼肌兴奋中具有关联性。RyR-Ab 能够减少兰尼碱与兰尼碱受体 (RyR) 结合, 并关闭 RyR 通道, 减少 Ca^{2+} 释放, 导致骨骼肌不能发挥收缩作用, 导致肌肉无力出现^[21]。MG 患者血清中 RyR-Ab 阳性率为 25% 左右, 晚发 MG 患者 RyR-Ab 阳性率为 33%, 但是出现胸腺异常的 MG 患者的 RyR-Ab 阳性率高达 45%。杨维丽^[22]研究发现, 对具有胸腺瘤和非胸腺瘤的 MG 患者进行检测, RyR-Ab 阳性率差距较小。董礼全等^[23]研究证实, 多数 RyR-Ab 阳性 MG 老年患者为晚发型, 此类患者发病较严重, 需要进行长期免疫抑制剂治疗, 检测方法为酶联免疫吸附试验法。

1.6 聚蛋白抗体 (Agrin-Ab) 聚蛋白 (Agrin) 能够诱导 MuSK 活化和 AChR 聚集, 但是发挥上述聚集过程需要 LRP4 的介入。Agrin-Ab 能够对乙酰胆碱进行干扰使之保留在突触处, 导致神经-肌肉信号传导失败。刘云等^[24]研究认为, 聚蛋白能够对神经-肌肉接头具有保护和修复再生作用, 而 Agrin-Ab 会导致保护和再生受限。Agrin-Ab 仅在少数 MG 患者中可以检测到, 属于新发现的 MG 抗体的靶点蛋白。毕文静等^[25]研究发现, 抑制 Agrin-Ab 能够减少聚蛋白活化和乙酰胆碱聚集, 提示 Agrin-Ab 检测有利于帮助 MG 患者检测, 并具有一定的特异性。检测方法为

CBA 法、酶联免疫吸附试验法等。

1.7 皮层蛋白抗原(cortactin-Ab) 皮层蛋白(cortactin)属于骨骼肌细胞内微丝肌动蛋白的结合蛋白,在神经-肌肉处水平较高,能够作为一种信号蛋白进行传导,并参与聚蛋白、Agrin 介导 AChR 的聚集。陈美兰等^[26]研究发现,对多例 AChR 阴性及多例 Musk-Ab 阴性 MG 患者检测血清自身抗原标志物,有 6.67% 的患者的血清中检测到 cortactin-Ab 阳性表达,提示 cortactin-Ab 阳性表示 MG 病情较轻。cortactin-Ab 阳性在眼肌型的 MG 患者中比较常见,多存在于神经-肌肉膜内蛋白。ASHRAF 等^[27]研究发现,cortactin-Ab 在 MG 患者早期阳性率较高,在 70% 以上。检测方法为酶联免疫吸附试验法和免疫印迹法,需要进行免疫调节进行治疗。

1.8 Kv1.4 抗体(Kv1.4-Ab) Kv1.4 在中枢神经系统表达广泛,主要分布在轴突膜和近轴膜中。Kv1.4-Ab 在 MG 患者的阳性率为 15%,并与重度 MG 及心脏相关疾病密切相关。通常采用免疫沉淀进行检测。WANG 等^[28]研究发现,对 65 例 MG 患者进行 Kv1.4-Ab 阳性检测,其中有 13 例患者呈阳性,而采用免疫印迹法和酶联免疫吸附试验法不能检测此 Kv1.4-Ab。目前对于 Kv1.4-Ab 的研究较少,LEE 等^[29]研究证实,Kv1.4-Ab 与 MG 患者发生心脏功能障碍和心肌炎密切相关。

1.9 CoLQ 抗体(CoLQ-Ab) CoLQ 属于乙酰胆碱复合体的一部分,能够通过 cortactin 将乙酰胆碱酶定在突触的基膜上。与乙酰胆碱能够组成 AChE/ColQ 复合体,该复合体能够通过 HSPBDs 进行结合并与 ColQ C 末端的 MuSK 进行结合。NIKOLIC 等^[30]研究发现,在多例 MG 患者中有 2.89% 的患者血清中存在 CoLQ-Ab 阳性。有研究发现,CoLQ 发生改变能够诱发先天性肌无力,所以 CoLQ 具有潜在致病性^[31-32]。CoLQ-Ab 是在健康人群中发现的,但是其病理机制还有待研究。检测方法为 CBA 方法。

1.10 CollagenQ 抗体(CollagenQ-Ab) CollagenQ-Ab 仅仅在神经-肌肉接头处出现,可浓聚乙酰胆碱酯酶。SOEBADI 等^[33]研究发现,CollagenQ-Ab 在 MG 患者的阳性率为 1%~5%,但是在健康人群血清中也可以发现 CollagenQ-Ab 阳性表达,但是关于 CollagenQ-Ab 与儿童型 MG 的研究较少,还需要进一步研究。

2 结 论

MG 是发生于神经-肌肉接头的自身免疫性系统疾病,目前发现的多种自身免疫性抗体与 MG 疾病的发生存在关联,通过对 MG 患者血清抗体的研究,丰富了对 MG 疾病的了解,为多种亚型的 MG 疾病提供精确有效的诊断。针对 MG 不同亚型如何精准治疗,对不同免疫抑制剂的疗效及安全性有待进一步研究,

对儿童 MG 不同亚型的预后有待进一步随访。

参考文献

- [1] IDIAQUEZJ F,GONZALEZ S,LASSO-PENAFIEL J,et al. Pharmacological treatment compliance and a description of its associated factors in patients with myasthenia gravis[J]. Rev Neurol,2018,66(1):15-20.
- [2] 李海峰,张栩,从志强. 重症肌无力发生与发展的临床流行病学研究[J]. 临床神经病学杂志,2006,19(6):468-470.
- [3] 康晓萍,黄志. 糖皮质激素对重症肌无力患者 T 细胞亚群、体液免疫的调控及其干预作用[J]. 实用儿科临床杂志,2010,25(18):1419-1421.
- [4] NOVELLA-NAVARRO M,SALVATIERRA-OSSORIO J,MUNOZ-GÓMEZ MDM,et al. Rheumatoid arthritis and ocular myasthenia gravis: Effectiveness of rituximab in the management of these two diseases[J]. Reumatologia Clinica,2018,14(3):179-180.
- [5] HOWARD JR J F,UTSUGISAWA K,BENATAR M,et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study [J]. Lancet Neurol,2017,16(12):976-986.
- [6] 王晓燕,吕福荣,钱立锋,等. 自拟黄芪葛根汤合培元固本散对自身免疫性重症肌无力模型大鼠的影响[J]. 国际中医中药杂志,2018,40(9):849-853.
- [7] VIEGAS S,JACOBSON L,WATERS P,et al. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects[J]. Exp Neurol,2012,234(2):506-512.
- [8] 于慧丹. 乙酰胆碱受体抗体(AChR-Ab)及肌肉特异性酪氨酸激酶抗体(MuSK-Ab)与重症肌无力(MG)[D]. 石家庄:河北医科大学,2013.
- [9] TAKAHASHI Y,SUGIYAMA M,UEDA Y. Childhood-onset anti-MuSK antibody positive myasthenia gravis demonstrates a distinct clinical course [J]. BrainDev,2012,34(9):784-786.
- [10] 储珊珊,陈邓,朱丽娜. 利妥昔单抗治疗难治性重症肌无力有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(7):494-500.
- [11] 王化冰,刘明生,管宇宙. V 型重症肌无力 5 例临床分析及文献复习[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2007,14(6):317-319.
- [12] MARINO M,SCUDERI F,SAMENGO D,et al. Flow cytometric analysis of anti-LRP4 (LDL receptor-related protein 4) autoantibodies in italian patients with myasthenia gravis[J]. PLoS One,10(8):e0135378.
- [13] 李媛. 重症肌无力不同抗体检测及其临床意义[D]. 贵阳:贵阳医学院,2015.
- [14] KONECZNY IA,COSSINS J,WATERS PK,et al. MuSK myasthenia gravis IgG4 Disrupts the interaction of LRP4

- spectrum disorder; a case-control study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2018, 118(2): 277-287.
- [29] AKAISHI T, SATO D K, NAKASHIMA I, et al. MRI and retinal abnormalities in isolated optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibodies: a comparative study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(4): 446-448.
- [30] 赵颖, 徐全刚, 魏世辉, 等. 16 岁以下的儿童脱髓鞘性视神经炎临床特征分析[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 33(5): 472-475.
- [31] BONHOMME G R, WALDMAN A T, BALCER L J, et al. Pediatric optic neuritis: brain MRI abnormalities and risk of multiple sclerosis. [J]. *Neurology*, 2009, 72(10): 881-885.
- [32] CORIC D, BALK L J, UITDEHAAG B M J, et al. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography inter-eye percentage difference (IEPD) for optic neuritis in multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(12): 1479-1484.
- [33] BORCHERT M, LIU G T, PINELES S, et al. Pediatric Optic Neuritis; What Is New[J]. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 2017, 37(Suppl 1): S14-S22.
- [34] MEI F, QIAN J, CHEN J, et al. Clinical features and therapeutic effect of acute pediatric optic neuritis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2016, 16(3): 480-482.
- [35] PREZIOSA P, COMI G, FILIPPI M. Optic neuritis in multiple sclerosis: looking from a patient's eyes[J]. *Neurology*, 2016, 87(3): 338-339.
- [36] HORTON D B, HAYNES K, DENBURG M R, et al. Oral glucocorticoid use and osteonecrosis in children and adults with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(7): e016788.
- [37] TARR T, PAPP G, NAGY N, et al. Chronic high-dose glucocorticoid therapy triggers the development of chronic organ damage and worsens disease outcome in systemic lupus erythematosus[J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 36(2): 1-7.
- [38] MA X Y, LI Z, WANG X J, et al. Clinical efficacy of different doses of gamma globulin combined with glucocorticoid in treatment of moderate/severe acute Guillain-Barré syndrome in children: a comparative analysis[J]. *Chinese J Contemp Pediatr*, 2016, 18(12): 1286-1290.
- [39] HONGYANG L, ZIHAO L, YAN G, et al. Application of immunosuppressant facilitates the therapy of optic neuritis combined with Sj(o)gren's syndrome[J]. *Chinese Med J*, 2014, 127(17): 3098-3104.
- [40] PINELES S L, LIU G T, WALDMAN A T, et al. Pediatric Optic Neuritis Prospective Outcomes Study[J]. *J Neuroophthalmol*, 2016, 36(2): 115-117.
- [41] BADA KERE A, PATIL C P, KEKUNNAYA R, et al. Visual outcomes in pediatric optic neuritis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2015, 159(1): 210-211.
- [42] HORWITZ H, DEGN M, MODVIG S, et al. CSF abnormalities can be predicted by VEP and MRI pathology in the examination of optic neuritis[J]. *J Neurol*, 2012, 259(12): 2616-2620.
- [43] YE H E A, GRAVES J S, BENSON L A, et al. Pediatric optic neuritis[J]. *Neurology*, 2016, 87(9 Suppl 2): S53-S58.
- [44] JIANG Z C, LIU Z H, LI H Y, et al. Clinical features and outcome of pediatric optic neuritis[J]. *Ophthalmology in China*, 2014, 23(3): 197-200.

(收稿日期: 2020-01-08 修回日期: 2020-05-22)

(上接第 3362 页)

- [8] 刘双, 丛琳, 乐家新, 等. 全自动血凝分析仪 ACL TOP 700 性能验证及评价[J]. *海南医学*, 2018, 29(11): 1531-1533.
- [9] 侯军林, 赵旭宏, 张曼. 两种血凝分析仪检测系统性能验证及结果比对[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(16): 1139-1142.
- [10] LINDQUIST C M, KARLICKI F, LAWRENCE P, et al. Utility of balanced-steady state free precession Mr venography in the diagnosis of lower extremity deep venous thrombosis[J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194(21): 1357-1364.
- [11] 孟英, 刘宁, 吴俊, 等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. *中华检验医学杂志*, 2016, 39(8): 751-755.
- [12] REDONDO M, CARROLL V A, MAURON T, et al. Hemostatic and fibrinolytic parameters in survivors of myocardial infarction; a low plasma level of plasmin-alpha2-antiplasmin complex is an independent predictor of coronary re-events[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001, 12(1): 17-24.
- [13] WADA H, SAKURAGAWA N, MORI Y, et al. Hemostatic molecular markers before the onset of disseminated intravascular coagulation[J]. *Am J Hematol*, 1999, 60(4): 273-278.
- [14] 王学文. 日本弥散性血管内凝血治疗指南解读[J]. *中华危重病急救医学*, 2009, 21(8): 451-454.
- [15] UUNOMACHI H, SONODA M, MIYAUCHI T, et al. Relationship between intracoronary thrombolysis and fibrin-coagulation--special reference to TAT/PIC and FPA/PIC[J]. *Jpn Circ J*, 1996, 60(3): 149-156.

(收稿日期: 2020-02-25 修回日期: 2020-08-30)