

论著·临床研究

血脂与儿童期哮喘的相关性

彭佳瑜 黄英 欧江燕 杨洋

(重庆医科大学附属儿童医院呼吸中心 / 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 /
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 / 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] **目的** 探讨血脂与哮喘的发生、临床分期、过敏情况及肺功能的关系。**方法** 选取2016年10月至2017年3月就诊的56例哮喘患儿为哮喘组, 46例行健康体检儿童为健康对照组。根据哮喘患儿的临床表现分为急性发作期组($n=24$)和慢性持续期组($n=32$)。根据皮肤点刺试验和血清IgE测定结果将哮喘患儿分为非过敏性哮喘组($n=16$)和过敏性哮喘组($n=38$), 2例未测定。检测哮喘组和健康对照组儿童的空腹血脂水平, 并对哮喘患儿进行肺功能检测。**结果** 哮喘组与健康对照组儿童各项血脂水平比较差异均无统计学差异($P>0.05$); 与慢性持续期组及健康对照组相比, 急性发作期组患儿血清高密度脂蛋白(HDL)、总胆固醇(TC)水平降低($P<0.05$); 与非过敏性哮喘组相比, 过敏性哮喘组患儿血清HDL水平降低($P<0.05$); 在6~13岁年龄组哮喘患儿中, 用力肺活量、呼气峰流速、用力呼气50%流量的实测值占预计值的百分比均与HDL有线性回归关系, 且均与HDL呈正相关($P<0.05$); 一秒用力呼气容积、最大呼气中期流速与HDL、LDL有线性回归关系, 且均与HDL、LDL呈正相关($P<0.05$)。**结论** 血脂与儿童期哮喘的临床分期、过敏情况及肺功能均有关, 提示血脂可能参与了儿童哮喘发病机制的多个环节。 [中国当代儿科杂志, 2018, 20(6): 456-460]

[关键词] 哮喘; 血脂; 过敏; 肺功能; 儿童

Association of blood lipids with childhood asthma

PENG Jia-Yu, HUANG Ying, OU Jiang-Yan, YANG Yang. Respiratory Center, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China (Huang Y, Email: huangying62@126.com)

Abstract: Objective To study the association of blood lipids with the development, clinical stage, allergic condition, and pulmonary function of asthma. **Methods** A total of 56 children with asthma who attended the hospital between October 2016 and March 2017 were enrolled as the asthma group, and 46 children who underwent physical examination as the healthy control group. According to the clinical manifestations, the children with asthma were divided into acute exacerbation group ($n=24$) and chronic persistent group ($n=32$). According to the results of skin prick test (SPT) and serum IgE measurement, the children with asthma were divided into non-allergic asthma group ($n=16$) and allergic asthma group ($n=38$). Fasting blood lipid levels were measured in both asthma and control groups. Pulmonary function tests were performed for asthmatic children. **Results** There were no significant differences in blood lipid levels between the asthma and control groups ($P>0.05$). The acute exacerbation group had significantly lower serum levels of high-density lipoprotein (HDL) and total cholesterol compared with the control group and the chronic persistent group ($P<0.05$). The allergic asthma group had a significantly lower serum HDL level than the non-allergic asthma group ($P<0.05$). In asthmatic children aged 6-13 years, the ratios of the measured values to the predicted values for forced vital capacity, peak expiratory flow, and maximal expiratory flow at 50% of vital capacity had a linear regression relationship with HDL and were positively correlated with HDL ($P<0.05$). Forced expiratory volume in one second and maximal mid-expiratory flow had a linear regression relationship with both HDL and LDL and were positively correlated with them ($P<0.05$). **Conclusions** Blood lipids are associated with the clinical stage, allergic condition, and lung function of childhood asthma. This indicates that blood lipids may be involved in several aspects of the pathogenesis of childhood asthma.

[Chin J Contemp Pediatr, 2018, 20(6): 456-460]

Key words: Asthma; Blood lipid; Allergy; Pulmonary function; Child

[收稿日期] 2018-01-16; [接受日期] 2018-05-09

[接受日期] 重庆医科大学附属儿童医院临床项目研究基金[(2014)254-lcyj2014-5]。

[作者简介] 彭佳瑜, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 黄英, 女, 教授, 主任医师。

近年来,肥胖与哮喘的相关性得到越来越多的认识,同时肥胖常常伴随一些代谢的紊乱,如血脂代谢紊乱。有研究报道,通过限制饮食中摄入的能量可以降低血清胆固醇和甘油三酯的水平,从而改善哮喘症状^[1]。随着研究深入,人们逐渐发现,血脂与哮喘也有着相关性,并且这一观点被循证医学所证实^[2-3]。在近期的一篇Meta分析中发现,儿童期哮喘与低水平的高密度脂蛋白(HDL)相关^[2]。进一步的研究根据血清HDL水平的高低进行分组分析时发现,在最低水平的HDL分组(<40 mg/dL)中,患哮喘的风险尤其明显^[4-5]。还有研究发现血脂与哮喘患儿的气道阻塞、气道高反应性、气道的过敏反应有关^[6]。这些发现提示着血脂与哮喘有着密不可分的关系。然而,这些研究均为国外的研究发现,国内的哮喘患儿是否也具有相似的特点,目前尚缺乏相关研究。因此为了明确哮喘患儿的不同临床分期、过敏状态和肺功能情况是否也与血脂有相关性,同时也为了弥补国内这部分研究的空白,并进一步探讨血脂是怎样影响哮喘发生及发展的,本课题组进行了一项关于血脂的横断面研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2016年10月至2017年3月于重庆医科大学附属儿童医院呼吸专科门诊就诊的56例哮喘患儿作为哮喘组,纳入标准:(1)年龄2~13岁;(2)根据2016年GINA指南确诊哮喘^[7];(3)无其他可能引起血脂异常的疾病,如肾病综合征、糖尿病等;并且未使用调节血脂代谢的药物。另选取我院儿保科门诊46例健康儿童作为健康对照组,纳入标准:(1)年龄2~13岁;(2)无哮喘或反复喘息疾病史;(3)无其他可能引起血脂异常的疾病,如肾病综合征、糖尿病等;并且未使用调节血脂代谢的药物。该研究经过我院伦理委员会审查,并在研究过程中取得入组对象家属知情同意。

1.2 哮喘临床分期

根据患儿的临床表现分为急性发作期和慢性持续期:(1)急性发作期:喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状突然发生,或原有症状急剧加重;(2)慢性持续期:指每周均不同频度和(或)不

同程度地出现喘息、气急、胸闷、咳嗽等症状。

1.3 过敏情况检测

包括皮肤点刺试验(skin prick test, SPT)和血清IgE测定。在此项研究中,若以上2项试验均为阴性,则定义为非过敏性哮喘;若以上2项中任意1项为阳性即为过敏性哮喘。SPT使用德国Allergopharma公司生产的标准化反应原试剂,包括13种最常见的吸入性变应原(屋尘螨、霉菌、狗毛、猫毛、棉花、桦树花粉、蟑螂、香烟、艾蒿、玉米花粉、鸭毛、酵母菌、青霉菌)和10种最常见的食物过敏原(牛奶、鸡蛋、花生、芒果、苹果、大豆、带鱼、牛肉、虾、蟹)。以组胺(10 mg/mL)作为阳性对照,生理盐水作为阴性对照。以上任意≥1种过敏原阳性即为SPT阳性。血清IgE采用德国Euroimmun公司生产的仪器测定,包括最常见的吸入性和食物性过敏原(柳絮、杨树、榆树、豚草、艾蒿、屋尘螨、屋尘、霉菌、狗毛、猫毛、蟑螂、葎草、牛奶、鸡蛋、花生、大豆、牛肉、羊肉、海水鱼、淡水鱼、虾)。血清IgE>0.35 kU/L即被认为是阳性。

由于有2例纳入研究的哮喘患儿既不符合做SPT的条件(1周内已使用抗过敏药物或其他可能影响SPT结果的药物),又不同意完善血清IgE检测,因此完成过敏情况检测的患儿只有54例。

1.4 血脂测定

所有研究对象均采集了空腹至少8h的血液标本,并使用瑞士Roche公司的Cobas Integra 400仪器测定低密度脂蛋白(LDL)、HDL、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平。

1.5 基础肺功能测定

6岁以上儿童($n=20$)均采用常规通气法检测肺功能,检测仪器选择德国耶格公司MasterScope肺功能检测仪,由肺功能技师专人操作。观察主要指标:一秒用力呼气容积(FEV1)、用力肺活量(FVC)、用力呼气25%流量(MEF25)、用力呼气50%流量(MEF50),测得值均以实测值占预计值的百分比表示。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验。计数

资料采用比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。校正混杂因素后采用一般线性模型单因素分析进行组间比较。应用多元线性回归模型分析血脂水平与肺功能参数之间的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

哮喘组和健康对照组在性别、体重指数(BMI)上比较差异无统计学意义($P>0.05$); 但哮喘组患儿年龄小于健康对照组($P=0.04$) (表1)。

根据哮喘的不同临床分期将哮喘患儿分为急性发作期组($n=24$)和慢性持续期组($n=32$), 与急性发作期组相比, 慢性持续期组和健康对照组儿童年龄均较大($P<0.05$) (表2)。根据SPT和血清IgE测定结果将哮喘患儿分为过敏性哮喘组($n=38$)和非过敏性哮喘组($n=16$), 两组年龄、性别和BMI比较差异均无统计学意义($P>0.05$) (表3)。

表1 哮喘组与健康对照组儿童一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别 (男:女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	BMI ($\bar{x} \pm s$)
健康对照组	46	29:17	6.7 ± 3.2	17.5 ± 2.6
哮喘组	56	34:22	5.4 ± 2.4	17.2 ± 2.9
$\chi^2(t)$ 值		0.179	(-2.362)	(-1.752)
<i>P</i> 值		0.672	0.040	0.051

表2 不同临床分期哮喘患儿一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别 (男:女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	BMI ($\bar{x} \pm s$)
健康对照组	46	29:17	6.7 ± 3.2	17.5 ± 2.6
急性发作期组	24	12:12	4.2 ± 2.0 ^a	16.4 ± 2.1
慢性持续期组	32	21:11	6.2 ± 2.3 ^b	17.9 ± 3.2
$\chi^2(F)$ 值		1.584	(7.238)	(3.063)
<i>P</i> 值		0.453	0.001	0.051

注: a 示与健康对照组相比, $P<0.05$; b 示与急性发作期组相比, $P<0.05$ 。

表3 过敏与非过敏性哮喘患儿一般情况比较

组别	<i>n</i>	性别 (男:女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$)	BMI ($\bar{x} \pm s$)
非过敏性哮喘组	16	9:6	4.4 ± 1.9	18.3 ± 3.6
过敏性哮喘组	38	21:17	5.5 ± 2.5	17.2 ± 3.1
$\chi^2(t)$ 值		0.049	(1.798)	(-0.367)
<i>P</i> 值		0.825	0.082	0.716

2.2 哮喘组与健康对照组儿童血脂水平变化

在校正年龄因素后, 哮喘组与健康对照组在HDL、LDL、TC和TG水平上比较差异均无统计学意义($P>0.05$), 见表4。

表4 哮喘组与健康对照组儿童血脂水平比较

($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	HDL	LDL	TC	TG
健康对照组	46	1.5 ± 0.4	2.2 ± 0.8	4.1 ± 0.9	0.9 ± 0.4
哮喘组	56	1.3 ± 0.3	2.3 ± 0.8	4.0 ± 0.9	0.9 ± 0.3
<i>F</i> 值		3.256	0.030	0.211	0.030
<i>P</i> 值		0.074	0.864	0.647	0.863

注: 两组间各指标比较校正了年龄因素。

2.3 不同临床分期哮喘患儿的血脂水平变化

在校正年龄后, 与健康对照组和慢性持续期组相比, 急性发作期组HDL和TC水平均较低($P<0.05$)。慢性持续期组与健康对照组相比, 血脂的各项指标比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

表5 不同临床分期哮喘患儿的血脂水平比较

($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	HDL	LDL	TC	TG
健康对照组	46	1.5 ± 0.4	2.2 ± 0.8	4.1 ± 0.9	0.9 ± 0.4
急性发作期组	24	1.2 ± 0.4 ^a	2.1 ± 0.6	3.7 ± 0.8 ^a	0.9 ± 0.3
慢性持续期组	32	1.4 ± 0.2 ^b	2.4 ± 0.9	4.3 ± 0.9 ^b	0.9 ± 0.3
<i>F</i> 值		3.689	1.843	3.638	1.013
<i>P</i> 值		0.029	0.164	0.030	0.367

注: 组间各指标比较校正了年龄因素。a 示与对照组相比, $P<0.05$; b 示与急性发作期组相比, $P<0.05$ 。

2.4 不同过敏情况哮喘患儿的血脂水平变化

与非过敏组相比, 过敏组HDL水平较低($P=0.008$)。两组在LDL、TC和TG水平上比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

表6 不同过敏情况的哮喘患儿的血脂水平比较

($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	HDL	LDL	TC	TG
非过敏组	16	1.4 ± 0.4	2.2 ± 0.8	4.0 ± 0.9	0.9 ± 0.3
过敏组	38	1.2 ± 0.2	2.3 ± 0.8	4.1 ± 0.9	0.9 ± 0.3
<i>t</i> 值		-2.827	-0.365	-0.228	0.614
<i>P</i> 值		0.008	0.718	0.822	0.545

2.5 血脂与肺功能的相关性

用力肺活量(FVC)、呼气峰流速(PEF)、用力呼气50%流量的实测值占预计值的百分比(MEF50)均与HDL有线性回归关系,且均

与HDL呈正相关($P<0.05$);一秒用力呼气容积(FEV1)、最大呼气中期流速(MMEF)与HDL、LDL有线性回归关系,且均与HDL、LDL呈正相关($P<0.05$)。见表7。

表7 6~13岁哮喘患儿肺功能与血脂的关系 ($n=20$)

肺功能参数	HDL		LDL		TC		TG	
	<i>b</i>	<i>P</i>	<i>b</i>	<i>P</i>	<i>b</i>	<i>P</i>	<i>b</i>	<i>P</i>
FVC	0.527	0.030	0.419	0.094	0.341	0.180	-0.086	0.742
FEV1	0.552	0.022	0.495	0.044	0.334	0.190	-0.232	0.370
PEF	0.543	0.024	0.358	0.158	0.366	0.149	-0.428	0.086
MEF50	0.557	0.020	0.478	0.052	0.281	0.275	-0.377	0.136
MMEF	0.508	0.037	0.491	0.045	0.284	0.269	-0.330	0.196

注: [FVC] 用力肺活量; [FEV1] 一秒用力呼气容积; [PEF] 呼气峰流速; [MEF50] 用力呼气50%流量的实测值占预计值的百分比; [MMEF] 最大呼气中期流速。

3 讨论

在本次临床研究中,虽然哮喘患儿与健康对照组儿童的血脂进行比较时,并未发现两组的各项血脂水平有显著性的差异。但是,将哮喘儿童根据其临床表现和过敏源检查结果进行分组,对比了哮喘患儿的血脂水平是否会随临床分期、过敏情况而变化。结果发现,在校正了年龄因素后,急性发作期和过敏源检查阳性的哮喘患儿血清HDL水平更低。接着,利用多元线性回归分析了血脂与肺功能的关系发现,在大年龄组(6~13岁)的哮喘患儿中,血清HDL与肺功能的各项指标均有正相关关系,而LDL仅与肺功能的部分指标有正相关关系。这说明血脂与哮喘患儿的过敏情况、临床分期及肺功能情况均有紧密联系,所以血脂的代谢可能参与到了哮喘发病机制中的许多环节。以上这些发现意味着血脂可能在儿童期哮喘的发病机制中扮演着不可或缺的角色。但同时需要指出的是,此项研究也具有一定的局限性:研究的样本量偏小,也正可能是因为这个原因导致在整体比较哮喘患儿和健康对照组儿童血脂情况时并未发现其各项血脂水平有显著性差异。

血脂为什么与哮喘有关呢?目前已经有很多研究对此进行了探讨。首先,在肺功能方面发现,HDL与肺功能的相关性不仅仅出现在哮喘患者中,在健康人群中也有类似的发现。无论是在哮喘患者还是健康人群中,更高的HDL水平与更低的气

道阻塞有关,并且血脂水平与肺功能的部分参数有相关关系^[8-10]。Barochia等^[10]通过对159名过敏性哮喘患者进行调查发现,HDL和ApoA-I与FEV1呈正相关关系,而LDL与FEV1呈负相关关系。另一项1126名哮喘患者的大样本研究发现,低HDL水平与低FVC和低FEV1相关^[11]。由于哮喘患儿常常出现肺功能的异常,结合以上研究结果及本研究结果均提示血脂会影响机体的部分肺功能指标,因而,我们可以猜测,血脂也可能通过影响肺功能而参与哮喘的发病机制。此外,血脂还参与了气道炎症反应。Gordon等^[8]发现,ApoA-I和HDL可以影响哮喘的气道炎症。在肥胖的青少年哮喘患者中,HDL水平与循环单核细胞参与的炎症相关^[12]。这些资料说明,血脂可能通过影响气道中炎症细胞的功能与数量而影响气道的炎症反应,以此途径参与到哮喘的发病机制中。还有一些研究发现血脂与哮喘相关的基因有着某种联系。在一项对双胞胎的流行病学研究表明,哮喘和过敏与肥胖或低HDL-C水平的联系至少可以部分归因于共同遗传因子的存在^[13]。Yiallourous等^[14]发现,两个位于不同基因位点的单核苷酸多态性与喘息和HDL-C均相关。Skaaby等^[15]发现哮喘和过敏与高HDL-C水平存在潜在的基因联系。此外,一份关于中国双胞胎的报告显示,哮喘和HDL-C的关系与低HDL-C和过敏的关系受到相同的基因影响^[16]。最后,血脂还被发现与过敏的发生有着相关性。高血脂会影响免疫反应的进程,

导致 Th1 炎症反应向 Th2 炎症反应转化^[17-18]。在过敏性疾病中, IgE 水平与血清 TC、LDL 和 TG 呈正相关关系, 而与血清 HDL 呈负相关关系^[19]。与只存在血脂异常的机体相比, 同时存在血脂异常及过敏性疾病的机体中 IL-10 水平有下降, IL-17 和 IL-23 水平有上升^[19-20]。这说明 IL-10、IL-17 和 IL-23 可能是血脂异常和过敏性疾病的共同免疫通路。以上这些发现也与本研究的发现一致。由此可以推断, 血脂也可能通过影响机体的过敏反应而参与哮喘的发病机制。

综上所述, 本研究发现了血脂与哮喘患者的临床分期、过敏情况、肺功能有关。同时结合一些相关的研究, 我们可以推测, 血脂可能通过影响机体的肺功能、气道炎症反应及过敏反应而参与哮喘的发病机制中。这些发现为国内血脂与儿童期哮喘的相关研究提供了资料, 也为后续进一步的研究提供了方向。

【参 考 文 献】

- [1] Johnson JB, Summer W, Cutler RG, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma[J]. *Free Radic Biol Med*, 2007, 42(5): 665-674.
- [2] Peng J, Huang Y. Meta-analysis of the association between asthma and serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(1): 61-65.
- [3] Su X, Ren Y, Li M, et al. Association between lipid profile and the prevalence of asthma: a meta-analysis and systemic review[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(3): 423-433.
- [4] Yiallourous PK, Savva SC, Kolokotroni O, et al. Low serum high-density lipoprotein cholesterol in childhood is associated with adolescent asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42(3): 423-432.
- [5] Yiallourous PK, Savva SC, Kolokotroni O, et al. Asthma: the role of low high-density-lipoprotein cholesterol in childhood and adolescence[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2014, 165(2): 91-99.
- [6] Vinding RK, Stokholm J, Chawes BLK, et al. Blood lipid levels associate with childhood asthma, airway obstruction, bronchial hyperresponsiveness, and aeroallergen sensitization[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(1): 68-74.e4.
- [7] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[DB/OL]. (2016-4-24). <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>.
- [8] Gordon EM, Figueroa DM, Barochia AV, et al. High-density lipoproteins and apolipoprotein A-I: potential new players in the prevention and treatment of lung disease[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 323.
- [9] Cirillo DJ, Agrawal Y, Cassano PA. Lipids and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey[J]. *Am J Epidemiol*, 2002, 155(9): 842-848.
- [10] Barochia AV, Kaler M, Cuento RA, et al. Serum apolipoprotein A-I and large high-density lipoprotein particles are positively correlated with FEV1 in atopic asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(9): 990-1000.
- [11] Rastogi D, Jung M, Strizich G, et al. Association of systemic inflammation, adiposity, and metabolic dysregulation with asthma burden among Hispanic adults[J]. *Respir Med*, 2017, 125: 72-81.
- [12] Rastogi D, Fraser S, Oh J, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(2): 149-160.
- [13] Becker KG. The common variants/multiple disease hypothesis of common complex genetic disorders[J]. *Med Hypotheses*, 2004, 62(2): 309-317.
- [14] Yiallourous PK, Kouis P, Kolokotroni O, et al. Shared genetic variants between serum levels of high-density lipoprotein cholesterol and wheezing in a cohort of children from Cyprus[J]. *Ital J Pediatr*, 2016, 42(1): 67.
- [15] Skaaby T, Husemoen LL, Martinussen T, et al. Vitamin D status, filaggrin genotype, and cardiovascular risk factors: a Mendelian randomization approach[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57647.
- [16] Ouyang F, Kumar R, Pongratic J, et al. Adiposity, serum lipid levels, and allergic sensitization in Chinese men and women[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 123(4): 940-948.e10.
- [17] Robertson AK, Zhou X, Strandvik B, et al. Severe hypercholesterolaemia leads to strong Th2 responses to an exogenous antigen[J]. *Scand J Immunol*, 2004, 59(3): 285-293.
- [18] Zhou X, Paulsson G, Stemme S, et al. Hypercholesterolemia is associated with a T helper (Th)1/Th2 switch of the autoimmune response in atherosclerotic apo E-knockout mice[J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(8): 1717-1725.
- [19] Manti S, Leonardi S, Panasi I, et al. Serum IL-10, IL-17 and IL-23 levels as "biomoral bridges" between dyslipidemia and atopy[J]. *Cytokine*, 2017, 99: 43-49.
- [20] Nandedkar SD, Weihrauch D, Xu H, et al. D-4F, an apoA-1 mimetic, decreases airway hyperresponsiveness, inflammation, and oxidative stress in a murine model of asthma[J]. *J Lipid Res*, 2011, 52(3): 499-508.

(本文编辑: 万静)