

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.31.012

## D-乳酸跨肺梯度在肺炎诊断及疗效评估中的意义\*

陈韵名, 邓烈华, 张媛莉, 李娟, 姚华国<sup>△</sup>

(广东医学院附属医院重症医学科, 广东湛江 524001)

**[摘要]** **目的** 探讨 D-乳酸跨肺梯度在快速诊断肺炎及疗效评估中的作用。**方法** 选择入住重症监护病房(ICU)患者为研究对象,患者分肺炎组( $n=46$ )及非肺炎组( $n=28$ ),比较两组患者在治疗前、治疗后第 3 天、第 7 天 D-乳酸跨肺梯度的差异,分析 D-乳酸跨肺梯度诊断肺炎的特异度和灵敏度,分析其与肺损伤评分(LIS)、临床肺部感染评分(CPIS)、氧合指数和血清降钙素原(PCT)水平的关系。**结果** 与非肺炎组相比,肺炎组 D-乳酸跨肺梯度显著升高[(163.84±10.72)ng/mL vs. (30.33±7.25)ng/mL,  $P<0.01$ ],以 106.11 ng/mL 为截断值,D-乳酸跨肺梯度诊断肺炎的灵敏度为 90.7%,特异度为 75.5%;D-乳酸跨肺梯度与 LIS 及 CPIS 存在直线相关关系(分别为  $r=0.554, P<0.01$ ;  $r=0.543, P<0.01$ )。**结论** D-乳酸跨肺梯度与肺部感染密切相关,有望成为快速诊断肺炎及判断疗效的指标。

**[关键词]** 肺炎;D-乳酸;诊断;治疗结果**[中图分类号]** R563.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)31-4355-03

## The role of D-lactate gradient across the lung in the diagnosis and therapeutic evaluation of pneumonia\*

Chen Yunming, Deng Liehua, Zhang Yuanli, Li Juan, Yao Huaguo<sup>△</sup>

(Department of Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Zhanjiang, Guangdong 524001, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the role of D-lactate gradient across the lung in the rapid diagnosis of pneumonia and evaluation of therapeutic efficacy. **Methods** Patients were divided into pneumonia group ( $n=46$ ) and non-pneumonia group ( $n=28$ ) in ICU. D-lactate gradient across the lung were calculated by the difference between arterial and mixed-venous D-lactate concentrations before the treatment, after 3 and 7 days of treatment. Serum procalcitonin (PCT), Oxygenation index, the lung injury score (LIS) and clinical pulmonary infection score (CPIS) were recorded at the same time. **Results** The mean D-lactate gradient across the lung in pneumonia group was significantly higher than that in non-pneumonia group [(163.84±10.72) ng/mL vs. (30.33±7.25) ng/mL,  $P<0.01$ ] before treatment. Using a cut-off value of 106.11 ng/mL, D-lactate gradient across the lung's sensitivity for diagnosis pneumonia was 90.7% and its specificity was 75.5%. D-lactate gradient across the lung correlated with LIS ( $r=0.554, P<0.01$ ) and CPIS ( $r=0.543, P<0.01$ ). **Conclusion** D-lactate gradient across the lung correlates with lung injury and pulmonary infection positively and may be a potential biomarker for rapid diagnosis of pneumonia.

**[Key words]** pneumonia; D-lactate; diagnosis; treatment outcome

在重症监护病房(ICU)肺炎的发病率高达 40%<sup>[1]</sup>。目前肺炎的诊断需根据患者症状、体征、影像学 and 实验室检查结果综合判断,这对于急危重症患者往往存在确诊率较低、耗时过长等不足。D-乳酸是细菌发酵的代谢产物,与感染密切相关<sup>[2]</sup>,而关于 D-乳酸与肺炎诊断的研究目前未见报道。本研究排除肺外感染因素,以 D-乳酸跨肺梯度(动脉血与混合静脉血 D-乳酸的差值)为观察指标,通过检测其在肺炎患者血浆中的水平,分析其与客观指标肺损伤评分(LIS)及临床肺部感染评分(CPIS)的关系,探讨 D-乳酸跨肺梯度在快速诊断肺炎及疗效评估中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2011 年 6 月至 2012 年 6 月期间入住本院 ICU 的患者,根据美国感染病学会和美国胸科学会成立联合委员会(IDSA/ATS)的医院获得性肺炎诊治指南(2005 年)和社区获得性肺炎诊治指南(2007 年),诊断为医院获得性肺炎或社区获得性肺炎的患者纳入肺炎组( $n=46$ ),肺炎患者在规范积极的抗感染治疗第 3 天、第 7 天后,根据是否需要机械通气分别又分为非机械通气组(non-MV 组,  $n_3=19, n_7=22$ )及机

械通气组(MV 组,  $n_3=27, n_7=24$ )。同期入住本院 ICU,无咳嗽咳痰、双肺未闻及湿啰音、胸片无渗出及斑片状阴影者纳入非肺炎组( $n=28$ ),作为对照。排除恶性肿瘤终末期、孕妇及未满 18 岁的患者。两组年龄构成相似,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究经医学伦理委员会批准,所有患者签署知情同意书。

**1.2 方法** 分别经右颈内静脉或右锁骨下静脉置留中心静脉导管,经桡动脉穿刺置管。肺炎组患者在治疗前,治疗后第 3、7 天 3 个时间点采血,由两名技术熟练的操作者同步抽取混合静脉血和桡动脉血,用于检测血浆 D-乳酸;桡动脉血还用于检测血气分析、血清降钙素原(PCT)及血常规;并记录氧合指数、LIS 及 CPIS,取气管内吸物行病原学检查。

**1.3 D-乳酸测定** 酶联免疫吸附试验双抗体夹心法测定血浆 D-乳酸水平。测定 OD450 值,通过标准曲线计算样品中 D-乳酸水平。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS19.0 软件分析数据。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示。两组间比较采用成组样本  $t$  检验或  $t'$  检验,自身对照采用配对  $t$  检验,两变量相关分析采用直线相关分析法,

\* 基金项目:广东医学院青年科研基金资助项目(Q2012030)。

作者简介:陈韵名(1982-),主治医师,硕士,主要从事重症医学研究。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: zjyhg@sina.com。

表 1 治疗前肺炎组和非肺炎组的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	D-乳酸跨肺梯度(ng/mL)	LIS(分)	氧合指数(mm Hg)	CPIS(分)
肺炎组	46	66.91±2.96	163.84±10.72	2.50±0.12	193.57±14.22	6.54±0.31
非肺炎组	28	59.59±2.35	30.33±7.25	0.64±0.14	269.09±10.13	1.55±0.29
<i>t</i>		1.938	9.066	9.854	-3.836	11.044
<i>P</i>		0.058	0.000	0.000	0.000	0.000

以  $P<0.05$  为有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 治疗前肺炎组与非肺炎组各指标的比较** 治疗前,肺炎组的 D-乳酸跨肺梯度、LIS 和 CPIS 均高于非肺炎组( $P<0.01$ ),见表 1。

**2.2 肺炎组气管内吸取物涂片及培养结果** 肺炎组气道内吸取物标本均合格(白细胞大于 25 个/L 或 10~25 个/L,鳞状上皮细胞小于 10 个/L),其中有 8 例涂片及培养结果均为阴性;9 例仅涂片阳性而培养结果为阴性;29 例细菌培养结果阳性,致病菌包括:鲍曼不动杆菌 5 例,肺炎克雷伯菌、大肠埃希菌各 4 例,铜绿假单胞菌 3 例,嗜麦芽窄食单胞菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、溶血葡萄球菌各 2 例,头状葡萄球菌、黄杆菌并光滑念珠菌、鲍曼不动杆菌并白色念珠菌、大肠埃希菌并白色念珠菌、溶血葡萄球菌并白色念珠菌各 1 例。

**2.3 non-MV 组与 MV 组在治疗前及治疗第 3、7 天各指标的比较**

**2.3.1 non-MV 组与 MV 组治疗前的比较** 治疗前,non-MV 组与 MV 组在年龄、D-乳酸跨肺梯度、LIS、氧合指数、CPIS 和

PCT 的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.3.2 non-MV 组与 MV 组在治疗第 3、7 天的比较** 治疗第 3、7 天,non-MV 组的 D-乳酸跨肺梯度、LIS 和 CPIS 低于 MV 组( $P<0.01$ ),而两组间的 PCT 差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

**2.3.3 MV 组在治疗第 3、7 天的自身对照** 治疗第 3、7 天 MV 组分别与该组治疗前比较,D-乳酸跨肺梯度、LIS、CPIS 和 PCT 的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 3。

**2.3.4 non-MV 组在治疗第 3、7 天的自身对照** 治疗第 3 天 non-MV 组的 D-乳酸跨肺梯度和 LIS 较治疗前降低( $P<0.01$ );但氧合指数、CPIS 和 PCT 的差异无统计学意义( $P>0.05$ );而治疗第 7 天 non-MV 组与治疗前比较,D-乳酸跨肺梯度、LIS 和 CPIS 均降低,且氧合指数增高( $P<0.05$ ),但 PCT 的差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 4。

**2.4 D-乳酸跨肺梯度与各检验指标的相关关系** D-乳酸跨肺梯度分别与 LIS( $r=0.554, P<0.01$ )及 CPIS( $r=0.543, P<0.01$ )之间存在直线相关关系(图 1、2);而 D-乳酸跨肺梯度与 PCT( $r=0.062, P>0.05$ )无明显相关关系,见图 1~3。

表 2 non-MV 组与 MV 组治疗第 3、7 天的比较( $\bar{x}\pm s, n=46$ )

组别	时间	D-乳酸跨肺梯度(ng/mL)	LIS(分)	氧合指数(mm Hg)	CPIS(分)	PCT(ng/mL)
non-MV 组	第 3 天	72.57±9.20	1.64±0.20	245.44±15.22	4.75±0.57	5.34±2.73
	第 7 天	95.48±13.27	1.90±0.29	236.50±17.76	5.50±0.62	0.88±0.32
MV 组	第 3 天	176.50±13.16	2.52±0.16	196.57±15.22	7.43±0.45	1.59±0.40
	第 7 天	173.58±11.78	2.81±0.15	209.58±26.61	7.42±0.63	2.58±1.37
<i>t</i>	第 3 天	-6.076	-3.479	2.228	-3.750	1.549
	第 7 天	-4.412	-2.953	0.805	-1.141	-1.110
<i>P</i>	第 3 天	0.000	0.001	0.015	0.001	0.130*
	第 7 天	0.000	0.008	0.430	0.045	0.280*

\*:方差差不齐,两组间的比较采用 *t'* 检验。

表 3 MV 组治疗第 3、7 天的自身对照( $\bar{x}\pm s, n_3=27, n_7=24$ )

组别	时间	D-乳酸跨肺梯度(ng/mL)	LIS(分)	氧合指数(mm Hg)	CPIS(分)	PCT(ng/mL)
治疗后	第 3 天	176.55±13.16	2.52±0.16	196.57±15.21	7.43±0.45	1.59±0.41
	第 7 天	173.58±11.78	2.81±0.15	209.58±26.61	7.42±0.63	2.58±1.37
治疗前	第 3 天	162.56±10.36	2.76±0.14	184.57±16.60	7.38±0.40	2.57±0.79
	第 7 天	156.11±13.85	2.75±0.24	187.17±23.88	6.92±0.61	2.20±1.08
<i>t</i>	第 3 天	0.774	-2.069	0.976	0.125	-1.883
	第 7 天	0.907	0.256	1.246	0.761	0.222
<i>P</i>	第 3 天	0.448	0.052	0.341	0.902	0.074
	第 7 天	0.384	0.803	0.239	0.463	0.828

表 4 non-MV 组治疗第 3、7 天的自身对照 ( $\bar{x} \pm s, n_3 = 19, n_7 = 22$ )

组别	时间	D-乳酸跨肺梯度 (ng/mL)	LIS (分)	氧合指数 (mm Hg)	CPIS (分)	PCT (ng/mL)
治疗后	第 3 天	72.57 ± 9.20	1.64 ± 0.20	245.44 ± 15.22	4.75 ± 0.57	5.34 ± 2.73
	第 7 天	95.48 ± 13.27	1.90 ± 0.28	236.50 ± 17.76	5.50 ± 0.62	0.88 ± 0.32
治疗前	第 3 天	166.15 ± 19.87	2.08 ± 0.17	211.50 ± 23.07	5.63 ± 0.33	8.14 ± 3.86
	第 7 天	173.63 ± 24.32	2.58 ± 0.18	171.70 ± 18.24	7.00 ± 0.56	3.08 ± 1.07
t	第 3 天	-4.733	-3.312	1.794	-2.049	-2.074
	第 7 天	-4.338	-2.419	3.462	-3.000	-2.160
P	第 3 天	0.000	0.005	0.093	0.058	0.056
	第 7 天	0.002	0.039	0.007	0.015	0.059

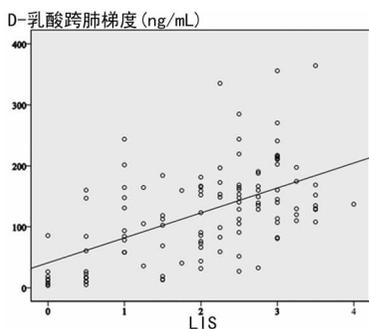


图 1 D-乳酸跨肺梯度与 LIS 的散点图

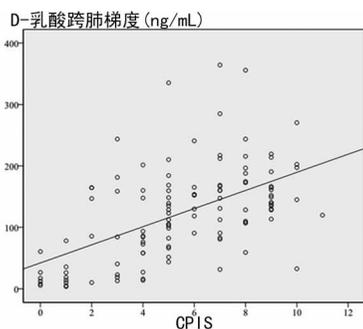


图 2 D-乳酸跨肺梯度与 CPIS 的散点图

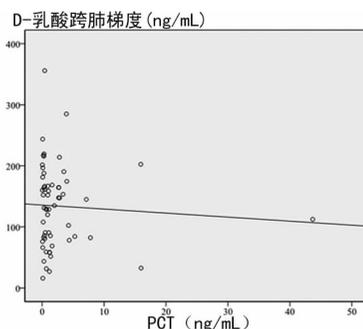


图 3 D-乳酸跨肺梯度与 PCT 的散点图

2.5 D-乳酸跨肺梯度诊断肺炎的灵敏度和特异度 以 CPIS 评分大于 5 分诊断为肺炎作对照, 绘制 D-乳酸跨肺梯度诊断肺炎的 ROC 曲线, 曲线下面积为 0.882, 灵敏度为 90.7%, 特异度为 75.5%, 截值为 106.11 ng/mL, 见图 4。

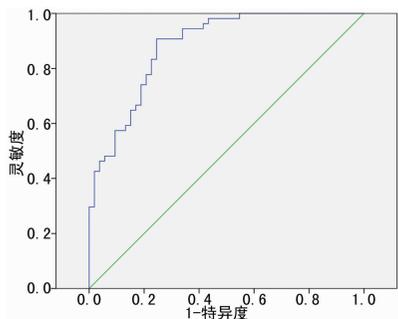


图 4 D-乳酸跨肺梯度 ROC 曲线

### 3 讨论

D-乳酸为 L-乳酸的同分异构体, 是细菌发酵的代谢产物<sup>[3]</sup>。细菌是肺炎最常见的致病菌, 其次为真菌。多种菌群均可产生 D-乳酸, 包括肺炎链球菌、脑膜炎奈瑟菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、克雷伯菌、乳酸杆菌等, 真菌和寄生虫感染亦可产生 D-乳酸<sup>[4-7]</sup>。肺炎致病微生物大量繁殖产生 D-乳酸释放入血, 而炎症致使肺泡上皮细胞和血管内皮细胞通透性增加, 故其可被检测到。Smith 等<sup>[8]</sup>早在 1986 年就提出 D-乳酸可作为感染标记物。Chen 等<sup>[9]</sup>认为检测 D-乳酸将可能成为快速诊断和鉴别诊断细菌性脑膜炎的生化指标。

目前临床尚缺乏便于采样、快速检测与诊断的生物学指标来判断肺炎的发生发展。如全血白细胞计数和 PCT 在所有的细菌感染性疾病中均可以增高, 无法定位肺部感染。气道内吸分泌物培养往往耗时过长, 结果滞后, 特异度低, 亦存在较高的假阳性率<sup>[10]</sup>。本研究采用 D-乳酸跨肺梯度作为观察指标, 排除了肺外因素尤其是胃肠道细菌发酵来源的 D-乳酸干扰。

本研究发现, 肺炎组的 D-乳酸跨肺梯度高于非肺炎组; 治

疗第 3 天及第 7 天, non-MV 组的 D-乳酸跨肺梯度、LIS 和 CPIS 低于 MV 组; non-MV 组治疗后的 D-乳酸跨肺梯度较治疗前降低, 而 MV 组治疗前后的 D-乳酸跨肺梯度无明显变化, 提示 D-乳酸跨肺梯度可能是肺炎的生物学标志。结合相关性分析, D-乳酸跨肺梯度与 LIS 以及 CPIS 呈直线正相关关系, 并且通过绘制 ROC 曲线, D-乳酸跨肺梯度诊断肺炎的灵敏度为 90.7%, 特异度为 75.5%, D-乳酸跨肺梯度有望可作为诊断肺炎的生化指标。在治疗第 3 天 non-MV 组自身治疗前后比较中, CPIS 尚未发生变化, D-乳酸跨肺梯度就已经表现出明显的差异, 治疗后的 D-乳酸跨肺梯度低于治疗前; 预示 D-乳酸跨肺梯度可能比临床常用的检验项目 (如白细胞计数、细菌学结果) 或影像学表现等指标对病情的反应更早更快, 能够提示病情变化及预后, 评价治疗效果。因此更进一步认为 D-乳酸跨肺梯度可以早期诊断肺炎和快速评估疗效; 甚至可以用于鉴别胸片上的肺部渗出病灶是否因肺部感染引起; 以及在脓毒症患者中鉴别肺部是否存在感染, 从而协助查找感染灶指导治疗, 应用前景广泛。

值得一提的是, 在治疗第 3 天及第 7 天, non-MV 组患者的 D-乳酸跨肺梯度较 MV 组降低, 但两组的 PCT 变化却差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 同时在两组治疗前后的自身对照中, PCT 均无升高或降低; 并且 D-乳酸跨肺梯度的变化和 PCT 的变化并非呈线性关系, 这可能是由于 PCT 在全身细菌感染时才明显增高, 入选患者存在肺外其他部位的严重感染、手术、多发伤、全身炎性反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍综合征 (MODS) 等都可引起 PCT 的增高<sup>[11-12]</sup>, 而局灶性感染、自身免疫紊乱、其他非细菌性的慢性炎症、真菌感染则无明显增高, 这就使 PCT 未能单纯地仅反映肺炎病情变化, 而 D-乳酸跨肺梯度在筛查肺炎方面可能优于 PCT。

综上所述, D-乳酸跨肺梯度与肺炎密切相关, 检测血浆 D-乳酸跨肺梯度有助于临床快速诊断肺炎及评估肺炎的治疗效果。  
(下转第 4360 页)

的心肌生化标志物<sup>[9-10]</sup>。H-FABP 是一组多源性的小分子,较特异地存在于心肌细胞中,当心肌细胞受损时可穿过细胞膜快速释放到血和尿中,于发病 1~3 h 即可检测升高,6 h 达峰值,24 h 降至正常,可作为早期诊断心肌损害的敏感标志物,目前已应用于急性心肌梗死的早期诊断、病毒性心肌炎、心力衰竭等疾病的诊治研究<sup>[11]</sup>。本研究测定了低血糖症新生儿发病后不同时间段 H-FABP 和 cTnI 水平的变化,结果显示,试验组与对照组比较 H-FABP 和 cTnI 均有不同程度的升高,H-FABP 在低血糖发病后 3 h 内即有显著升高,早期检测心肌损害的效果好,但至 48 h 已降至正常水平,监测的持续性差;cTnI 的升高在 3 h 以后,但至 48 h 后仍可检测到升高,对于心肌损害的持续监测及疗效评估有较好的应用价值。此外,低血糖的水平、持续时间及临床表现对结果影响也较大,提示临床工作者应尽快调整血糖至正常水平,避免严重的、持续性的低血糖导致不良后果。通过灵敏度、特异度比较,H-FABP 在早期检测心肌损害的灵敏度高于 cTnI,随时间推移 cTnI 的灵敏度逐渐高于 H-FABP,二者联合后提高了检测的灵敏度,而特异度并未下降,这也充分说明 H-FABP 与 cTnI 联合有明显的优势互补作用,具有较好的应用空间。

综上所述,低血糖可引起心肌损害,当患儿出现低血糖时,应选择有效的心肌损伤标志物进行监测,H-FABP 与 cTnI 的联合应用具有良好的前景,值得进一步推广。

#### 参考文献

- [1] 吴冀川,李蓬秋,张学军,等. 2 型糖尿病低血糖昏迷伴心肌酶升高 28 例[J]. 临床荟萃,2008,23(3):189-190.
- [2] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕,等. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:755.
- [3] 刘淑芳,虞人杰. 新生儿窒息后心肌损害诊断的进展[J].

中华围产医学杂志,2013,16(12):712-716.

- [4] 李贤卓,赵蕾,卢水焕,等. 老年糖尿病患者低血糖诱发异常心电图分析[J]. 中国糖尿病杂志,2008,16(2):107-109.
- [5] 李立佳,符梅竹,阎青青. 低血糖症新生儿心肌酶活性测定及临床分析[J]. 现代预防医学,2011,38(11):2025-2026.
- [6] Minna LK, Mikko PT, Antti MK, et al. Autonomic cardiac regulation during spontaneous nocturnal hypoglycemia in patients with type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2012,35(7):1585-1590.
- [7] Jae WB, Jung MK, Eun JC, et al. Corrected QT interval prolongation during severe hypoglycemia without hypokalemia in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Metab,2013,37(3):190-195.
- [8] Koivikko M, Salmela P, Airak Sinen KE, et al. Effects of sustained insulin induced hypoglycemia on cardio vascular autonomil regulationin type 1 diabetetes [J]. Diabetes, 2005,54(4):744.
- [9] 周玉杰,韩红亚. 心肌生物标志物的应用前景与挑战[J]. 中华检验医学杂志,2013,36(9):769-772.
- [10] 邱曼,孙乐标. 急性心肌梗死患者生化指标的变化与心肌梗死范围的研究[J]. 重庆医学,2012,41(26):2765-2767.
- [11] 董璠堃,孟舒. 血清 H-FABP 浓度心肌型脂肪酸结合蛋白——组织损伤的新型标志物[J]. 医学综述,2012,18(5):659-662.

(收稿日期:2015-06-05 修回日期:2015-07-16)

(上接第 4357 页)

#### 参考文献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:41.
- [2] Bo J, Li W, Chen Z, et al. D-lactate: a novel contributor to metabolic acidosis and high anion gap in diabetic ketoacidosis[J]. Clin Chem,2013,59(9):1406-1407.
- [3] Filiz AI, Aladag H, Akin ML, et al. The role of D-Lactate in differential diagnosis of acute appendicitis[J]. J Invest Surg,2010,23(4):218-223.
- [4] Angell JW, Jones GL, Voigt K, et al. Successful correction of D-lactic acid neurotoxicity (drunken lamb syndrome) by bolus administration of oral Sodium bicarbonate[J]. Vet Rec,2013,173(8):193.
- [5] Nielsen C, Lindholt JS, Erlandsen EJ. D-lactate as a marker of venous-induced intestinal ischemia; an experimental study in pigs[J]. Int J Surg,2011,9(5):428-432.
- [6] Mourier A, Vallortigara J, Yoboue ED, et al. Kinetic activation of yeast mitochondrial D-lactate dehydrogenase by carboxylic acids [J]. Biochim Biophys Acta, 2008, 1777(10):1283-1288.
- [7] Urscher M, Alisch R, Deponte M. The glyoxalase system of malaria parasites-Implications for cell biology and gen-

eral glyoxalase research[J]. Semin Cell Dev Biol,2011,22(3):262-270.

- [8] Smith SM, Eng RH, Buccini F. UUse of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. J Infect Dis,1986,154(4):658-664.
- [9] Chen Z, Wang Y, Zeng A, et al. The clinical diagnostic significance of cerebrospinal fluid D-lactate for bacterial meningitis[J]. Clin Chim Acta, 2012, 413(19/20):1512-1515.
- [10] Rumende CM, Mahdi D. Role of combined procalcitonin and lipopolysaccharide-binding protein as prognostic markers of mortality in patients with ventilator-associated pneumonia[J]. Acta Med Indones,2013,45(2):89-93.
- [11] Lange M, Hamahata A, Traber DL, et al. Pulmonary microvascular hyperpermeability and expression of vascular endothelial growth factor in smoke inhalation-and pneumonia-induced acute lung injury[J]. Burns,2012,38(7):1072-1078.
- [12] Ferreira AM, Sakr Y. Organ dysfunction: general approach, epidemiology, and organfailure scores[J]. Semin Respir Crit Care Med,2011,32(5):543-551.

(收稿日期:2015-06-10 修回日期:2015-07-15)