

血管生成素及其受体与降钙素原联合检测在急性肺损伤诊治中的作用

陈鑫, 许惠芬, 王林华, 赵宏胜

作者单位: 南通大学附属医院重症监护病房, 江苏 南通 226000

摘要: **目的** 研究急性肺损伤 (ALI) 病人血清中血管生成素-1 (Ang-1)、血管生成素-2 (Ang-2) 及其受体 (Tie-2) 与降钙素原 (PCT) 的变化规律, 探讨 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 在 ALI 病情评估和预后判断中的临床意义。 **方法** 选取 2016 年 9 月至 2017 年 3 月南通大学附属医院重症监护病房的病人 102 例为 ALI 组, 同时选择 50 例体检健康者为对照组。ALI 组根据病人开始入院到随访 28 d 结束后生存情况再分成存活组和死亡组, 比较病人血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 的前后变化及急诊脓毒症病死率评分 (MEDS) 的严重程度及对预后评估的临床价值。 **结果** ALI 组血清 Ang-1、Tie-2 水平分别为 (0.99 ± 0.08) 、 (0.96 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$, 对照组分别为 (2.07 ± 0.15) 、 (1.51 ± 0.31) $\mu\text{g/L}$, ALI 组显著高于对照组, 均差异有统计学意义 ($t = 78.921, P < 0.001$; $t = 228.818, P < 0.001$), ALI 组 Ang-2、PCT、MEDS 评分分别为 (18.63 ± 3.03) $\mu\text{g/L}$ 、 (9.52 ± 1.22) $\mu\text{g/L}$ 、 (10.59 ± 2.06) 分, 对照组分别为 (1.75 ± 0.22) $\mu\text{g/L}$ 、 (0.31 ± 0.15) $\mu\text{g/L}$ 、 (2.97 ± 0.33) 分, ALI 组均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 153.629, P < 0.001$; $t = 22.545, P < 0.001$; $t = 420.623, P < 0.001$); 存活组 Ang-1、Tie-2 分别为 (0.85 ± 0.32) 、 (1.08 ± 0.64) $\mu\text{g/L}$, 死亡组分别为 (0.66 ± 0.07) 、 (0.61 ± 0.14) $\mu\text{g/L}$, 存活组均显著高于死亡组, 差异有统计学意义 ($t = 20.241, P < 0.001$; $t = 16.515, P < 0.001$), 存活组 Ang-2、PCT 分别为 (0.85 ± 0.32) 、 (8.20 ± 0.93) $\mu\text{g/L}$, 死亡组分别为 (11.01 ± 1.21) 、 (13.65 ± 3.68) $\mu\text{g/L}$, 存活组均显著低于死亡组, 差异有统计学意义 ($t = 14.197, P < 0.001$; $t = 277.114, P < 0.001$); 存活组病人入院 24 h Ang-1、Tie-2 分别为 (0.85 ± 0.32) 、 (1.08 ± 0.64) $\mu\text{g/L}$, 治疗 28 d 后分别为 (1.30 ± 0.57) 、 (1.49 ± 0.57) $\mu\text{g/L}$, 均显著升高, 差异有统计学意义 ($t = 35.805, P < 0.001$; $t = 10.441, P < 0.001$), 入院 24 h Ang-2、PCT 分别为 (8.30 ± 0.98) 、 (8.20 ± 0.93) $\mu\text{g/L}$, 治疗 28 d 后分别为 (2.09 ± 1.56) 、 (4.88 ± 1.64) $\mu\text{g/L}$, 均显著降低, 差异有统计学意义 ($t = 797.817, P < 0.001$; $t = 8.323, P < 0.001$)。 **结论** 通过抑制 Ang-2、PCT 的表达并促进 Ang-1、Tie-2 表达, 可能有利于控制 ALI 病人的病情, 发病时同时检测上述四项对 ALI 病人预后有良好的预测作用, 可提高检出率。

关键词: 急性肺损伤; 血管生成素; 降钙素原; 预后

Role of joint detection of angiogenin and its receptor combined with procalcitonin in the diagnosis and treatment of acute lung injury

CHEN Xin, XU Huifen, WANG Linhua, ZHAO Hongsheng

Author Affiliation: ICU, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226000, China

Abstract: **Objective** To study the changes of serum angiogenin-1 (Ang-1), angiopoietin-2 (Ang-2), and its receptor (Tie-2) and procalcitonin (PCT) in patients with acute lung injury (ALI), and to investigate the clinical significance of Ang-1, Ang-2, Tie-2 and PCT in ALI disease assessment and prognosis. **Methods** A total of 102 patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) of the Affiliated Hospital of Nantong University from September 2016 to March 2017 were selected as the ALI group, and 50 healthy subjects were selected as the control group. According to the prognosis of patients after 28 days of treatment the patients were assigned into survival group and death group. Ang-1, Ang-2, Tie-2 and PCT changes and MEDS score before and after treatment were compared. **Results** The levels of serum Ang-1 and Tie-2 in the ALI group were significantly higher than those of the control group [(0.99 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$ vs. (2.07 ± 0.15) $\mu\text{g/L}$, (0.96 ± 0.08) $\mu\text{g/L}$ vs. (1.51 ± 0.31) $\mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 78.921, P < 0.001$; $t = 228.818, P < 0.001$). The Ang-2, PCT, and MEDS scores of the ALI group were significantly lower than those of the control group [(18.63 ± 3.03) $\mu\text{g/L}$ vs. (1.75 ± 0.22) $\mu\text{g/L}$, (9.52 ± 1.22) $\mu\text{g/L}$ vs. (0.31 ± 0.15) $\mu\text{g/L}$, (10.59 ± 2.06) $\mu\text{g/L}$ vs. (2.97 ± 0.33) $\mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 153.629, P < 0.001$; $t = 22.545, P < 0.001$; $t = 420.623, P < 0.001$); Ang-1, Tie-2 of survival group were significantly higher than the death group [(0.85 ± 0.32) $\mu\text{g/L}$ vs. (0.66 ± 0.07) $\mu\text{g/L}$, (1.08 ± 0.64) $\mu\text{g/L}$ vs. (0.61 ± 0.14) $\mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 20.241, P < 0.001$; $t = 16.515, P < 0.001$). Ang-2 and PCT of survival group were significantly lower

than those of the death group [$(0.85 \pm 0.32) \mu\text{g/L}$ vs. $(11.01 \pm 1.21) \mu\text{g/L}$, $(8.20 \pm 0.93) \mu\text{g/L}$ vs. $(13.65 \pm 3.68) \mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 14.197, P < 0.001$; $t = 277.114, P < 0.001$); Ang-1, Tie-2 in the survival group after hospitalization for 24 h were significantly increased compared with after treatment for 28 days [$(0.85 \pm 0.32) \mu\text{g/L}$ vs. $(1.30 \pm 0.57) \mu\text{g/L}$, $(1.08 \pm 0.64) \mu\text{g/L}$ vs. $(1.49 \pm 0.57) \mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 35.805, P < 0.001$; $t = 10.441, P < 0.001$); Ang-2 and PCT in the survival group after hospitalization for 24 h were significantly decreased compared with after treatment for 28 days [$(8.30 \pm 0.98) \mu\text{g/L}$ vs. $(2.09 \pm 1.56) \mu\text{g/L}$, $(8.20 \pm 0.93) \mu\text{g/L}$ vs. $(4.88 \pm 1.64) \mu\text{g/L}$, respectively], and the differences were statistically significant ($t = 797.817, P < 0.001$; $t = 8.323, P < 0.001$). **Conclusions** By inhibiting the expressions of Ang-2 and PCT and promoting the expressions of Ang-1 and Tie-2, it may be beneficial to control the condition of ALI patients; Ang-1, Ang-2, Tie-2 and PCT have a better predictive effect on the prognosis of ALI patients, and the detection rate can be improved by comprehensive detection.

Key words: Acute lung injury; Angiopoietin; Procalcitonin; Prognosis

急性肺损伤(ALI)是由于肺内外致病因素(不包括心源性因素)导致的急性和进行性的呼吸衰竭^[1]。ALI典型的病理特征为肺泡顺应性下降、肺容积降低、通气/血流比例失衡有时可伴有肺间质纤维化。肺部影像学表现:非均匀渗出性病变和进展到严重阶段(氧合指数 $<200 \text{ mmHg}$)被称为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。ALI本质是机体失控的炎症反应^[2]。研究显示^[3],在机体血管内皮细胞的生成、发育、成熟及生理和病理过程中,血管生成素都发挥着重要作用,其中作用意义较大的有血管生成素-1(Ang-1)、血管生成素-2(Ang-2)及其受体(Tie-2)。有研究提示降钙素原(PCT)参与了炎症反应、组织损害的过程^[4],且PCT作为近年来诊断细菌性感染的细胞因子指标,在感染性疾病的诊断中得到广泛应用。本研究通过联合检测血清Ang-1, Ang-2, Tie-2和PCT水平的变化来评估ALI的病情及预后,为防治ALI提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2017年3月南通大学附属医院重症监护病房(ICU)确诊为ALI的病人102例。入选标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)诊断依据:参照2006年急性肺损伤诊断标准与指南^[5]。其中男性52例,女性50例,年龄 (61.97 ± 6.40) 岁。疾病分布为:中毒31例,重症创伤29例,肺炎22例,重症胰腺炎8例,吸人性肺炎8例,溺水4例。排除标准:(1)合并胸腹联合伤、腹部外伤、骨折等多发伤;(2)妊娠;(3)1周前有细菌感染;(4)慢性病(如高血压、泌尿系统疾病、糖尿病、心功能不全等)及使用免疫抑制剂等;(5)未完成相关检测及失随访者。选取同期体检健康成年人50例作为对照组。其中男性29例,女性21例,年龄 (61.84 ± 7.25) 岁。ALI组和对照组的年龄、性别进行比较,差异无统计学意义($t = 0.905, P = 0.365$; $t = 0.664, P = 0.490$)。再根据病人入院到随访28 d结束后的

生存情况将ALI组分存活组和死亡组。本研究经南通大学附属医院医学伦理委员会批准,所有病人的信息均作匿名处理,病人匿名处理后即无需提供知情同意书。

1.2 检验指标及方法 收集性别、年龄、病史等一般资料,常规生化检查,胸部的X片检查。测定肝、肾功能,计算急诊脓毒症病死率评分(MEDS)^[6](均在入院24 h内完成)。并在入院后24 h内、第28天分别抽取病人外周静脉血3 mL,按照酶联免疫吸附测定法(ELISA)试剂盒说明书进行血清Ang-1、Ang-2、Tie-2、PCT的检测。随访28 d,记录随访期间死亡病例数。对照组同步进行检测。

1.3 质量控制 (1)实验设计阶段:明确研究目的并制定完善调查方案。(2)实施阶段:体检和实验室检查项目所用仪器符合相关国家测量标准,检测手段正规;所有调查员均接受了正规培训,调查人员对健康手册和医疗记录的内容进行了检查,以确保数据的准确性和完整性。(3)数据录入及分析:选择经过培训的人员进行资料录入,在录入前后采用人工和计算机两种方式检查数据是否存在逻辑错误。

1.4 统计学方法 所有数据均采用SPSS 17.0进行统计处理,经检验所有的数据符合正态性分布,统计方法采用两独立样本资料 t 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALI组与对照组血清中Ang-1、Ang-2、Tie-2与PCT及MEDS评分的比较(入院24 h) ALI组与对照组比较结果显示,Ang-2、PCT水平及MEDS评分较高,Ang-1、Tie-2水平较低,均差异有统计学意义($P < 0.001$),具体数据见表1。

2.2 存活组与死亡组Ang-1、Ang-2、Tie-2与PCT水平变化比较 存活组中男性41例,女性38例,年

表1 ALI组与对照组血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 及 MEDS 评分的比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Ang-1/($\mu\text{g/L}$)	Ang-2/($\mu\text{g/L}$)	Tie-2/($\mu\text{g/L}$)	PCT/($\mu\text{g/L}$)	MEDS 评分/分
对照组	50	2.07 $\pm$ 0.15	1.75 $\pm$ 0.22	1.51 $\pm$ 0.31	0.31 $\pm$ 0.15	2.97 $\pm$ 0.33
ALI 组	102	0.99 $\pm$ 0.08	18.63 $\pm$ 3.03	0.96 $\pm$ 0.08	9.52 $\pm$ 1.22	10.59 $\pm$ 2.06
<i>t</i> 值		78.921	153.629	228.818	22.545	420.623
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表2 急性肺损伤病人存活组和死亡组血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 水平比较

组别	例数	性别/例		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	Ang-1/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	Ang-2/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	Tie-2/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)	PCT/ ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)
		男	女					
存活组	79	41	38	59.5 $\pm$ 16.6	0.85 $\pm$ 0.32	8.30 $\pm$ 0.98	1.08 $\pm$ 0.64	8.20 $\pm$ 0.93
死亡组	23	11	12	64.3 $\pm$ 18.2	0.66 $\pm$ 0.07	11.01 $\pm$ 1.21	0.61 $\pm$ 0.14	13.65 $\pm$ 3.68
<i>t</i> 值		0.731		18.453	20.241	14.197	16.515	277.114
<i>P</i> 值		0.311		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

龄(59.5 $\pm$ 16.6)岁;死亡组中男性 11 例,女性 12 例,年龄(64.3 $\pm$ 18.2)岁。两组年龄比较差异有统计意义($t = 18.453$, $P < 0.001$),性别比较差异无统计学意义($t = 0.731$, $P = 0.311$)。Ang-1 和 Tie-2 水平比较,死亡组低于存活组,而 Ang-2 和 PCT 水平死亡组高于存活组(入院 24 h),差异有统计学意义(均 $P < 0.001$)。具体数据见表 2。

2.3 存活组病人入院 24 h、治疗 28 d 后血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 水平比较 存活组病人治疗后 Ang-2、PCT 明显下降,Ang-1 和 Tie-2 水平显著升高,差异有统计学意义(均 $P < 0.001$),具体数据见表 3。

表3 存活急性肺损伤病人入院 24 h、治疗 28 d 后血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 水平比较/($n = 79$, $\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

时间	Ang-1	Ang-2	Tie-2	PCT
入院 24 h	0.85 $\pm$ 0.32	8.30 $\pm$ 0.98	1.08 $\pm$ 0.64	8.20 $\pm$ 0.93
治疗 28 d 后	1.30 $\pm$ 0.57	2.09 $\pm$ 1.56	1.49 $\pm$ 0.57	4.88 $\pm$ 1.64
<i>t</i> 值	35.805	797.817	10.441	8.323
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

全球每年有相当一部分病人罹患急性肺损伤,ALI 重在及早诊断,及时治疗。ALI 的病因及发病机制尚不十分明确,主要观点:(1)炎症反应介导:各种病因诱发的肺内或全身过度活化的炎症反应是引起 ALI 的主要发病机制。肺内多形核细胞(PMN)、肺泡巨噬细胞(PAM)等炎症细胞的激活以及大量炎性介质、细胞因子的释放,在 ALI 的发生发展中发挥了重要的作用。(2)凝血和纤

溶系统失衡:凝血和纤溶系统的异常在 ALI 发病机制中有重要意义。发生 ALI 时,病人全身及肺内凝血和纤溶系统异常,常处于高凝状态,而高凝状态对 ALI 的炎症反应也有明显的促进作用。(3)细胞凋亡:细胞凋亡参与了 ALI 的发病过程,其中包括 PMN 凋亡延迟,PAM、肺血管内皮细胞和肺泡上皮细胞凋亡增加,而细胞凋亡的调控与细胞因子密切相关,PMN 的凋亡延迟,造成 PMN 持续处于激活状态及持续释放毒性内容物,由此引发和加速 ALI 的发生。肺泡上皮细胞凋亡会引起肺泡内蛋白含量增加,肺泡间隔增大,PMN 聚集,炎性因子分泌,均可能导致 ALI 的发生,可见 ALI 的发病机制错综复杂,各层面间相互影响与联系,从而导致和推动 ALI 的发生与发展。

ALI 有效地诊治如果能在发病 1 h 内进行,病人存活率将达到 80% 以上;而诊治发生在感染 6 h 之后才进行,病人的生存率就会下降到 30%^[7]。由于检测手段及治疗上的进步,近年来发现 ALI 病人的病死率已经下降至 7%~16%^[7]。但因发病率的持续上升、总致死人数居高不下,仍为 ICU 的首要死亡原因^[8-9]。因此,临床迫切需要适用于急诊室的 ALI 有效检测方法。本文评估了血管生成素对于 ALI 病人的早期诊断意义,并且将这些因子与 PCT 相结合,联合检测,为改善病人预后提供依据。

血管生成素(Ang)是一族分泌型生长因子,该家族由 Ang-1、Ang-2、Ang-3 和 Ang-4 组成,在胚胎血管发育、血管重塑和炎症反应等多方面起关键作用,其因子 Ang-2 拮抗 Ang-1,同时可以和 Tie-2 结

合,可以促进内皮细胞激活,破坏内皮屏障功能,从而促进血管通透性和炎症反应^[10]。Ang-2 是一个前炎症细胞因子,是预测 ALI 的发展和预后的重要指标并可导致 ALI 血管通透性增加,本研究结果显示,ALI 组与对照组比较:Ang-2、PCT 水平较高,Ang-1、Tie-2 水平较低,差异有统计学意义。由于 PCT 的前体是降钙素,降钙素在机体正常的情况下仅有少量在甲状腺细胞转化为降钙素原,故健康人体内 PCT 水平极低,但在机体受到损伤后,肺泡内皮细胞可以产生 PCT,故在 ALI 病人血清中可以检测到 PCT^[11]。袁媛等^[12]研究表明,PCT 在严重感染(如细菌、寄生虫和真菌感染等)存在全身表现时可以升高,PCT 随着细菌感染的炎症反应严重度增加而升高,对全身炎症反应综合征(SIRS)和全身性感染有较高的诊断价值,这与本研究结果相符合。临床上检测血清中 PCT 有助于协助临床治疗及判断预后与 PCT 是一种炎性介质有关^[13]。有研究显示^[14],血清中 PCT 在全身细菌感染的病人可以长时间快速增加并维持,而在自身免疫性疾病,病毒感染和其他病人中维持较低水平。另研究表明^[7],血清中 Ang-2 水平在脓毒症和非脓毒症损伤所致的 ALI/ARDS 病人血清中是升高的,这与本研究的结果相一致。在本研究中,死亡组血清中 Ang-2、PCT 和 MEDS 水平均高于存活组,Ang-1、Tie-2 水平低于存活组,说明 ALI 病人血清 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 水平对病情评估和预后具有重要价值。这与陈金亮等^[15]研究得出的结论,死亡组 24 h 血清中 PCT 高于存活组相一致。Ang-1 对各种原因引起的 ALI 均有保护作用,其机制是 Ang-1 能使其受体 Tie-2 结合后使 Tie-2 磷酸化,磷酸化的位点结合下端的效应分子而产生生物学作用,从而减轻血管渗透性及炎症反应^[16]。因此 Ang-1、Tie-2 表达水平的升高,Ang-2、PCT 表达水平的降低,在减轻肺毛细血管渗透及抗炎方面发挥着重要作用。故本研究得出初步结论,通过抑制 Ang-2、PCT 的表达并促进 Ang-1、Tie-2 表达,有利于控制 ALI 病人的病情。故本研究提示结合 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 综合检测有助于早期诊断 ALI 并对预后进行评估。

综上所述,定期监测血清中 Ang-1、Ang-2、Tie-2、PCT 水平的变化,可以了解病人的感染情况,为 ALI 病情严重程度的评价提供了依据。早期进行 MEDS 评分及 Ang-1、Ang-2、Tie-2 与 PCT 综合检测对 ICU

中 ALI 病人预后做出快速评估,可为临床医师判断病情提供了理论依据。但由于本研究病例数较少,选择病情严重程度不同,有待更大规模的临床研究来进一步验证。

参考文献

- [1] 刘子宸,吴棣,王刚,等. 金纳多注射液对脂多糖致急性肺损伤大鼠肺组织中核因子- κ B 表达的影响[J]. 安徽医药,2015,19(12):2288-2291.
- [2] SAHARAN S, LODHA R, KABRA SK. Management of acute lung injury/ARDS[J]. Indian J Pediatr, 2010, 77(11):1296-1302.
- [3] 冯琳琳,张玉想. Ang-2 与 ALI/ARDS 血管外肺水的关系及临床意义[J]. 中国急救医学,2011,31(1):75-79.
- [4] KITAMURA Y, NOMURA M, SHIMA H, et al. Acute lung injury associated with systemic inflammatory response syndrome following subarachnoid hemorrhage: a survey by the Shonan Neurosurgical Association[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2010, 50(6):456-460.
- [5] 马晓春,王辰,方强,等. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南(2006)[J]. 中国危重病急救医学,2006,16(12):1-6.
- [6] 赵永祯,李春盛. 急诊脓毒症病死率评分在急诊脓毒症患者中的应用[J]. 中华急诊医学杂志,2011,20(8):797-802.
- [7] 顾勤,陈鸣. 脓毒症的早期识别与规范治疗[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(2):126-129.
- [8] 商娜. 脓毒症流行病学研究[J]. 中国急救医学,2013,33(1):8-12.
- [9] 王宁湘,祝益民. 高容量血液滤过在脓毒症中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(1):62-64.
- [10] XU YN, ZHANG Z, MA P, et al. Adenovirus-delivered angiopoietin 1 accelerates the resolution of inflammation of acute endotoxic lung injury in mice[J]. Anesth Analg, 2011, 112(6):1403-1410.
- [11] 彭春红,李云,张湘燕,等. MEDS 评分结合血清降钙素原对脓毒症早期诊断和预后价值的评价[J]. 贵州医药,2014,38(6):487-490.
- [12] 袁媛,刘若彬,王冬,等. 乌司他丁对内毒素致大鼠急性肺损伤时血清超敏 C-反应蛋白和降钙素原的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2011,5(22):6771-6773. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.22.052.
- [13] 杨松,张耀亭. PCT 与感染相互关系的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2013,18(9):1666-1668.
- [14] IRWIN AD, CARROL ED. Procalcitonin[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2011, 96(6):228-233.
- [15] 陈金亮,陈建荣,薛垒喜,等. ALI/ARDS 患者呼出气冷凝液和血清中 PCT 检测及其临床意义[J]. 临床肺科杂志,2015,20(1):58-61.
- [16] 何岱昆,申捷,张琳,等. 地塞米松对大鼠光气急性肺损伤血管生成素-1、2 的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(3):294-300.

(收稿日期:2017-08-30,修回日期:2017-09-19)