

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.14.012

文章编号: 1005-8982(2016)14-0058-05

论著

可溶性内皮细胞蛋白 C 受体和高敏 C 反应蛋白 水平预测糖尿病患者血管并发症的价值

蒙绪标,符兰芳,刘婷婷,郑地明

(中南大学湘雅医学院附属海口医院 内分泌科,海南 海口 570208)

摘要:目的 探讨可溶性内皮细胞蛋白 C 受体(sEPCR)和高敏 C 反应蛋白(hsCRP)预测糖尿病(DM)患者血管并发症的价值。**方法** 20 例 1 型 DM 患者、30 例 2 型 DM 患者及 30 例健康志愿者纳入该次研究。酶联免疫吸附法(ELISA)来测定受试者血清 sEPCR 和 hsCRP 含量。**结果** 与对照组相比,两种类型糖尿病患者中 sEPCR 和 hsCRP 水平都升高。sEPCR 能够预测 1 型糖尿病患者大血管并发症和血栓形成, P 值分别为 0.016 和 0.015。而 hsCRP 可以明显预测 2 型糖尿病患者的大血管并发症, $P=0.042$ 。**结论** 1 型和 2 型糖尿病患者 sEPCR 和 hsCRP 水平高于健康志愿者,提示其血管内皮功能损伤。sEPCR 对 1 型糖尿病患者大血管并发症和血栓形成有一定预测作用,而 hsCRP 对 2 型糖尿病患者大血管并发症有一定预测作用。

关键词: 糖尿病;sEPCR;hsCRP;血管并发症

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Role of sEPCR and hsCRP levels in prediction of vascular complications of patients with diabetes mellitus

Xu-biao Meng, Lan-fang Fu, Ting-ting Liu, Di-ming Zheng

(Department of Endocrinology, the Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou, Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To measure soluble endothelial protein C receptor (sEPCR) and high-sensitivity C reactive protein (hsCRP) levels as markers of endothelial damage in both types of diabetes mellitus (DM) and to determine if they can be used as predictors of vascular complications. **Methods** Fifty patients with DM (20 with type 1 and 30 with type 2 DM) and 30 healthy subjects were included. All were subjected to measurement of sEPCR and hsCRP by enzyme linked immunosorbent assay. **Results** sEPCR and hsCRP were significantly increased in both types of DM when compared to the control group. sEPCR was a significant predictor of macrovascular complications and thrombosis in type 1 DM ($P = 0.016$ and $P = 0.015$, respectively), while hsCRP was a significant predictor of macrovascular complications in type 2 DM ($P = 0.042$). **Conclusions** Patients with type 1 or type 2 DM exhibit higher sEPCR and hsCRP levels compared to healthy controls, which suggest endothelial damage. sEPCR could be used as a predictor of macrovascular complications and thrombosis in type 1 DM, whereas hsCRP might be used as a predictor of macrovascular complications in type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus; sEPCR; hsCRP; vascular complication

血管内皮功能障碍是 1 型和 2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者微血管和大血管病变重要因素^[1]。血管内皮功能障碍不仅是血管并发症的重

要发病因素,也是影响其发展进程与临床后遗症的重要因素^[2]。大血管并发症的类型主要有冠状动脉疾病、外周动脉疾病及中风,而微血管并发症主要包

收稿日期:2015-12-28

[通信作者] 郑地明, E-mail: 32170485@qq.com

括糖尿病肾病、糖尿病神经病变及糖尿病视网膜病变。内皮功能障碍是指内皮层失去生理特性,转变为血管收缩、血栓或致炎因子状态^[6]。可溶性内皮细胞蛋白 C 受体(soluble endothelial protein C receptor, sEPCR)是内皮细胞蛋白 C 受体胞外域裂解产物^[6]。内皮细胞蛋白 C 受体是 1 型跨膜蛋白,主要在大血管内皮中表达^[6]。全身炎症患者体内 sEPCR 水平将升高,并且可能引发血栓^[6]。抗凝血疗法可降低 sEPCR 水平^[7]。高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hsCRP)是急性期反应物,也是炎症敏感标志物。许多研究证实,即使是在临床正常范围内,hsCRP 也是代谢综合征前兆,是 2 型糖尿病患者早期心血管疾病的独立预测因子。本研究主要探讨 1 型与 2 型糖尿病患者内皮损伤标志物 sEPCR 和 hsCRP 水平,预测糖尿患者血管并发症的价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入 2013 年 1 月 -2013 年 12 月在海口医院内分泌门诊就诊的 20 例 1 型 DM 患者和 30 例 2 型 DM 患者,同时纳入同期在本院进行体检的 30 例健康志愿者作为对照组。1 型糖尿病患者平均病程(12.2 ± 9.4)年(1 ~ 31 年),中位值为 10 年。2 型糖尿病患者平均病程(10.8 ± 5.7)年(4 ~ 25 年),中位值为 9 年。50 例糖尿病患者中 16 例男性和 34 例女性。1 型 DM 患者组中,10 例(50%)伴有高血压,3 例(15%)伴有微血管并发症,1 例伴有神经病变,2 例伴有肾病,4 例(20%)伴有冠状动脉疾病(大血管并发症),1 例(5%)伴有肾病和冠状动脉疾病,6 例(30%)为单纯性 DM,无其他并发症。2 型 DM 患者组中,18 例(60%)伴有高血压,6 例(20%)伴有微血管并发症,1 例伴有神经病变,4 例伴有肾病,1 例伴有视网膜病变,3 例(30%)伴有大血管并发症,其中有 2 例伴有冠状动脉疾病、1 例伴有外周动脉疾病,1 例(3.3%)伴有肾病兼冠状动脉疾病,8 例(26.7%)为单纯性 DM,无其他并发症。患者用药史:23%的患者曾服用辛伐他汀(降血脂药物),33%的患者曾服用镇痛剂(24%对乙酰氨基酚,9%阿司匹林)。41%的患者曾服用抗高血压剂(22%血管紧张素酶抑制肽,9%钙通道阻滞剂,6%选择性 β 受体阻滞剂,4%非选择性 β 受体阻滞剂)。9%的患者曾服用黄嘌呤氧化酶抑制剂,6%的患者曾服用呋喃苯胺酸。6%的患者曾服用硫酸低铁。24%的患者曾摄入钙与维

生素 D(13%维生素 D,11%钙)。另外,11%的患者曾服用叶酸,11%的患者曾服用雷尼替丁,6%的患者曾服用奥美拉唑。1 型糖尿病患者曾接受胰岛素治疗。2 型糖尿病患者曾单独或与二甲双胍联合口服降糖药。所有糖尿病患者均有完整病史资料。吸烟或全身炎症疾病或感染患者被排除在研究之外。对照组为 8 名男性和 22 名女性。

1.2 样本采集

试验组与对照组受试者空腹 12 h 后,无菌条件下采集 3 ml 静脉血。血液离心 15 min,将血清分离成两部分。一部分用于测定生化标志物,而另一部分保存在 -80℃冰箱中,用于测定 sEPCR 和 hsCRP。

1.3 检测方法

采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)测定可溶性内皮细胞蛋白 C 受体和高敏 C 反应蛋白水平。sEPCR ELISA 和 hsCRP 试剂盒购自美国 R&D 公司。hsCRP 试剂批内精度 CV%为 8.3% ~ 15.2%,而 hsCRP 试剂批间精密度 CV%为 7.8% ~ 9.9%。贝克曼生化仪测定血糖、尿素、肌酐、胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)和低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数或范围表示。根据数据分布,组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验。多重回归分析 hsCRP 和 sEPCR 与血管并发症和血栓形成的独立相关性。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

1 型糖尿病患者包括男性 7 例和女性 13 例(男女比例为 1 : 1.9),2 型糖尿病患者包括男性 12 例和女性 18 例(男女比例为 1 : 1.5)。1 型糖尿病组,年龄 18 ~ 70 岁,平均(45.9 ± 16.7)岁。2 型糖尿病组,年龄 22 ~ 80 岁,平均(52.4 ± 13.6)岁。1 型糖尿病组和 2 型糖尿病组患者年龄比较,差异无统计学意义(*P* = 0.136;见表 1)。两组间患者病程差异也无统计学意义(*P* = 0.246;见表 1)。对照组 8 例男性和 22 例女性,男女比例为 1 : 2.8;年龄 20 ~ 60 岁,平均(36.6 ± 12.5)岁。与对照组相比,两组糖尿病组的患者年龄都较大。与对照组相比,1 型糖尿病患者血糖和肌酐水平升高,而胆固醇、三酰甘油和糖化血红蛋白

表 1 患者一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组	1 型糖尿病组	2 型糖尿病组
年龄 / 岁	36.6 ± 12.5	45.9 ± 16.7	52.4 ± 13.6
t/P 值		t = 7.883, P ₁ = 0.041	t = 15.721, P ₁ = 0.000; t = 2.172, P ₂ = 0.136
葡萄糖 / (mg/dl)	85.8 ± 17.1	211.8 ± 109.0	171.9 ± 83.6
t/P 值		t = 18.272, P ₁ = 0.000	t = 19.287, P ₁ = 0.000; t = 1.873, P ₂ = 0.175
胆固醇 / (mg/dl)	160.8 ± 29.1	206.1 ± 61.5	201.9 ± 51.8
t/P 值		t = 10.283, P ₁ = 0.009	t = 13.874, P ₁ = 0.004; t = 0.943, P ₂ = 0.804
三酰甘油 / (mg/dl)	87.5 ± 43.5	146.7 ± 92.5	192.8 ± 131.3
t/P 值		t = 8.487, P ₁ = 0.017	t = 17.627, P ₁ = 0.000; t = 1.422, P ₂ = 0.180
HDL / (mg/dl)	52.2 ± 10.8	50.2 ± 18.4	42.9 ± 13.8
t/P 值		t = 1.042, P ₁ = 0.754	t = 9.473, P ₁ = 0.013; t = 1.972, P ₂ = 0.116
LDL / (mg/dl)	106.3 ± 22.5	118.4 ± 38.4	120.8 ± 40
t/P 值		t = 1.563, P ₁ = 0.371	P ₁ = 0.168; P ₂ = 0.831
尿酸 / (mg/dl)	29.5 ± 7.9	41.8 ± 34.2	35.6 ± 28.7
t/P 值		t = 2.169, P ₁ = 0.138	t = 1.485, P ₁ = 0.478; t = 1.463, P ₂ = 0.491
肌酐 / (mg/dl)	0.4 ± 0.1	1.2 ± 0.9	1.2 ± 0.9
t/P 值		t = 14.892, P ₁ = 0.001	t = 19.286, P ₁ = 0.000; P ₂ = 0.825
糖化血红蛋白 % / (mmol/mol)	4.6 ± 0.7 (27 ± 16)	10.2 ± 2.7 (88 ± 6)	7.9 ± 2.6 (63 ± 5)
t/P 值		t = 13.874, P ₁ = 0.004	t = 15.126, P ₁ = 0.003; t = 1.981, P ₂ = 0.115

注: P₁ 是与对照组比较, P₂ 是指 2 型和 1 型糖尿病患者比较

白水平增加。LDL、HDL 与尿素差异无统计学意义。另一方面, 与对照组相比, 2 型糖尿病患者血糖、肌酐和三酰甘油水平升高。此外, 胆固醇和糖化血红蛋白水平也增加。LDL 与尿素差异无统计学意义。1 型 DM 患者与 2 型 DM 患者相比, 所有生化参数差异均无统计学意义(表 1)。

2.2 1 型、2 型糖尿病患者及健康志愿者 sEPCR 和 hsCRP 水平比较

与对照组相比, 1 型 DM 患者 sEPCR 和 hsCRP 水平均升高(P < 0.05), 而 2 型 DM 患者的 sEPCR 和 hsCRP 水平升高。1 型 DM 患者与 2 型 DM 患者相比, sEPCR 和 hsCRP 水平差异无统计学意义(表 2)。根据糖尿病患者并发症情况分组分析后发现, 与对照组相比, 单纯糖尿病患者的 sEPCR 和 hsCRP 水平升高; 并发高血压的糖尿病患者 hsCRP 水平升高, 但 sEPCR 水平差异无统计学意义; 伴大血管并发症和血栓形成的糖尿病患者 sEPCR 和 hsCRP 水平均升高; 伴微血管并发症的糖尿病患者 sEPCR 水平升高, 但 hsCRP 水平差异无统计学意义(表 3)。

2.3 sEPCR 和 hsCRP 与糖尿病患者临床参数相关性分析

多元回归分析表明 1 型 DM 患者的 sEPCR 水平与病程显著相关 (F = 4.691; b = 0.455; P = 0.040),

表 2 1 型、2 型糖尿病患者与对照组受试者 sEPCR 和 hsCRP 水平比较

参数	对照组	1 型糖尿病组	2 型糖尿病组
sEPCR / (ng/ml)			
均值 ± 标准差	0.36 ± 0.09	0.8 ± 1.97	0.4 ± 0.1
中位值	0.34	0.36	0.375
范围	0.31-0.61	0.32-9.2	0.22-0.9
t ₁		13.874	8.144
P ₁		0.004	0.036
t ₂			0.172
P ₂			0.944
hsCRP / (g/ml)			
均值 ± 标准差	0.03 ± 0.04	0.09 ± 0.08	6.1 ± 0.08
中位值	0.02	0.055	0.1
范围	0.01-0.189	0.004-0.2	0.01-0.2
t ₁		5.478	21.672
P ₁		0.052	0.000
t ₂			1.053
P ₂			0.622

注: P₁ 是 2 型或 1 型糖尿病患者指与对照组比较, P₂ 是指 2 型和 1 型糖尿病患者比较

而 hsCRP 与病程及高血压均显著相关(与病程相关时, $F=4.282$; $b=0.583$; $P=0.018$; 与高血压相关时, $b=0.522$; $P=0.031$)。2 型 DM 患者 sEPCR 与病程、高血压等参数均无显著相关性,而 hsCRP 与血糖显著相关($F=3.314$; $b=0.400$; $P=0.030$)。1 型 DM 患者 sEPCR 水平($b=0.539$; $t=2.706$; $P=0.016$)和 BMI ($b=-0.503$; $t=-2.402$; $P=0.030$)能够预测大血管并

发症(表 4)。2 型 DM 患者 hsCRP($b=0.365$; $t=2.138$; $P=0.042$)和胆固醇($b=0.455$; $t=2.706$; $P=0.012$)能够预测大血管并发症(表 4)。两种 DM 患者中, sEPCR 和 hsCRP 都不能预测微血管并发症。1 型 DM 患者 sEPCR 水平($b=0.526$; $t=2.742$; $P=0.015$)和胆固醇($b=0.463$; $t=2.234$; $P=0.046$)能够预测血栓形成。

表 3 不同并发症糖尿病患者 sEPCR 和 hsCRP 水平比较

参数	单纯性糖尿病患者 ($n=14$)	伴高血压的糖尿病 患者($n=20$)	伴微血管并发症的 糖尿病患者($n=9$)	伴大血管并发症的 糖尿病患者($n=7$)	伴血栓形成的糖尿 病患者($n=5$)	对照组 ($n=30$)
sEPCR/(ng/ml)						
均值±标准差	0.43±0.14	0.36±0.05	0.44±0.20	1.5±3.1	2.2±3.9	0.36±0.09
中位值	0.36	0.37	0.37	0.41	0.45	0.34
范围	0.32-0.75	0.22-0.47	0.23-0.90	0.33-9.2	0.33-9.2	0.31-0.61
t_1	9.563	1.682	1.512	10.112	12.147	
P_1	0.034	0.372	0.485	0.027	0.029	
t_2		0.285	0.162	1.382	1.117	
P_2		0.734	0.948	0.144	0.208	
hsCRP/(g/ml)						
均值±标准差	0.17±0.07	0.088±0.067	1.0±0.08	0.13±0.07	0.11±0.09	0.033±0.038
中位值	0.13	0.0785	0.07	0.16	0.16	0.02
范围	0.004-0.2	0.01-0.200	0.008-0.200	0.007-0.2	0.007-0.2	0.01-0.189
t_1	13.872	10.182	12.147	9.872	6.682	
P_1	0.001	0.006	0.003	0.020	0.054	
t_2		0.582	0.283	0.372	0.137	
P_2		0.343	0.845	0.601	0.924	

注: P_1 是指不同并发症糖尿病患者与对照组比较, P_2 是指不同并发症糖尿病患者与单纯糖尿病患者比较

表 4 1 型和 2 型糖尿病患者大血管并发症和血栓形成的预测因素

参数	1 型糖尿病患者			2 型糖尿病患者		
	b	t 值	P 值	b	t 值	P 值
大血管并发症						
肌酐/(mg/dl)	-0.297	-1.416	0.177	-0.191	-1.121	0.273
BMI/(kg/m ²)	-0.503	-2.402	0.030	-0.248	-1.433	0.164
胆固醇/(mg/dl)	0.408	1.904	0.076	0.455	2.706	0.012
葡萄糖/(mg/dl)	0.187	0.968	0.350	-0.123	-0.626	0.538
sEPCR/(ng/ml)	0.539	2.706	0.016	0.101	0.534	0.598
hsCRP/(g/ml)				0.365	2.138	0.042
血栓形成						
BMI/(kg/m ²)	-0.350	-1.712	0.118	-0.143	-0.735	0.469
胆固醇/(mg/dl)	0.463	2.234	0.046	-0.022	-0.111	0.912
sEPCR/(ng/ml)	0.526	2.742	0.015	0.040	0.202	0.841

3 讨论

心血管疾病是糖尿病常见并发症,也是糖尿病患者死亡的主要原因。内皮功能障碍与 1 型和 2 型

DM 相关^[9]。该实验发现糖尿病患者组血浆 sEPCR 水平明显高于健康对照组($P<0.05$),这可能是由于 EPCR 从内皮细胞表面不断脱落引起, VAN-WISSEN

等^[9]研究结果与本研究结果一致。VAN-WISSEN 等还认为 sEPCR 值较高可能与 DM 患者炎症反应和内皮细胞损伤有关。此外,该结果还发现 sEPCR 和 hsCRP 无相关性,提示除炎症反应外,还有多种因素影响 DM 患者 sEPCR 水平升高。本研究还发现 sEPCR 与糖尿病病程显著正相关,提示内皮细胞损伤程度与病程有关,这也被认为是 1 型 DM 患者 sEPCR 升高的混杂因素。此外,单纯性糖尿病、伴大血管并发症和血栓形成糖尿病患者 sEPCR 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$)。与此相反,对照组与伴高血压及微血管并发症($P > 0.05$)糖尿病患者间 sEPCR 水平差异无统计学意义。sEPCR 能够抑制 APC 抗凝血活性,所有 sEPCR 较高患者都处于血栓前状态,更容易形成血栓^[9]。此外,尽管大血管并发症和血栓形成患者 sEPCR 更高,但糖尿病患者亚组内 sEPCR 水平差异无统计学意义,这可能由于样本数较少的原因(大血管并发症患者 $n = 8$, 血栓形成患者 $n = 5$)($P > 0.05$)。将大血管并发症和血栓形成作为独立变量,每种类型 DMsEPCR 与其他参数作为因变量,进行多元回归分析发现 sEPCR 可能对糖尿病患者大血管并发症和血栓形成发病机制起着关键作用,能够预测这些并发症发生。本研究是国内首次证实 sEPCR 能够作为糖尿病患者大血管并发症和血栓形成的预测因子。

本研究还发现 1 型和 2 型糖尿病患者 hsCRP 水平明显高于健康对照组(均 $P < 0.05$)。高血糖症可以促进多种细胞释放肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 6 (IL-6) 等炎症细胞因子,这些细胞因子可以促进肝脏生成与释放 hsCRP,从而使血液循环中 hsCRP 水平升高^[10]。本组 2 型 DM 患者 hsCRP 与血糖呈正相关,1 型 DM 患者病程与高血压都与 hsCRP 显著相关,也可以被认为是 1 型 DM 患者 hsCRP 升高的独立混杂因素。以往研究证实高血压与 hsCRP 血浆水平呈正相关^[11]。高血压可能增加血管氧化应激和对动脉壁的促炎性作用。男性患者 hsCRP 与血糖呈显著正相关($r = 0.5; P = 0.01$),而女性患者则无此相关性。因此,性激素可能影响血糖与 hsCRP 相关性,这可能是男性患者心血管疾病风险较高的一个原因^[12]。此外,与对照组相比,单纯 DM、微血管和大血管并发症、血栓形成和同时罹患高血压和 DM 患者 hsCRP 水平均明显增加($P < 0.05$)。本研究中,hsCRP 被认为是 2 型糖尿病患者大血管并

发病的重要预测因子,可以作为此类患者检测大血管并发症的早期标志物。

总之,与健康对照组相比,1 型和 2 型糖尿病患者表现出较高的 sEPCR 和 hsCRP 水平,说明这些患者可能存在内皮损伤。sEPCR 可以被用作 1 型 DM 患者大血管并发症和血栓形成的预测因子,而 hsCRP 可以被用作 2 型 DM 患者大血管并发症和血栓形成的预测因子。

参 考 文 献:

- [1] 陈蕊华, 蒋晓真, 周龙珠, 等. 血浆可溶性 CD36 与 2 型糖尿病及亚临床大血管病变的关系[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(9): 809-811.
- [2] 刘子睿, 张丽琼, 高丽园, 等. 视网膜微血管内皮细胞在糖尿病视网膜病变变中的研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(8): 2590-2592.
- [3] MARIJA M, POLOVINA, TATJANA S, et al. Endothelial dysfunction in metabolic and vascular disorders [J]. Postgraduate Medicine, 2014, 126(9): 38-53.
- [4] 叶建明, 封建华, 卢国元, 等. 狼疮性肾炎患者血浆可溶性内皮细胞蛋白 C 受体及血栓调节蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(8): 615-617.
- [5] KU S K, HAN M S, PARK E J, et al. Exendin-4 inhibits endothelial protein C receptor shedding in vitro and in vivo [J]. Pharmacological Research, 2014, 84(21): 18-25.
- [6] 徐荷凤. 2 型糖尿病患者血浆可溶性内皮细胞蛋白 C 受体及血栓调节蛋白的变化及意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2012, 22(4): 351-352.
- [7] BILGIC M A, YILMAZ H, BOZKURT A, et al. Relationship of late arteriovenous fistula stenosis with soluble E-selectin and soluble EPCR in chronic hemodialysis patients with arteriovenous fistula [J]. Clinical and Experimental Nephrology, 2015, 19(1): 133-139.
- [8] VAN-WISSEN S, TRIP M D, SMILDE T J, et al. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy[J]. Atherosclerosis, 2002, 165(2): 361-366.
- [9] MEDINA P, NAVARRO S, ESTELLÉS A, et al. Contribution of polymorphisms in the endothelial protein C receptor gene to soluble endothelial protein C receptor and circulating activated protein C levels, and thrombotic risk[J]. Thromb Haemost, 2004, 91(5): 905-911.
- [10] 王拥军. 高血糖症对脑血管病的影响[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(7): 626-631.
- [11] 李长红, 郑斌, 李振海. 恶性高血压患者血浆高敏 C 反应蛋白, 血管性血友病因子和血管性血友病因子裂解酶的变化及意义[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(1): 57-60.
- [12] PFUTZNER A, SCHONDORF T, HANEFELD M, et al. High sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone [J]. J Diabetes Sci Technol, 2010, 4(8): 706-716.

(张西倩 编辑)