

2016 年度重庆市出版专项资金资助项目

循证医学 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.25.032

p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌发病风险的 Meta 分析

张万生, 郭彬彬, 于航, 腾飞, 王立国[△]

(吉林医药学院附属医院泌尿外科, 吉林 132013)

[摘要] **目的** 利用 Meta 分析的方法系统评价 p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌发病风险的关系。**方法** 检索 PubMed、Medline、Ovid、万方和 CNKI 数据库, 筛查 p53 基因 codon72 多态性位点与亚洲人群前列腺癌易感性关联的病例-对照研究。采用 Stata 12.0 软件对获得的各项研究数据进行统计分析, 并评估数据的可靠性和统计文献的发表偏倚等。**结果** Meta 分析显示, p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌发病风险无明显相关性。对对照组来源进行亚组分析结果显示, 基于医院来源的亚组, codon72 多态性在 P vs. A [OR=0.680, 95%CI(0.546, 0.847), P=0.001]、PP vs. AA [OR=0.409, 95%CI(0.260, 0.645), P=0.000]、PA+PP vs. AA [OR=0.513, 95%CI(0.350, 0.749), P=0.001] 等模型中均能显著降低亚洲人群的前列腺癌易感性。然而, 在对照组来源基于普通人群的亚组中, codon72 多态性位点在 PA vs. AA [OR=1.664, 95%CI(1.272, 2.177), P=0.000] 和 PA+PP vs. AA [OR=1.314, 95%CI(1.020, 1.693), P=0.003 6] 的基因型中却增加了亚洲人群前列腺癌发生的危险性。根据是否符合 HWE 平衡进行了亚组分析, 结果发现, 在不符合 HWE 平衡的亚组中, p53 基因 codon72 多态性在 PP vs. AA [OR=0.251, 95%CI(0.135, 0.467), P=0.000] 和 PA+PP vs. AA [OR=0.564, 95%CI(0.330, 0.964), P=0.036] 的基因型中是降低亚洲人群前列腺癌易感性的一个保护因素。**结论** p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌易感性无关。

[关键词] 前列腺肿瘤; p53 基因; codon72; 多态性**[中图分类号]** R697+3**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3556-04**A meta analysis of p53 gene codon72 polymorphism and onset risk of prostate cancer among Asian population**Zhang Wansheng, Guo Binbin, Yu Hang, Teng Fei, Wang Ligu[△]

(Department of Urology Surgery, Affiliated Hospital of Jinlin Medical College, Jilin, Jilin 132013, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the relationship between p53 gene codon72 polymorphism and onset risk of prostate cancer (PCa) among Asian population by meta-analysis. **Methods** The databases of PubMed, Medline, Ovid, Wanfang and CNKI were retrieved for screening the case control trials on the relationship between p53 gene codon72 polymorphism and onset risk of PCa among Asian population. The obtained data were statistically analyzed by using the Stata 12.0 software, moreover the data reliability and publication bias of statistical literature were evaluated. **Results** The meta analysis showed that the p53 gene codon72 polymorphism had no obvious correlation with PCa onset risk in Asian population. The subgroup analysis results on the control source showed the coden72 polymorphism in P vs. A, PP vs. AA, PA+PP vs. AA models based on the hospital source subgroup could significantly decrease the Pca susceptibility among Asian population [P vs. A; OR= 0.680, 95%CI(0.546, 0.847), P=0.001; PP vs. AA; OR=0.409, 95%CI(0.260, 0.645), P=0.000; PA+PP vs. AA; OR=0.513, 95%CI(0.350, 0.749), P=0.001], whereas the codon 72 polymorphism in PA vs. AA and PA+PP vs. AA genotypes in the control source subgroup based on the common population increased the PCa onset risk among Asian population [PA vs. AA; OR=1.664, 95%CI(1.272, 2.177), P=0.000; PA+PP vs. AA; OR=1.314, 95%CI(1.020, 1.693), P=0.003 6]. The subgroup analysis was conducted according to whether conforming to the HWE equilibrium, the results showed p53 gene codon 72 polymorphosm was a protective factor for decreasing PCa susceptibility among Asian population in the subgroup unconforming to the HWE equilibrium [PP vs. AA; OR=0.251, 95%CI(0.135, 0.467), P=0.000; PA+PP vs. AA; OR=0.564, 95%CI(0.330, 0.964), P=0.036]. **Conclusion** p53 gene codon72 polymorphism has no relation with PCa susceptibility among Asian population.

[Key words] prostate neoplasms; p53 gene; codon72; polymorphism

前列腺癌(prostate cancer, PC)是男性泌尿生殖系统中最为常见的恶性肿瘤。在美国, 前列腺癌发病率位居所有男性恶性肿瘤首位, 占男性肿瘤新发病例的 25%。统计指出, 仅 2009 年, 美国新诊断的 PC 病例就高达 19 000 例, 累计死亡病例 27 000 例^[1]。至今, 我国前列腺癌的发病率仍远远低于欧美等发达国家, 但是随着社会老龄化进展、饮食结构及生活方式改变以及当前疾病诊断水平的不断提高, 我国前列腺癌患者临床诊断率不断上升, 然而, 关于该疾病的病因目前尚未明确。近年来, 研究指出基因等遗传因素在前列腺癌的发病机制中起到了重要作用^[2-3]。

p53 是一种抑癌基因, 在细胞生长调节、分裂及凋亡中起着至关重要的作用^[4]。该基因位于 17p13 上, 其突变是人类所有癌症类型中最为常见的一种^[5]。除体细胞突变外, 野生型 p53 基因多态性也可以改变该基因的功能。在普通人群中, 与肿瘤发生、发展相关最为密切的多态性是 p53 基因密码子 72 所编码的精氨酸(CGC)被脯氨酸(CCC)取代^[6]。这种氨基酸序列的变化, 可以影响 p53 蛋白与靶基因反应元件结合的能力, 或改变 p53 蛋白的稳定性及该基因与其他蛋白的相互作用^[7]。这种改变可以促进肿瘤的发生发展, 导致肿瘤患者预后不良^[8]。

在过去的几十年间,有大量的研究探讨了 p53 基因 codon72 多态性与各种肿瘤易感性的关联,包括肺癌、膀胱癌、肝癌和前列腺癌等。然而,这些研究结论却不尽相同。这主要归因于单个研究所纳入人群不同、纳入病例的标准及各自研究规模等的差异。本 Meta 分析拟综合以往发表的所有有关亚洲人群前列腺癌易感性文献来进一步明确 p53 基因 codon72 多态性位点与亚洲人群前列腺癌易感性的关联。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)已经公开发表的研究,内容涉及 p53 基因 codon72 多态性的基因型频率与亚洲人群前列腺癌的独立病例-对照研究;(2)病例组和对照组诊断明确,统计方法得当,数据明确,有综合统计指标;(3)各文献研究方法类似;(4)同一研究机构针对同一人群进行研究分析的文献,选择最近发表或者样本量最大的 1 篇文献作为研究对象。

1.2 剔除标准 (1)原始文献的内容未涉及 p53 基因 codon72 多态性的研究;(2)重复报道的病例-对照研究;(3)资料提供不完整,在与原作者联系后未取得补充数据的研究。

1.3 检索策略 采用 p53、polymorphism、mutation、variant、genotype、prostate cancer、prostate tumor、prostate carcinoma、prostate neoplasm 等作为英文关键词,使用 PubMed、Medline 和 Ovid 对与关键词相关的文献进行检索,使用 p53、前列腺癌、前列腺肿瘤等为中文检索词,在 CNKI 和万方数据库上进行检索。对所检索到的全文进行评价,分析其中是否含有研究 p53 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌易感性的关系的相关信息。

1.4 资料提取 由 2 位研究者分别进行数据提取。并按照纳入和排除标准逐一筛选,最终纳入 7 篇符合条件的文献,共有

病例 1 068 例,对照 1 187 例。

1.5 统计学处理 采用 Stata 12.0 软件进行分析。计数资料采用比数比(odds ratio,OR)和 95%可信区间(confidence interval,95%CI)表达。(1)异质性的检验:数据合并前进行异质性分析。采用 Q 检验和 I² 检验,若 P>0.05 或 I²<50% 提示各研究间不存在异质性或者异质性较小,计算采用固定效应模型分析,反之,则采用随机效应模型。(2)H-W 遗传平衡检验。(3)偏倚的评价:以漏斗图的对称性及宽度范围来评价。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征 文献筛选流程见图 1。初检获得相关文献 75 篇,阅读标题、摘要和全文,根据文献纳入和剔除标准,最终纳入符合要求的文献 7 篇。试验设计均为病例-对照研究,但是仅有一项研究对照组的基因型分布均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。全部文献来自于亚洲人群研究^[9-15],包括 1 068 例病例组和 1 187 例对照人群。所有纳入研究均采用限制性片段长度多态性聚合酶链反应技术(polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism,PCR-RFLP);有 5 项研究对照组来源为普通人群,其余 2 项研究对照组来源为医院人群,见表 1。

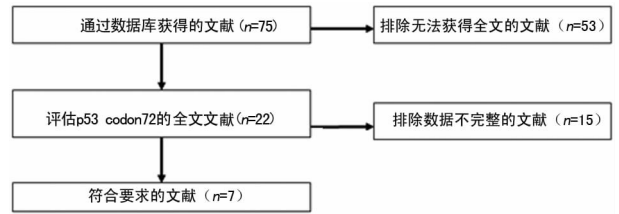


图 1 文献检索及筛选流程图

表 1 纳入文献的基本特征

第一作者	年份	种族	基因分型方法	对照组来源	肿瘤类型	病例组			对照组			P(HWE)
						GG	GC	CC	GG	GC	CC	
Suzuki 等 ^[9]	2003	亚洲	PCR-RFLP	HB	PC	20	46	48	7	57	41	0.029
Huang 等 ^[10]	2004	亚洲	PCR-RFLP	HB	PC	66	92	42	54	109	84	0.102
Wu 等 ^[11]	2004	亚洲	PCR-RFLP	PB	PC	20	61	11	30	53	43	0.093
Hirata 等 ^[12]	2007	亚洲	PCR-RFLP	PB	PC	22	89	56	26	80	61	0.978
Hirata 等 ^[13]	2009	亚洲	PCR-RFLP	PB	PC	20	75	45	26	80	61	0.978
Chen 等 ^[14]	2010	亚洲	PCR-RFLP	PB	PC	41	129	39	86	140	42	0.227
Khan 等 ^[15]	2014	亚洲	PCR-RFLP	PB	PC	27	101	18	16	28	63	0.000

HWE:哈迪温伯格平衡;HB:基于医院的;PB:基于人群的。

表 2 p53 codon72 位密码子与亚洲人群前列腺癌易感性关系的 Meta 分析结果

比较模型	亚组分析	N	PH	PZ	随机效应模型	固定效应模型
P vs. A	Overall	7	0.000	0.117	0.770(0.556,1.067)	0.811(0.721,0.913)
P vs. A	HB	2	0.192	0.001	0.696(0.515,0.941)	0.680(0.546,0.847)
P vs. A	PB	5	0.000	0.302	0.791(0.506,1.235)	0.873(0.758,1.005)
P vs. A	N	2	0.001	0.166	0.538(0.224,1.294)	0.527(0.403,0.689)
P vs. A	Y	5	0.000	0.431	0.884(0.649,1.202)	0.904(0.791,1.032)
PP vs. AA	Overall	7	0.000	0.107	0.598(0.320,1.118)	0.661(0.515,0.848)
PP vs. AA	HB	2	0.998	0.000	0.409(0.260,0.645)	0.409(0.260,0.645)
PP vs. AA	PB	5	0.000	0.379	0.689(0.301,1.580)	0.822(0.607,1.111)
PP vs. AA	N	2	0.166	0.000	0.254(0.107,0.602)	0.251(0.135,0.467)
PP vs. AA	Y	5	0.001	0.516	0.808(0.426,1.536)	0.815(0.618,1.076)
PA vs. AA	Overall	7	0.001	0.502	1.169(0.741,1.842)	1.197(0.960,1.491)
PA vs. AA	HB	2	0.094	0.100	0.488(0.208,1.147)	0.576(0.384,0.863)
PA vs. AA	PB	5	0.690	0.000	1.666(1.273,2.181)	1.664(1.272,2.177)
PA vs. AA	N	2	0.001	0.820	0.794(0.108,5.808)	0.902(0.517,1.573)
PA vs. AA	Y	5	0.025	0.245	1.283(0.843,1.952)	1.262(0.992,1.605)

续表 2 p53 codon72 位密码子与亚洲人群前列腺癌易感性关系的 Meta 分析结果

比较模型	亚组分析	N	PH	PZ	随机效应模型	固定效应模型
PA+PP vs. AA	Overall	7	0.001	0.728	0.926(0.602,1.426)	0.981(0.797,1.207)
PA+PP vs. AA	HB	2	0.302	0.001	0.512(0.339,0.772)	0.513(0.350,0.749)
PA+PP vs. AA	PB	5	0.193	0.034	1.253(0.907,1.730)	1.314(1.020,1.693)
PA+PP vs. AA	N	2	0.147	0.036	0.540(0.239,1.217)	0.564(0.330,0.964)
PA+PP vs. AA	Y	5	0.003	0.691	1.102(0.682,1.782)	1.090(0.868,1.368)
PP vs. PA+AA	Overall	7	0.000	0.052	0.554(0.306,1.004)	0.614(0.510,0.739)
PP vs. PA+AA	HB	2	0.025	0.469	0.752(0.347,1.628)	0.698(0.501,0.973)
PP vs. PA+AA	PB	5	0.000	0.091	0.482(0.206,1.124)	0.580(0.463,0.725)
PP vs. PA+AA	N	2	0.000	0.373	0.336(0.030,3.697)	0.388(0.267,0.564)
PP vs. PA+AA	Y	5	0.004	0.092	0.686(0.442,1.064)	0.714(0.577,0.885)

PH:异质性 P 值;PZ:显著性 P 值;Y:符合 HWE 平衡;N:不符合 HWE 平衡

2.2 Meta 分析结果 Meta 分析的结果详见表 2。纳入文献的结果在 P vs. A、 PP vs. AA、 PA vs. AA、 $PA+PP$ vs. AA、 PP vs. $PA+AA$ 基因型的比较模型中均存在明显异质性。各基因分型结果显示,p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌易感性无关。对对照组来源进行亚组分析结果显示,基于医院的亚组中,p53 基因 codon72 多态性在 P vs. A、 PP vs. AA、 $PA+PP$ vs. AA 基因型的比较模型中均能显著地降低前列腺癌的发生。然而,在对照组来源基于人群的亚组中,p53 基因 codon72 多态性在 PA vs. AA 和 $PA+PP$ vs. AA 的基因型中却增加了前列腺癌发生的危险性。根据是否符合 HWE 平衡进行了亚组分析,结果得出,在不符合 HWE 平衡的亚组中,p53 基因 codon72 多态性在 PP vs. AA 和 $PA+PP$ vs. AA 的基因型中是降低前列腺癌易感性的一个保护因素(图 2、表 2)。

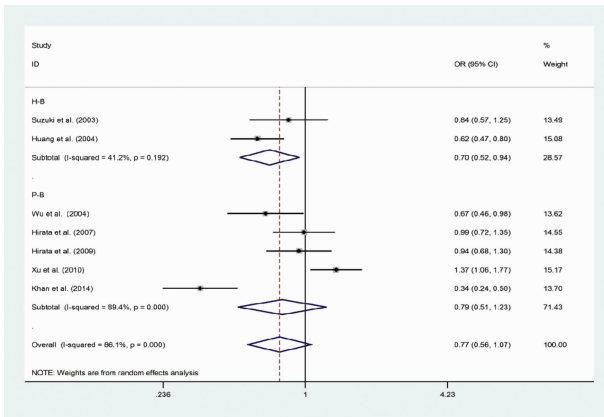


图 2 p53 基因 codon72 多态性在基于医院的亚组中与亚洲人群前列腺癌易感性的关联(P vs. A)

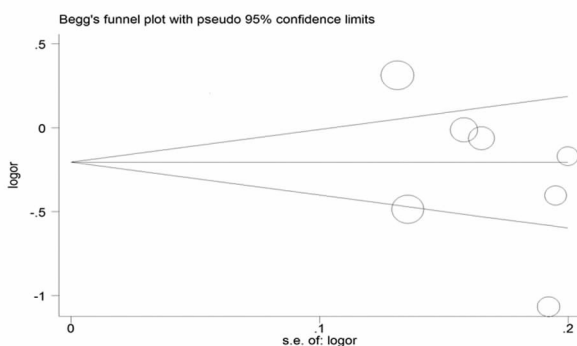


图 3 p53 基因 codon72 位点与前列腺癌易感性关系漏斗图(P vs. A)

2.3 敏感性分析和发表偏倚 本研究采用逐一排除单个研究

进行敏感性分析,提示合并的 OR 值未见明显改变,提示 Meta 分析结果稳定可靠。漏斗图基本对称,Egger's 检验也显示无明显发表偏倚,提示纳入的研究具有良好较好的代表性,见图 3。

3 讨论

p53 定位于 17p13.1,有 11 个外显子和 10 个内含子,产物相对分子质量为 53×10^3 ^[16]。正常 p53 基因的生物学功能如同基因组卫士,能够在 G_1 期检测 DNA 的损伤点,监视细胞基因组是否具有完整性。一旦 DNA 有损伤,p53 基因将阻止 DNA 复制,修复损伤的 DNA;如果修复成功,DNA 继续复制;如果修复失败,p53 基因则引发细胞凋亡。p53 基因突变最常见于 p53 基因第 4 外显子上 p53 基因 codon72 位点。有研究表明 p53 基因 codon72 位点碱基 C>G 的突变能够导致编码的氨基酸脯氨酸转变为精氨酸,从而使得 p53 表达下降,肺癌、胃癌等癌症的易感性增加^[17-18]。

前列腺癌作为全球性癌症相关死亡的主要原因,其发生发展的分子机制尚不清楚^[19]。孙衍增等^[20]运用免疫组织化学技术对 30 例前列腺癌和 20 例良性前列腺增生组织中 p53 蛋白和 PCNA 进行检测发现,p53 蛋白在前列腺癌中的阳性率为 63.3%,表明在人类前列腺癌的发生过程中,p53 基因突变是一个重要的遗传学事件。目前的研究中,已有 Meta 分析报道证实有 Arg 等位基因的白种人有易患前列腺癌的风险。然而尚无统一明确的数据显示亚洲人群中 p53 codon72 基因多态性与前列腺癌的关系。现有关于 p53 基因 codon72 多态性与前列腺癌易感性的研究尚存在争议与不一致性。Zhang 等^[21]研究认为 p53 基因 codon72 多态性与前列腺癌的发生无关联 [AA vs. PP : $OR = 0.88$; $95\% CI (0.62, 1.25)$; $PA+PP$ vs. AA : $OR = 1.05$, $95\% CI (0.78, 1.43)$; PP vs. $PA+AA$: $OR = 0.85$, $95\% CI (0.67, 1.06)$]。然而 Babaei 等^[22]研究表明 p53 基因 codon72 多态性明显增加了患前列腺癌的风险 [$OR = 6.8$, $95\% CI (1.8, 25.1)$, $P = 0.005$]。Khan 等^[15]也证实了 p53 codon72 多态性与前列腺癌的发生有关。Sun 等^[23]研究发现 p53 基因 codon72 位点亦与前列腺癌的发生和进展显著相关。因此,本文对近年来基于亚洲人群的 5 篇有关 p53 基因 codon72 多态性与前列腺癌关系的病例-对照研究进行 Meta 分析,以系统地求证二者之间的关联。本 Meta 分析表明,在总体分析中,p53 基因 codon72 多态性与亚洲人群前列腺癌易感性无关。考虑到相同的基因多态性在不同对照组来源可能在前列腺癌易感性中起不同的作用。因此,对对照组来源进行亚组分析结果显示,基于医院的亚组中,p53 基因 codon72 多态性在 P vs. A、 PP vs. AA、 $PA+PP$ vs. AA 基因型的比较模型中均能显著地降低前列腺癌的发生。而在对照组来源基于人群的亚组中,p53 基因 codon72 多态性在 PA vs. AA 和 PA

+PP vs. AA 的基因型中却能增加前列腺癌的易感性。这表明对照组来源的不同可能是导致 p53 基因 codon72 多态性位点各基因型明显异质性的一个重要原因。正如预期,当对对照组来源分为基于医院和基于人群两组进行分析后,异质性显著降低。

Meta 分析是对原始文献研究结果的统计合成,因此其结果易受到发表偏倚、查询偏倚、混杂因素的影响。由于本研究的条件限制,只能收集到已发表文献和本课题组的研究数据,导致纳入病例和对照组的数目小,可能对分析结果有一定影响。因为前列腺癌是一系列环境和基因以及基因与基因相互作用的结果,原始数据的缺乏,导致不能分析基因与基因相互作用及基因与环境之间的相互作用,对最后的结果也会产生一定的影响。因此需要在更大样本不同人群中进行更广泛的研究及多基因多位点同时研究,结合更详细的环境暴露资料,才能获得更准确的结论。

总而言之,本研究认为 p53 基因 codon72 多态性位点与亚洲人群前列腺癌易感性无相关性,需要未来更多合理设计的大型研究进一步论证该结论。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Dunn MW, Kazer MW. Prostate cancer overview[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2011, 27(4): 241-250.
- [3] Powell IJ. The precise role of ethnicity and family history on aggressive prostate cancer; a review analysis[J]. *Arch Esp Urol*, 2011, 64(8): 711-719.
- [4] Levine AJ. p53, the cellular gatekeeper for growth and division[J]. *Cell*, 1997, 88(3): 323-331.
- [5] Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, et al. p53 mutations in human cancers[J]. *Science*, 1991, 253(5015): 49-53.
- [6] Sreeja L, Syamala V, Raveendran PB, et al. p53 Arg72pro polymorphism predicts survival outcome in lung cancer patients in Indian population[J]. *Cancer Invest*, 2008, 26(1): 41-46.
- [7] Li Y, Prives C. Are interactions with p63 and p73 involved in mutant p53 gain of oncogenic function? [J]. *Oncogene*, 2007, 26(15): 2220-2225.
- [8] Katkooi VR, Jia X, Shanmugam C, et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(7): 2406-2416.
- [9] Suzuki K, Matsui H, Ohtake N, et al. A p53 codon 72 polymorphism associated with prostate cancer development and progression in Japanese[J]. *J Biomed Sci*, 2003, 10(4): 430-435.
- [10] Huang SP, Wu WJ, Chang WS, et al. p53 codon 72 and p21 codon 31 polymorphisms in prostate cancer[J]. *Cancer Epid Biom Prev*, 2004, 13(12): 2217-2224.
- [11] Wu HC, Chang CH, Chen HY, et al. p53 gene codon 72 polymorphism but not tumor necrosis factor-alpha gene is associated with prostate cancer [J]. *Urol Int*, 2004, 73(1): 41-46.
- [12] Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, et al. CXCL12 G801A polymorphism is a risk factor for sporadic prostate cancer susceptibility[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(17): 5056-5062.
- [13] Hirata H, Hinoda Y, Kikuno N, et al. Bcl2 -938C/A polymorphism carries increased risk of biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. *J Urol*, 2009, 181(4): 1907-1912.
- [14] Chen HY, Liu P, Sun M, et al. Bag3 gene expression in chronic lymphocytic leukemia and its association with patients' prognosis[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2010, 18(4): 838-842.
- [15] Khan MH, Rashid H, Mansoor Q, et al. Association of the rs1042522 polymorphism with increased risk of prostate adenocarcinoma in the Pakistani population and its HuGE review[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(9): 3973-3980.
- [16] 童晓艳, 赵士芳. P53 家族成员与癌症关系的研究进展 [J]. *口腔医学*, 2004, 24(2): 114-116.
- [17] Dai S, Mao C, Jiang L, et al. P53 polymorphism and lung cancer susceptibility; a pooled analysis of 32 case-control studies[J]. *Hum Genet*, 2009, 125(5/6): 633-638.
- [18] Zhou Y, Li N, Zhuang W, et al. P53 codon 72 polymorphism and gastric cancer; a Meta-analysis of the literature [J]. *Int J Cancer*, 2007, 121(7): 1481-1486.
- [19] Ricks-Santi LJ, Apprey V, Mason T, et al. Identification of genetic risk associated with prostate cancer using ancestry informative markers[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2012, 15(4): 359-364.
- [20] 孙衍增, 牛兆山. P53 蛋白和增殖细胞核抗原在前列腺癌中的表达及意义[J]. *青岛大学医学院学报*, 2001, 14(4): 309-311.
- [21] Zhang J, Zhuo WL, Zheng Y, et al. Polymorphisms of TP53 codon 72 with prostate carcinoma risk; a Meta-analysis[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 540-546.
- [22] Babaei F, Ahmadi SA, Abiri R, et al. The TP53 codon 72 polymorphism and risk of sporadic prostate cancer among iranian patients[J]. *Iran J Public Health*, 2014, 43(4): 453-459.
- [23] Sun T, Lee GS, Oh WK, et al. Single-nucleotide polymorphisms in p53 pathway and aggressiveness of prostate cancer in a Caucasian population[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(21): 5244-5251.

(收稿日期: 2016-12-08 修回日期: 2017-06-23)