

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.15.008

# 血浆锌 $\alpha$ 2 糖蛋白与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性分析\*

彭 红<sup>1</sup>,张兴平<sup>2△</sup>,常 颖<sup>2</sup>,贾彦军<sup>3</sup>,祝银萍<sup>1</sup>  
(1. 西南医科大学,四川泸州 646000;2. 重庆市人民医院老年病科 400014;  
3. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科实验室 400010)

**[摘要]** **目的** 探讨人血浆锌  $\alpha$ 2 糖蛋白(ZAG)与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性。**方法** 纳入 242 例研究对象,完善临床指标和血浆 ZAG 水平的检测,并进行冠状动脉造影(CAG),根据检查结果分为冠状动脉粥样硬化组(CAD 组)和对照组。Gensini 评分评估冠状动脉病变程度,根据评估结果分为不同程度的亚组,比较血浆 ZAG 水平在各组间的差异。Spearman 分析 ZAG 与临床指标的相关性。受试者工作(ROC)曲线评估 ZAG 诊断冠状动脉粥样硬化的效能,并分析其灵敏度和特异度。**结果** CAD 组患者血浆 ZAG 水平( $45.12 \pm 5.02$ ) $\mu\text{g/mL}$  明显低于对照组( $53.93 \pm 2.96$ ) $\mu\text{g/mL}$ ,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着 Gensini 评分的增加,血浆 ZAG 水平呈下降趋势,各组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析显示,BMI、腰围、腰臀比(WHR)与 ZAG 呈负相关( $P < 0.05$ ),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与 ZAG 呈正相关( $P < 0.05$ )。血浆 ZAG 评价冠状动脉粥样硬化的敏感度为 89.8%,特异度为 91.2%。**结论** 血浆 ZAG 与冠状动脉粥样硬化病变程度呈负相关,其水平的检测对冠状动脉粥样硬化的筛查具有一定的应用价值。

**[关键词]** 锌  $\alpha$ 2 糖蛋白;冠状动脉粥样硬化;相关性分析  
**[中图分类号]** R543.5      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2018)15-2004-03

## Correlation between plasma zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein and degree of coronary atherosclerosis lesion\*

PENG Hong<sup>1</sup>,ZHANG Xingping<sup>2△</sup>,CHANG Ying<sup>2</sup>,JIA Yanjun<sup>3</sup>,ZHU Yinping<sup>1</sup>

(1. Southwest Medical University,Luzhou,Sichuan 646000,China;2. Department of Geriatrics,Chongqing Municipal People's Hospital,Chongqing 400014,China;3. Laboratory,Department of Endocrinology,Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the correlation between zinc- $\alpha$ 2- glycoprotein (ZAG) in human plasma and the degree of coronary atherosclerosis lesion. **Methods** A total of 242 research subjects were included. The clinical indexes were perfected and plasma ZAG level was detected. The coronary angiography was performed. The subjects were divided into the coronary atherosclerosis group (CAD group ) and control group according to the examination results. The Gensini score was used to assess the degree of coronary artery lesion, different degree subgroups were divided according to the assessment results. The correlation between the ZAG level with the clinical indexes was analyzed by Spearman analysis. The ROC curve was used to evaluate the efficiency of ZAG in the diagnosis of coronary atherosclerosis and its sensitivity and specificity were analyzed. **Results** The plasma ZAG level in the CAD group was significantly lower than that in control group, the difference was statistically significant [(45.12 $\pm$ 5.02) $\mu\text{g/mL}$  vs. (53.93 $\pm$ 2.96) $\mu\text{g/mL}$ , $P < 0.01$ ]. With the increase of Gensini score, plasma ZAG level showed the decreasing trend, the difference among the groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The Spearman correlation analysis showed that body mass index (BMI),waist circumference and waist to hip ratio(WHR) were negatively correlated with ZAG ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with high density lipoprotein cholesterol(HDL-C, $P < 0.05$ ). The sensitivity of plasma ZAG for evaluating coronary atherosclerosis was 89.8% and its specificity was 91.2%. **Conclusion** Plasma ZAG is negatively correlated with the severity of coronary atherosclerosis lesion,and its level detection has a certain value in the screening of coronary atherosclerosis.

**[Key words]** zinc- $\alpha$ 2-glycoprotein;coronary atherosclerosis;correlation analysis

心血管病是一类严重影响人类健康的疾病,随着逐年上升的趋势。据报道,由于心血管病危险因素的人们生活水平的提高和生活方式的改变,其发病率呈流行,我国心血管病的患病率持续增加,罹患人数达

\* 基金项目:重庆市科学技术委员会基金资助项目(cstc2015shmszx120041)。 作者简介:彭红(1987—),住院医师,硕士,主要从事老年医学心血管研究。 △ 通信作者,E-mail:194955495@qq.com。

2.9 亿,每 5 个成年人中就有 1 个心血管病患者,病死率 250/10 万,每 10 秒钟有 1 人死于心血管病<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,是促发心脏疾病患者死亡的主要原因,主要以慢性进行性的血管壁内斑块形成,从而导致管腔狭窄及血流受限,最终由于斑块破裂出现急性冠脉综合征。动脉粥样硬化的病因及具体发病机制目前尚未完全明确,但大量的研究发现动脉粥样硬化与吸烟、高血压、糖尿病、脂代谢紊乱、肥胖等多种危险因素相关。

近年研究表明,锌  $\alpha 2$  糖蛋白(ZAG)在调节脂代谢、能力代谢和维持体质量中有着重要作用<sup>[2]</sup>,参与许多生理活动的过程,包括促进脂肪的分解和利用、降低体质量、免疫应答等<sup>[3]</sup>,提示 ZAG 可能与动脉粥样硬化有关。目前关于 ZAG 与动脉粥样硬化的相关研究甚少,相应文献非常有限。本文通过冠状动脉造影(CAG)观察动脉粥样硬化病变情况,探讨人血浆 ZAG 与冠状动脉病变程度的相关性,为评估冠状动脉粥样硬化的严重程度提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7—12 月在重庆市人民医院住院诊治患者 242 例为研究对象,其中男 164 例,女 78 例,平均年龄(55.48±7.68)岁。所有研究对象均签署知情同意书。入选标准:血脂异常、高血压、吸烟、糖尿病或糖耐量异常、肥胖(超过标准体质量 20%或 BMI>24 kg/m<sup>2</sup>),有以上心血管疾病危险因素之一且愿意接受 CAG 检查者。排除标准:(1)碘过敏、严重心功能不全(NYHA III~IV 级)、甲状腺功能亢进、难以纠正的电解质紊乱、变态反应性疾病(如支气管哮喘)、严重活动性出血及感染等不适合进行 CAG 检查者;(2)恶性肿瘤;(3)自身免疫性疾病;(4)严重的血液系统疾病;(5)精神疾病;(6)近期使用免疫抑制剂、大剂量糖皮质激素;(7)合并心肌病、先天性心脏病、继发性高血压。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 所有研究对象于来院就诊后 24 h 内完成一般临床资料的采集,包括:年龄、性别、身高、体质量、腰围、臀围、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇

(LDL-C)、血尿酸(UA)、踝臂指数(ABI)、同型半胱氨酸(Hcy)等,并计算 BMI 和腰臀比(WHR)。所有受试者在行 CAG 检查前空腹抽取肘静脉血 4 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min,分离取上层血浆,分装置于 EP 管中,-80 ℃低温冰箱保存待测,避免反复冻融。采用 ELISA 法测定血浆 ZAG 水平(美国 Ray Biotech 公司试剂盒,产品批号 1118162221),严格按说明书规范操作,每个标本均做复孔。

1.2.2 冠状动脉粥样硬化的测定 所有患者均在导管室行 CAG 检查,由两位经验丰富的内科主治医师分别对左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及主要分支管腔直径狭窄程度进行评价。上述冠状动脉主干及分支均未见狭窄者为对照组(49 例),任一主干或分支有狭窄者为冠状动脉粥样硬化组(CAD 组,193 例)。CAD 组又分为轻度硬化组(79 例),中度硬化组(56 例),重度硬化组(58 例)。采用 Gensini 评分对每支血管病变程度进行定量评定<sup>[4]</sup>,积分越高,冠状动脉病变越严重,根据 Gensini 评分结果分为 3 个亚组:轻度硬化组(<5 分)、中度硬化组(5~15 分)、重度硬化组(>15 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布的数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的数据以中位数  $M(Q_{25}, Q_{75})$  表示。正态分布数据两组间的比较采用  $t$  检验,非正态分布数据的两组间比较用 Wilcoxon 秩和检验;正态分布数据多组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 法。计数资料以例数表示,分类变量比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 作相关性分析,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料及 ZAG 水平比较 两组 WHR、血浆 ZAG 水平比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

2.2 不同冠状动脉粥样硬化病变程度的 ZAG 水平 对照组(49 例)、轻度硬化组(79 例)、中度硬化组(56 例)、重度硬化组(58 例)的 ZAG 水平分别为(53.93±2.96)、(48.14±4.06)、(45.71±4.10)、(40.45±3.32)  $\mu\text{g/mL}$ ,各组间差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 两组临床资料及 ZAG 水平比较

变量	对照组( $n=49$ )	CAD 组( $n=193$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
年龄[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ , 岁]	52.00(49.00, 58.50)	58.00(49.00, 62.00)	-1.809	0.070
性别(男/女, $n/n$ )	32/17	132/61	0.171	0.680
BMI[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ , $\text{kg/m}^2$ ]	23.88(21.93, 24.77)	24.61(22.63, 25.15)	-0.877	0.381
腰围[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ , cm]	84.00(81.00, 87.00)	86.00(81.00, 87.00)	-0.499	0.618
臀围[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ , cm]	95.00(92.00, 97.50)	95.00(92.00, 97.00)	-0.800	0.424
WHR[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ ]	0.88(0.87, 0.89)	0.90(0.88, 0.91)	-2.448	0.014
SBP[ $M(Q_{25}, Q_{75})$ , mm Hg]	132.00(122.50, 140.00)	136.00(125.00, 144.50)	-1.568	0.117

续表 1 两组临床资料及 ZAG 水平比较

变量	对照组( <i>n</i> =49)	CAD 组( <i>n</i> =193)	<i>t</i> / $\chi^2$ / <i>Z</i>	<i>P</i>
DBP[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>25</sub> , <i>Q</i> <sub>75</sub> ),mm Hg]	80.00(70.00,90.00)	79.00(70.00,88.00)	−0.353	0.724
FBG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.78±1.00	5.71±0.79	0.497	0.620
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.47±0.67	4.28±0.74	1.651	0.100
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.62±0.49	1.56±0.52	0.754	0.452
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.43±0.25	1.41±0.31	0.520	0.240
LDL-C[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>25</sub> , <i>Q</i> <sub>75</sub> ),mmol/L]	2.56(2.04,3.11)	2.23(1.77,3.15)	−0.544	0.586
UA[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>25</sub> , <i>Q</i> <sub>75</sub> ), $\mu$ mol/L]	336.50(279.70,425.90)	337.60(294.00,390.20)	−0.182	0.856
ABI( $\bar{x}\pm s$ )	0.98±0.13	1.00±0.14	−0.155	0.249
Hcy[ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>25</sub> , <i>Q</i> <sub>75</sub> ), $\mu$ mol/L]	11.40(9.40,13.20)	11.70(8.30,15.00)	−0.018	0.985
ZAG( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/mL)	53.93±2.96	45.12±5.02	15.811	<0.001

**2.3 相关分析** Spearman 相关分析显示,BMI( $r=-0.292,P<0.01$ )、腰围( $r=-0.166,P<0.05$ )、WHR( $r=-0.182,P<0.01$ )与 ZAG 呈负相关;HDL-C( $r=0.128,P<0.05$ )与 ZAG 呈正相关。

**2.4 血浆 ZAG 的 ROC 曲线** 血浆 ZAG 诊断冠状动脉粥样硬化的曲线下面积(AUC)为  $0.94\pm0.02$  ( $95\%CI=0.91\sim0.97,P<0.01$ ),血浆 ZAG 评价冠状动脉粥样硬化的最佳切点值为 50.50,其敏感度为 89.8%,特异度为 91.2%。

3 讨 论

冠心病的主要发病机制为脂质浸润和血管内皮炎症反应,引起动脉粥样硬化斑块的形成,从而导致冠状动脉管腔狭窄,心肌供血减少<sup>[5]</sup>。当多种因素共同作用,在冠状动脉粥样硬化的基础上,因斑块破裂使冠状动脉血供急剧减少或中断,使相应的心肌严重而持久地缺血导致急性心肌梗死。因而,评价冠状动脉病变的严重程度显得尤为重要。CAG 是冠心病诊断的金标准,能直观地观察各主要冠状动脉的病变位置及病变程度,但因其是有创检查且费用较高,在临床应用受到一定的限制<sup>[6]</sup>。血浆 ZAG 检测具有无创、简便、价廉等优点,对评估冠状动脉病变的严重程度具有重要的现实意义。

本研究表明,冠状动脉粥样硬化患者血浆中 ZAG 的水平明显低于对照组( $P<0.01$ ),提示血浆 ZAG 与冠状动脉粥样硬化呈负相关。进一步研究血浆 ZAG 与冠状动脉病变程度之间的关系,结果显示随着 Gensini 评分的增加,血浆 ZAG 水平呈下降趋势,各组间差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。表明 ZAG 水平与冠脉病变严重程度相关,冠脉病变越严重,血浆 ZAG 水平越低。目前关于 ZAG 与冠状动脉粥样硬化的相关性研究报道尚少,相互间的作用机制更未明确。

本研究发现,血浆 ZAG 水平与 BMI、腰围、WHR 呈负相关( $P<0.05$ ),与 HDL-C 呈正相关( $P<0.05$ ),提示 ZAG 可能与肥胖和脂代谢紊乱有关,与以往研究结果一致<sup>[7]</sup>。超重和肥胖,尤其是腹型肥胖

是增加心血管死亡、冠状动脉血运重建的主要危险因素<sup>[8]</sup>,尸检发现心脏性猝死者 BMI 与冠状动脉病变明显相关,BMI>30 kg/m<sup>2</sup> 与 BMI<25 kg/m<sup>2</sup> 心脏性猝死者相比,冠状动脉中层厚度显著增加,有更多的脂质斑块沉积<sup>[9]</sup>。LI 等<sup>[10]</sup>报道 HDL-C 是冠状动脉病变严重程度的保护因素。HDL-C 是血清中具有防止动脉粥样硬化的脂蛋白,有很强的抗动脉粥样硬化作用,是胆固醇逆向转运的载体,促使胆固醇从肝外组织、血管壁转运入肝内被降解和排泄<sup>[11]</sup>。以上结果提示:ZAG 可能通过作用于动脉粥样硬化的某些危险因素而对其发挥影响。

理想的疾病检测指标应该同时具有较高的灵敏度和特异度<sup>[12]</sup>。本研究结果显示:血浆 ZAG 对于冠状动脉粥样硬化检测的敏感度为 89.8%、特异度为 91.2%。该结果提示:血浆 ZAG 对于冠状动脉粥样硬化同时具有较高的灵敏度和特异度,可用于临床上冠状动脉粥样硬化的检测,由于其操作简单易行,可在不具备 CAG 检查条件的医疗机构对冠状动脉粥样硬化进行初筛检测,也可用于大规模人群的筛查。进一步研究发现:血浆 ZAG 在诊断冠状动脉粥样硬化的 AUC 为  $0.94\pm0.02$ ,当大于 0.9 时表示诊断价值较高<sup>[13]</sup>。因此,笔者认为血浆 ZAG 对冠状动脉粥样硬化具有较大的诊断价值。

综上所述,血浆 ZAG 与冠状动脉粥样硬化病变程度呈负相关,其水平的检测对冠状动脉粥样硬化的筛查具有一定的应用价值。本研究不足之处:研究样本量不够大,进行亚组分析时样本量较少。研究时间不够长,未对患者血浆 ZAG 进行动态随访,研究结果还需要大规模前瞻性的流行病学研究加以证实。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.中国心血管病报告 2013 概要[J].中国循环杂志,2014,29(7):487-491.  
[2] 郝露芳,张韶君. 锌  $\alpha 2$  糖蛋白与胰岛素抵抗及脂肪因子表达关系的研究进展[J].中国现代医学,2016,54(8):165-168.  
[3] HASSAN M I,WAHEED A,YADAV S,(下转第 2010 页)

- fluence of autonomic nervous system dysfunction on the development of type 2 diabetes; the CARDIA study[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(11): 3035-3041.
- [3] 张业. 2 型糖尿病患者血糖波动与心脏自主神经病变相关性研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(5): 912-914.
  - [4] MORSHEDI-MEIBODI A, LARSON M G, LEVY D, et al. Heart rate recovery after treadmill exercise testing and risk of cardiovascular disease events (The Framingham Heart Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2002(90): 848-852.
  - [5] MYERS J, TAN S Y, ABELLA J, et al. Comparison of the chronotropic response to exercise and heart rate recovery in predicting cardiovascular mortality[J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007, 14(2): 215-221.
  - [6] TESFAYE S, BOULTON A J, DYCK P J, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293.
  - [7] 孙瑞龙, 吴宁, 杨世豪. 心率变异性检测临床应用的建议[J]. *中华心血管病杂志*, 1998, 26(4): 252-255.
  - [8] SPALLONE V, BELLAVERE F, SCIONTI L, et al. Recommendations for the use of cardiovascular tests in diagnosing diabetic autonomic neuropathy[J]. *Nutr Meta Card Dis*, 2011, 21(1): 69-78.
  - [9] BATHULA R, HUGHES A D, PANERAI R, et al. Indian asians have poorer cardiovascular autonomic function than europeans; this is due to greater hyperglycaemia and May contribute to their greater risk of heart disease[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10): 2120-2128.
  - [10] HOELDTKE R D, BRYNER K D, MCNEILL D R, et al. Nitrosative stress, uric acid, and peripheral nerve function in early type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2006, 55(9): 2817-2825.
  - [11] NONAKA A, SHIOTANI H, KITANO K, et al. Determinants of heart rate recovery in patients with suspected coronary artery disease[J]. *Kobe J Med Sci*, 2007, 53(3): 93-98.
  - [12] RIBEIRO F, ALVES A J, TEIXEIRA M A, et al. Exercise training enhances autonomic function after acute myocardial infarction: A randomized controlled study[J]. *Rev Portuguesa Card*, 2012, 31(2): 135-141.
  - [13] MYERS J, HADLEY D, OSWALD U, et al. Effects of exercise training on heart rate recovery in patients with chronic heart failure[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(6): 1056-1063.
  - [14] CARNETHON M R, PRINEAS R J, TEMPOROSA M, et al. The association among autonomic nervous system function, incident diabetes, and intervention arm in the diabetes prevention program[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 914-919.
  - [15] 莫轶, 刘宇田, 陈青萍, 等. 个体化运动处方对 2 型糖尿病患者心率变异的影响[J]. *中国临床新医学*, 2011, 4(10): 923-925.
  - [16] MAIORANA A, O'DRISCOLL G, GOODMAN C, et al. Combined aerobic and resistance exercise improves glycaemic control and fitness in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2002, 56(2): 115-123.
  - [17] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展[J]. *重庆医学*, 2013, 42(21): 2545-2547, 2568.
- (收稿日期: 2018-01-04 修回日期: 2018-03-10)
- 
- (上接第 2006 页)
- et al. Zinc alpha 2-glycoprotein; a multi-disciplinary protein[J]. *Mol Cancer Res*, 2008, 6(6): 892-906.
  - [4] NURKALEM Z, HASDEMIR H, ERGELEN M, et al. The relationship between glucose tolerance and severity of coronary artery disease using the Gensini score[J]. *Angiology*, 2010, 61(8): 751-755.
  - [5] 官兵, 吴东垣, 王丽岩, 等. 颈动脉粥样硬化与冠心病严重程度的相关性[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(4): 601-603.
  - [6] 梁远仲, 吴丽霞, 唐太松, 等. 64 排 128 层容积 CT 冠状动脉成像对冠心病诊断的价值[J]. *现代医用影像学*, 2015, 24(6): 929-932.
  - [7] 刘瑞, 杨刚毅, 李姝, 等. 锌  $\alpha_2$  糖蛋白与脂联素在不同糖耐量人群的关联性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(4): 278-281.
  - [8] YANG R F, LIU X Y, LIN Z, et al. Correlation study on waist circumference- triglyceride (WT) index and coronary artery scores in patients with coronary heart disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(1): 113-118.
  - [9] MANDVIWALA T, KHALID U, DESWAL A. Obesity and cardiovascular disease; a risk factor or a risk marker? [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2016, 18(5): 1-10.
  - [10] LI X, GUO Y, ZHU C, et al. Relationship of high-density lipoprotein cholesterol with periprocedural myocardial injury following elective percutaneous coronary intervention in patients with low-density lipoprotein cholesterol below 70 mg/dL[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(1): e001412.
  - [11] TRAN-DINH A, DIALLO D, DELBOSC S, et al. HDL and endothelial protection[J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(3): 493-511.
  - [12] SIMENTAL-MENDA L E, RODRIGUEZ-MORN M, GUERRERO-ROMERO F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008, 6(4): 299-304.
  - [13] 颜虹. *医学统计学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 221-222.
- (收稿日期: 2017-11-08 修回日期: 2018-01-16)