

吉西他滨结合放、化疗对宫颈癌血管生成及侵袭能力的影响

蒋晓蓉^{1*}, 李万平², 熊林³(1.重庆市开州区人民医院妇科, 重庆 405499; 2.西南医科大学药理研究室, 四川泸州 646000; 3.重庆市开州区人民医院肿瘤科, 重庆 405499)

中图分类号 R966;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)11-1551-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.11.33

摘要 目的:探讨吉西他滨结合放、化疗对宫颈癌血管生成及侵袭能力的影响。方法:选取2015年1月—2016年6月重庆市开州区人民医院收治的拟行手术的宫颈癌患者37例,按照随机数字表法分为观察组($n=19$)和对照组($n=18$)。对照组患者给予三维适形放疗和化疗,化疗方案为顺铂注射液 70 mg/m^2 , ivgtt+氟尿嘧啶注射液 600 mg/m^2 , ivgtt, 放疗后第1、21天给药;观察组患者在对照组基础上给予注射用盐酸吉西他滨 800 mg/m^2 , ivgtt, 放疗后第1、8天给药。两组患者均以28 d为1个周期,治疗2个周期后行广泛性子官切除术和盆腔淋巴结清扫术。观察两组患者临床疗效、肿瘤微血管密度(MVD)、血管内皮生长因子(VEGF)、细胞外因子蛋白(Wnt)1、Wnt3a、Wnt8和 β -链蛋白(β -catenin)通路水平,分析MVD与VEGF的相关性,并记录不良反应发生情况。结果:观察组患者临床总有效率(84.2%)明显高于对照组(50.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者病灶组织MVD、VEGF、Wnt1、Wnt3a、Wnt8和 β -catenin水平均明显高于健康组织,观察组患者病灶组织上述指标水平均明显低于对照组病灶组织,差异均有统计学意义($P<0.05$)。MVD与VEGF水平呈正相关性。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(31.6% vs. 27.8%, $P>0.05$)。结论:吉西他滨结合放、化疗可有效调控宫颈癌细胞血管生成和Wnt/ β -catenin信号通路活性,降低宫颈癌细胞的侵袭能力,可能为其发挥抗癌作用的重要机制之一,且安全性较好。

关键词 吉西他滨;宫颈癌;血管内皮生长因子;肿瘤微血管密度;细胞侵袭;Wnt通路

Effects of Gemcitabine Combined with Radiotherapy and Chemotherapy on Angiogenesis and Invasion Ability of Cervical Cancer Cell

JIANG Xiaorong¹, LI Wanping², XIONG Lin³(1. Dept. of Gynaecology, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405499, China; 2. Pharmacology Research Section, Southwest Medical University, Sichuan Luzhou 646000, China; 3. Dept. of Oncology, Chongqing Kaizhou District People's Hospital, Chongqing 405499, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To investigate the effects of gemcitabine combined with radiotherapy and chemotherapy on angiogenesis and cell invasion ability of cervical cancer. **METHODS:** Totally 37 patients undergoing radical operation selected from Chongqing Kaizhou District People's Hospital during Jan. 2015-Jun. 2016 were divided into observation group ($n=19$) and control group ($n=18$). Control group was given 3-D conformal radiation and chemotherapy which included Cisplatin injection 70 mg/m^2 , ivgtt+Fluorouracil injection 600 mg/m^2 , ivgtt on 1st and 21st day after radiotherapy. Observation group was additionally given Gemcitabine hydrochloride for injection 800 mg/m^2 , ivgtt, 1st and 8th day after radiotherapy. A treatment course lasted for 28 d. The radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy were conducted after 2 courses of treatment. Clinical efficacy, microvessel density (MVD) of tumor, vascular endothelial growth factor (VEGF), Wnt1, Wnt3a, Wnt8 and β -catenin level were observed in 2 groups. The relationship of MVD with VEGF was analyzed, and the occurrence of ADR was recorded. **RESULTS:** The total response rate of observation group (84.2%) was significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$). The levels of MVD, VEGF, Wnt1, Wnt3a, Wnt8 and β -catenin in 2 groups were significantly higher than healthy tissue; above indexes of focus tissue in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P<0.05$). MVD was positively correlated with VEGF. There was no statistical significance in the incidence of ADR between 2 groups (31.6% vs. 27.8%, $P>0.05$). **CONCLUSIONS:** Gemcitabine combined with radiotherapy and chemotherapy can regulate the angiogenesis of

科大学学报, 2013, 48(11):1372-1375.

- [13] 孟威. 西妥昔单抗联合5-氟尿嘧啶和伊立替康治疗HER2阳性晚期胃癌的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 24(10):731-732.
- [14] 贾晓琼, 温珍平, 孙秋颖. 替吉奥联合伊立替康二线治疗

进展期胃癌疗效观察[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(12):1428-1430.

- [15] 崔勇霞, 罗执芬, 卢创新, 等. 伊立替康联合替吉奥或5-氟尿嘧啶方案二线治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(7):808-810.

* 副主任医师。研究方向: 妇科肿瘤。电话: 023-52663962。E-mail: 376274328@qq.com

(收稿日期: 2016-06-27 修回日期: 2016-08-16)
(编辑: 陶婷婷)

cervical cancer cell and the activity of Wnt/ β -catenin signal pathway, and reduce the invasion ability of cervical cancer cell, which may be the important mechanism of anti-tumor effect with good safety.

KEYWORDS Gemcitabine; Cervical cancer; Vascular endothelial growth factor; Microvascular density of tumor; Cell invasion; Wnt pathway

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,早期治疗以手术为主,放、化疗是其重要的辅助治疗手段,对缩小肿瘤体积、降低癌细胞增殖能力等具有积极作用^[1]。目前,对于中期(I b2~II b期)宫颈癌患者,临床多采用早期放、化疗结合手术的治疗方案。随着新型化疗药物的出现,其临床治疗效果有望获得进一步提高。吉西他滨是一种新型抗代谢类抗癌药,为非小细胞肺癌和胰腺癌的一线治疗药物、宫颈癌的二线治疗药物。吉西他滨可调控非小细胞肺癌、胰腺癌和肝癌患者体内的血管内皮生长因子(VEGF)和 β -链蛋白(β -catenin)^[2],抑制肿瘤血管生成和细胞增殖。吉西他滨治疗宫颈癌的临床研究较少,其具体机制尚不完全清楚。鉴于此,本研究探讨了吉西他滨结合放、化疗对宫颈癌血管生成及侵袭能力的影响,旨在为宫颈癌的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《子宫颈癌诊断》中宫颈癌诊断标准^[3]者;(2)术后病理确诊为宫颈癌 I b2~II b期;(3)有明确的肿瘤组织学诊断;(4)体力状况(ECOG)评分为0~2分;(5)年龄为31~70岁。

排除标准:(1)肝肾功能不全者;(2)骨髓功能异常或存在血液系统疾病者;(3)合并免疫系统疾病者;(4)慢性疾病急性期患者;(5)有放、化疗史或手术史者;(6)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 研究对象

选取2015年1月—2016年6月重庆市开州区人民医院收治的拟行手术的宫颈癌患者37例,按照随机数字表法分为观察组(19例)和对照组(18例)。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information of patients between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	年龄,岁	病程,年	肿瘤最大径,cm	ECOG评分,分	宫颈癌国际妇产科联盟(FIGO)分期,例			肿瘤病理学分级,例			肿瘤组织学分类,例		
						I b2期	II a期	II b期	I级	II级	III级	腺癌	鳞癌	腺鳞癌
观察组	19	46.1±7.9	2.14±0.41	4.95±0.82	1.12±0.35	7(36.8)	9(47.4)	3(15.8)	5(26.3)	9(47.4)	5(26.3)	4(21.1)	8(42.1)	7(36.8)
对照组	18	46.5±8.5	2.20±0.34	5.06±0.76	1.05±0.37	5(27.8)	11(61.1)	2(11.1)	6(33.3)	8(44.4)	4(22.2)	6(33.3)	7(38.9)	5(27.8)
χ^2/t		0.148	0.483	0.423	0.676		0.707			0.234				0.774
P		0.441	0.316	0.338	0.252		0.401			0.629				0.379

对照组患者给予三维适形放疗和化疗,其化疗方案为顺铂注射液(江苏豪森药业集团有限公司,批准文号:国药准字H20040813,规格:6 mL:30 mg)70 mg/m²,ivgtt(30 min内)+氟尿嘧啶注射液(浙江诚意药业股份有限公司,批准文号:国药准字H33021423,规格:10 mL:0.25 g)600 mg/m²,ivgtt(30 min内),放疗后第1、21天给药;观察组患者在对照组基础上给予注射用盐酸吉西他滨[齐鲁制药(海南)有限公司,批准文号:国药准字H20113285,规格:0.2 g(按吉西他滨计)]800 mg/m²,ivgtt(30 min内),放疗后第1、8天给药。两组患者均以28 d为1个周期,治疗2个周期后行广泛性子官切除术和盆腔淋巴结清扫术,切缘距肿瘤组织边缘>1.5 cm。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者临床疗效,按国际抗癌联盟实体瘤疗效判定标准^[3]——完全缓解(CR):病灶消失;部分缓解(PR):病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(SD):病灶长径总和缩小<30%,或增加<20%;进展(PD):病灶长径总和增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶。总有效以CR+PR计。(2)测定两组患者肿瘤微血管密度(MVD)水平。将患者切除的病灶组织和病灶周围健康组织分别行免疫组化染色(SP),测定CD34⁺表达数,作为MVD。其主要

步骤为:制备常规石蜡包埋切片,经脱蜡至水、磷酸缓冲液(PBS)冲洗及微波热修复后,采用3.0%过氧化氢(H₂O₂)灭活内源性过氧化物酶,山羊血清封闭;滴加一抗(ab8536,英国Abcam),浓度为1/50,以PBS稀释,4℃孵育过夜;PBS清洗,滴加二抗(ab96879,英国Abcam),浓度为1/100,37℃孵育15 min;二氨基联苯胺显色,苏木精复染为棕色的细胞为阳性。低倍镜下选取5个着色理想区域,高倍镜下(200 \times)计数,着色处无论有无管腔均为1条新生血管,总血管数/5为最终结果。(3)测定两组患者VEGF水平。将患者切除的病灶组织和健康组织分别与0.9%氯化钠注射液按1:9(质量比)混合后电动匀浆,以4 000 r/min(离心半径为6 cm)离心15 min,留取上清液。采用全自动生化分析仪(AU5800,德国贝克曼库尔特)和ELISA试剂盒测定VEGF、细胞外因子蛋白(Wnt)1、3a、8型和 β -catenin水平。试剂盒均由上海拜力生物科技有限公司提供。(4)分析MVD与VEGF的相关性。(5)记录两组患者治疗过程中不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采用统计学软件SPSS 19.0对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组内比较采用方差分析,有统计学差异者进一步行LSD-*t*检验,组间比较采用*t*检验;计

数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验或Fisher检验;等级资料采用 F 检验;相关性分析采用Pearson检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率(84.2%)明显高于对照组(50.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表2。

表2 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacies between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	19	1(5.3)	15(78.9)	2(10.5)	1(5.3)	16(84.2)*
对照组	18	0(0)	9(50.0)	7(38.9)	2(11.1)	9(50.0)

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

Note: vs. control group,* $P < 0.05$

2.2 两组患者MVD与VEGF水平比较及相关性分析

两组患者病灶组织MVD和VEGF水平均明显高于健康组织,观察组患者病灶组织MVD和VEGF水平均明显低于对照组病灶组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。以患者MVD为X轴、VEGF为Y轴,进行线性回归得方程 $Y = 0.415 3X + 35.033 0$ ($R^2 = 0.635$),表明MVD与VEGF水平呈正相关性($P < 0.05$),详见图1。

表3 两组患者MVD与VEGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of MVD and VEGF levels between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	组织	MVD,条/mm ²	VEGF,ng/g
观察组	19	病灶组织	15.5 ± 3.2**	88.4 ± 12.5**
		健康组织	6.24 ± 1.5	47.9 ± 4.8
对照组	18	病灶组织	19.6 ± 3.7*	101.2 ± 14.5*
		健康组织	6.17 ± 1.4	47.2 ± 5.6

注:与健康组织比较,* $P < 0.05$;与对照组病灶组织比较,** $P < 0.05$

Note: vs. healthy tissue,* $P < 0.05$; vs. focus tissue of control group,** $P < 0.05$

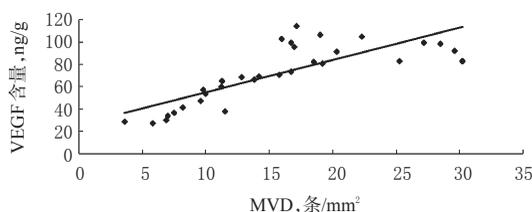


图1 患者MVD与VEGF相关性分析

Fig 1 Analysis of relationship of MVD with VEGF

2.3 两组患者Wnt1、Wnt3a、Wnt8与 β -catenin通路水平比较

两组患者病灶组织的Wnt1、Wnt3a、Wnt8和 β -catenin水平均明显高于健康组织,观察组患者病灶组织上述指标水平均明显低于对照组病灶组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表4。

2.4 不良反应

观察组患者中出现1例胃肠道反应、1例局部疼痛

表4 两组患者Wnt1、Wnt3a、Wnt8与 β -catenin水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/g)

Tab 4 Comparison of Wnt1, Wnt3a, Wnt8 and β -catenin level between 2 groups($\bar{x} \pm s$, ng/g)

组别	n	组织	Wnt1	Wnt3a	Wnt8	β -catenin
观察组	19	病灶组织	11.2 ± 3.5**	17.4 ± 2.8**	10.9 ± 2.1**	30.6 ± 6.3**
		健康组织	3.4 ± 0.9	15.3 ± 2.6	2.6 ± 0.9	18.8 ± 5.3
对照组	18	病灶组织	17.5 ± 4.7*	22.5 ± 3.1*	14.4 ± 3.6*	34.2 ± 5.1*
		健康组织	3.3 ± 1.0	14.8 ± 2.7	2.6 ± 0.7	18.6 ± 4.8

注:与健康组织比较,* $P < 0.05$;与对照组病灶组织比较,** $P < 0.05$

Note: vs. healthy tissue,* $P < 0.05$; vs. focus tissue of control group,** $P < 0.05$

和4例轻度骨髓抑制;对照组患者中出现2例胃肠道反应、3例轻度骨髓抑制。所有患者均未进行特殊处理,不良反应症状于1周左右自行缓解。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(31.6% vs. 27.8%, $P > 0.05$)。

3 讨论

宫颈癌的发病率占肿瘤的13%,在恶性肿瘤中仅次于乳腺癌,居第2位,是妇女生殖系统最常见的恶性肿瘤之一^[4]。放疗是宫颈癌重要的辅助治疗手段。马珂等^[5]的研究显示,Ⅱb期及以上的宫颈癌患者放疗后行根治性手术可提高局部控制率和术后3年的生存率^[5]。化疗也常用于宫颈癌的综合治疗,如顺铂的细胞毒性作用可使肿瘤细胞停留在G₂S期,增加放疗敏感性,常作为放疗增敏剂使用。李春芳等^[6]的研究提出,放疗引起的DNA损伤为可逆性,而顺铂为致死性,可在一定程度上弥补放疗的不足。

吉西他滨的化学结构为盐酸双氟脱氧胞苷,主要作用于DNA合成期^[7],可阻滞G₁期向S期进展,是临床治疗非小细胞肺癌和胰腺癌的一线药物,被美国国家综合癌症网(NCCN)推荐为临床治疗宫颈癌的二线药物^[8]。吉西他滨的新辅助化疗多用于中期(I b2~Ⅱb期)肿瘤患者,其主要目的是缩小瘤体、减少淋巴结扩散,使不适宜手术切除的患者获得良好的手术条件,与放疗联用可获得更好的效果^[9]。吉西他滨还可调控非小细胞肺癌、胰腺癌和肝癌患者的VEGF和 β -catenin,具有抑制新生血管生成和肿瘤细胞侵袭转移的作用^[10-12]。

吉西他滨能够增加放疗敏感性,提高抗癌效果^[13],其作用机制尚不完全清楚。黄梦君等^[14]研究发现,吉西他滨通过上调miR-497表达抑制宫颈癌细胞的侵袭迁移;刘学芬等^[15]研究发现,吉西他滨能够调整宫颈癌组织局部促凋亡/抗凋亡因子的含量,促进癌细胞凋亡,但是否与抗血管生成、抗细胞侵袭有关尚不清楚。血管生成是肿瘤的形态学基础,也是其生物学行为正常发挥的必要条件^[16]。VEGF是特异性较高的促血管生成因子,能够促进血管内皮细胞增殖、迁移并向新生血管转化,为肿瘤细胞增殖提供优越的环境^[17]。以VEGF及其受

体为靶点而开发的肿瘤血管生成抑制剂已成为抗肿瘤药物开发的新热点,并取得了一定临床成果^[18]。本研究结果显示,两组患者病灶组织MVD和VEGF水平均高于健康组织,观察组患者病灶组织MVD和VEGF水平均低于对照组病灶组织,且MVD与VEGF水平之间呈正相关性。可见,VEGF介导的新生血管生成是促进宫颈癌发生和进展的重要原因之一,也证实了吉西他滨在宫颈癌中可通过VEGF发挥抗血管生成作用,抑制肿瘤细胞增殖。Wnt信号通路是与肿瘤发生和进展过程密切相关的关键信号通路,是反映肿瘤恶性程度与侵袭性的重要指标,其中Wnt/ β -catenin途径为其经典通路,已被证实参与了宫颈癌转移和侵袭^[19]。 β -catenin定位于染色体3p21-p22,是目前发现的Wnt信号通路中重要的调节因子,当 β -catenin低表达时,Wnt通路呈关闭状态,高表达时则成开放状态^[20]。 β -catenin以Wnt1、Wnt3a、Wnt8为启动因子^[21]。本研究结果显示,两组患者病灶组织的Wnt1、Wnt3a、Wnt8和 β -catenin水平均高于健康组织,观察组患者上述指标水平均低于对照组。可见,宫颈癌患者的Wnt/ β -catenin信号通路活跃性较正常水平升高,是导致细胞高度侵袭性的重要原因之一,而吉西他滨对该通路有抑制作用,故观察组患者临床疗效明显高于对照组。

综上所述,吉西他滨结合放、化疗可调控宫颈癌细胞血管生成和Wnt/ β -catenin信号通路活性,降低宫颈癌细胞的侵袭能力,可能为其发挥抗癌作用的重要机制之一,且安全性较好。但是,本研究的局限性在于样本量较小,可能会对结论造成一定偏倚,且未能进行多中心和分子调控研究,有待扩大样本量的进一步论证。

参考文献

[1] 付改玲. 吉西他滨联合放疗治疗老年中晚期宫颈癌的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(2): 138-139、142.

[2] Zhang Y, Yang H, Barnie PA, *et al.* The expression of toll-like receptor 8 and its relationship with VEGF and Bcl-2 in cervical cancer[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(6): 608-613.

[3] 卫生部. 子宫颈癌诊断[S]. 北京: 中国标准出版社, 2011: 1-3.

[4] 梁志清. 宫颈癌微创手术治疗现状与相关问题[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(4): 342-346.

[5] 马珂, 杨仪赫, 杨曦, 等. I b2~ II b期宫颈癌患者术后单纯辅助化疗与同步放化疗的疗效观察[J]. 北京大学学报(医学版), 2013, 45(6): 910-915.

[6] 李春芳, 辛丽. 宫颈癌的治疗现状[J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(29): 175-176.

[7] 孙家跃, 左靖, 金义光. 吉西他滨的体内外抗肝癌作用研

究[J]. 中国药房, 2015, 26(28): 3941-3943.

[8] 郭冬梅, 李冲. 吉西他滨临床应用进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(13): 154-156.

[9] 郭苏阳, 杨波, 李群. 术前新辅助化疗在 I b2~ II b期子宫颈癌中的应用效果观察[J]. 蚌埠医学院学报, 2014, 39(7): 875-878.

[10] Zhang Y, Schwerbrock NM, Rogers AB, *et al.* Codelivery of VEGF siRNA and gemcitabine monophosphate in a single nanoparticle formulation for effective treatment of NSCLC [J]. *Mol Ther*, 2013, 21(8): 1559-1569.

[11] Martin LK, Li X, Kleiber B, *et al.* VEGF remains an interesting target in advanced pancreas cancer (APCA): results of a multi-institutional phase II study of bevacizumab, gemcitabine, and infusional 5-fluorouracil in patients with APCA [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(11): 2812-2820.

[12] 李丽娜, 南克俊, 徐瑞. 恩度联合吉西他滨对肝癌HepG2细胞的抑制作用及对HIF-1 α 、VEGF表达的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(8): 1703-1707.

[13] Shafie RA, Habermehl D, Rieken S, *et al.* In vitro evaluation of photon and raster-scanned carbon ion radiotherapy in combination with gemcitabine in pancreatic cancer cell lines[J]. *J Radiat Res*, 2013, 54(Suppl 1): i113-i119.

[14] 黄梦君, 邹卿. 吉西他滨通过上调miR-497抑制宫颈癌细胞的侵袭迁移[J]. 解剖学研究, 2015, 37(4): 262-267.

[15] 刘学芬, 李刚, 冉文华, 等. 适形放疗联合替吉奥与吉西他滨治疗局部晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 中国医院药学杂志, 2013, 33(6): 475-478.

[16] Pinheiro C, Garcia EA, Morais-Santos F, *et al.* Reprogramming energy metabolism and inducing angiogenesis: co-expression of monocarboxylate transporters with VEGF family members in cervical adenocarcinomas[J]. *BMC Cancer*, 2015, doi: 10.1186/s12885-015-1842-4.

[17] 刘华, 米建强, 于娟娟, 等. Galectin-1与VEGF、CD105在宫颈癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(12): 2606-2609.

[18] 张健. Ang2和VEGF在宫颈癌组织中的表达及相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(12): 1870-1872.

[19] 冀静, 刘海娟, 宁芬茹, 等. Sox2通过Wnt信号通路对宫颈癌侵袭及迁移能力的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(2): 230-233.

[20] 陈燕. Wnt在宫颈癌发生发展中作用及表达调控机制的研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2015.

[21] 赵玉洁. Wnt-1、Wnt-3a和 β -catenin在宫颈上皮内瘤变及宫颈鳞癌中的表达及意义[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2013.

(收稿日期: 2016-10-17 修回日期: 2017-03-07)

(编辑: 陶婷婷)