

- way in the mouse model of experimental stroke. *Eur J Pharmacol*, 2013, 714(1-3): 303-311.
- [19] Covey WC, Ignatowski TA, Renauld AE, et al. Expression of neuron-associated tumor necrosis factor alpha in the brain is increased during persistent pain. *Reg Anesth Pain Med*, 2002, 27(4): 357-366.
- [20] Rozen T, Swidan SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache*, 2007, 47(7): 1050-1055.
- [21] Perini F, Dandrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache*, 2005, 45(7): 926-931.
- [22] Capuano A, DE Corto A, Lisi L, et al. Proinflammatory activated trigeminal satellite cells promote neuronal sensitization: relevance for migraine pathology. *Mol Pain*, 2009, 5(8): 43.
- [23] Uceyler N, Rogausch JP, Toyka KV, et al. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 2007, 69(1): 42-49.
- [24] Mc Guire C, Prinz M, Beyaert R, van Loo G. Nuclear factor kappaB (NF-kappaB) in multiple sclerosis pathology. *Trends Molecular Med*, 2013, 19(10): 604-613.
- [25] 梅海云, 杨晓苏. 核因子-kB 抑制剂对偏头痛患者血清培养正常人单核细胞株表达的血清促炎细胞因子的影响. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 215-217.
- [26] Yin Z, Fang Y, Ren L, et al. Atorvastatin attenuates NF-kappaB activation in trigeminal nucleus caudalis in a rat model of migraine. *Neurosci Lett*, 2009, 465(1): 61-65.
- [27] Greco R, Tassorelli C, Cappelletti D, et al. Activation of the transcription factor NF-kappaB in the nucleus trigeminalis caudalis in an animal model of migraine. *Neurotoxicology*, 2005, 26(5): 795-800.
- [28] Reuter U, Chiarugi A, Bolay H, et al. Nuclear factor-kappaB as a molecular target for migraine therapy. *Ann Neurol*, 2002, 51(4): 507-516.
- [29] 王蓉飞, 于生元. 氟桂利嗪对偏头痛模型大鼠中脑导水管周围灰质区 NF-kB 蛋白表达的影响. *中国疼痛医学杂志*, 2011, 17(2): 107-110.

丙戊酸钠的抗氧化应激作用在偏头痛中的作用机制

李原超, 齐丹丹 综述 张忠玲 审校

哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科七科 黑龙江省哈尔滨市 150001

摘要: 近年来,大量研究表明丙戊酸钠对于偏头痛具有显著预防作用,但目前丙戊酸钠对偏头痛预防作用的机制尚不清楚。研究发现氧化应激可能通过调节蛋白激酶、谷氨酸能神经传导、神经源性炎症等途径参与偏头痛病理生理过程,而丙戊酸钠可能通过修复线粒体损伤、增加内质网应激蛋白 GRP78 的表达以及 GRP78 基因转录率和蛋白水平、抑制诱导型 NOS 表达、调节抗凋亡因子 BCL-2 表达、促进大脑源性神经生长因子(BDNF)表达等方面降低体内氧化应激水平,由此我们推测丙戊酸钠通过降低偏头痛患者体内氧化应激水平进而对偏头痛发挥预防作用。

关键词: 偏头痛; 丙戊酸钠; 氧化应激

偏头痛是一种常见的慢性发作性神经血管疾患,于发作前可伴有视觉、感觉、运动等先兆症状^[1]。最近的流行病学调查显示中国大陆偏头痛的年患病率约为 9.3%^[2],严重影响了患者的工作和日常生活。

目前偏头痛的发病原因及具体发病机制尚未

完全明确。三叉神经血管反射学说^[3]是目前解释偏头痛发病机制的主流学说。另外,应用皮质抑制扩散学说^[4]解释偏头痛先兆的产生亦得到许多学者的认可。近年来,有研究表明丙戊酸钠(valproate, VPA)对于偏头痛具有显著预防作用,药物不良反应较少,生物利用度较高^[5,6]。美国头痛协

收稿日期: 2015-10-28; 修回日期: 2016-01-20

作者简介: 李原超(1989-),男,硕士,主要从事偏头痛及脑血管病的预防与治疗方向的研究。

通讯作者: 张忠玲(1970-),男,教授,主任医师,博士,主要从事脑血管病及偏头痛预防和治理方向的研究。Email: zhangzhongling@outlook.com。

会和美国神经病学学会发布的2012年成人发作性偏头痛的预防治疗指南已将丙戊酸钠作为一线偏头痛预防药物^[7,8]。但目前丙戊酸钠对偏头痛预防作用的机制尚不十分清楚。国外研究发现偏头痛患者体内氧化应激水平升高,而药理学研究早已证实丙戊酸钠存在抗氧化作用,我们由此推测丙戊酸钠通过降低偏头痛患者体内氧化应激水平进而对偏头痛发挥预防作用。

1 氧化应激与偏头痛发病机制

近年来氧化应激在偏头痛发病机制中起到的作用正逐渐成为研究热门话题。国外大量研究提示氧化应激在偏头痛病理生理过程中发挥重要作用^[9]。

Tuncel等^[10]通过检测临床组织样本发现丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量在偏头痛患者中显著增加。Bernecker等^[11]研究表明氧化应激标志物人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶(human neutrophil elastase, HNE)在偏头痛患者中的表达显著升高。TozziCiancarelli等^[12]研究发现偏头痛患者的血清及尿液中硫代巴比妥酸反应物质升高,超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)下降^[13]。

研究证实氧化应激可能通过调节蛋白激酶^[14]、谷氨酸能神经传导、神经源性炎症、瞬时受体电位通道V1(transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 1, TRPV1)等表达以及活化下行易化系统功能等途径参与偏头痛发病过程。

第一,研究表明,活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)可能参与三叉神经传导通路中蛋白激酶的活化,而活化的蛋白激酶,如蛋白激酶C(PKC)、蛋白激酶A(PKA)等可以诱发降钙素基因相关肽(CGRP)释放,进而活化CGRP受体介导脑血管的扩张以及致敏伤害感受器,诱发头痛发作^[15]。

第二,RNS和ROS可能通过蛋白激酶C、蛋白激酶A磷酸化瞬时受体电位通道V1进而增强其活性,其活化会导致钠离子、钙离子进入细胞内,增强谷氨酸能神经传递、促进中枢敏化^[16]。

第三,过氧亚硝酸盐(PN)作为过氧化物(SO)其与一氧化氮反应的产物已被证实能够活化胶质细胞,并促进胶质细胞内细胞因子的产生和释放,增加兴奋性神经递质释放,进而引起神经源性炎症及中枢敏化^[17]。

第四,RNS中的一氧化氮(NO)作为血管内皮舒张因子(EDRF)及重要神经递质,早已在近些年

的研究中发现其在偏头痛的发病机制中发挥重要作用。

2 丙戊酸钠与氧化应激

丙戊酸钠目前在临床上主要用于治疗癫痫、阵挛性惊厥、神经性疼痛以及精神分裂症障碍等多种疾病。丙戊酸钠可以增加 γ -氨基丁酸合成关键酶谷氨酸羧酶(glutamate carboxylase, GAD)的活性进而提高抑制性神经递质 γ -氨基丁酸水平^[18],通过调控 γ -氨基丁酸神经传递产生神经保护作用^[19],同时丙戊酸钠能够抑制组蛋白去乙酰化酶(histone deacetyltransferase, HDACs)的活性,调节细胞周期、细胞分化、细胞凋亡等相关基因的表达^[20],还能促进神经营养因子释放,发挥神经保护作用。

药理学研究证实丙戊酸钠具有抗氧化活性。研究证实丙戊酸钠能够降低体内氧化应激水平,使细胞免受氧化应激损伤,抑制核酸破坏和细胞凋亡,为其提供神经保护^[21,22]。Zhang等^[23]通过实验证实丙戊酸钠(VPA)可通过增强抗氧化作用,抑制大鼠视网膜细胞凋亡保护其免受缺血/再灌注损伤。Peng等^[24]的研究发现帕金森病体外模型中丙戊酸钠能够显著降低小胶质细胞内的活性氧物质(ROS)水平,进而保护受损的多巴胺能神经元。Frey等发现丙戊酸钠可以减轻苯丙胺导致的氧化应激损伤。研究发现丙戊酸钠能够提高大脑内主要的抗氧化因子谷胱甘肽的水平,促进谷氨酸-半胱氨酸和谷胱甘肽S-转移酶等抗氧化因子表达。国外研究报道X-连锁肾上腺脑白质营养不良患者服用丙戊酸钠(VPA)后,单核细胞的蛋白质氧化损伤减轻,表明VPA可降低体内氧化应激水平^[25]。丙戊酸钠(VPA)还能够调节3个谷胱甘肽S-转移酶(GST M1、GST A3和GST A4)的表达,同时增加了谷氨酸-半胱氨酸连接酶的表达。

目前丙戊酸钠的抗氧化应激机制尚未明确,我们推测可能从以下几个方面发挥作用。

2.1 修复线粒体损伤

电子传递链存在于线粒体内膜上参与线粒体氧化磷酸化,电子通过复合体转移,从而产生电化学梯度储存能量,促使ATP生成,而电子在呼吸链中的传递,使得部分电子漏出,产生活性氧物质(ROS),而这些ROS反过来又引起细胞损伤^[26,27]。而研究显示,氧化应激和线粒体损伤均可导致心磷脂酰基转移酶过表达,抑制心磷脂酰基转移酶的表达可显著降低氧化应激损伤^[28]。而VPA能够清除

ROS,并且通过抑制心磷脂的重塑,减少对线粒体的氧化损伤。Valvassori等^[29]的研究指出,VPA能够减轻苯丙胺类药物引起的线粒体呼吸链活性降低。Lai等^[30]发现VPA可以减少过氧化氢诱导细胞色素C释放,并且能够上调bcl-2的表达,降低氧化应激水平。由此看出VPA可以从稳定线粒体、修复线粒体损伤以及改善受损线粒体的网络结构方面发挥抗氧化作用^[29]。

2.2 内质网应激蛋白 GRP78

另有研究发现,VPA长期治疗可以增加大鼠大脑皮质细胞内质网应激蛋白GRP78的表达以及GRP78基因转录率和蛋白水平。而GRP78具有分子伴侣活性,可以结合钙离子,以减少钙在线粒体过载和进一步抑制ROS的产生,并保护细胞避免损伤蛋白质的有害作用^[31]。最近研究发现,GRP78通过抑制氧自由基的积累和稳定线粒体功能发挥细胞保护功能,进而保护神经元避免氧化应激损伤。这些结果表明,GRP78可能在VPA抑制氧化应激机制中的发挥重要作用。

2.3 诱导型 NOS

诱导型NOS(iNOS)是NOS同功酶之一,过量的NO可以与氧自由基结合,引起脂质过氧化及核酸损伤^[32],Hyeon等^[33]在脑卒中模型中发现VPA能抑制缺血部位的iNOS过度表达,表明VPA可能通过抑制iNOS表达,进而减少NO的生成,减轻脂质过氧化。

2.4 抗凋亡因子 bcl-2

抗凋亡因子的bcl-2可以阻止细胞凋亡,通过稳定线粒体内跨膜电位和减少细胞色素C的释放。研究发现长期应用VPA处理的大鼠大脑皮质细胞bcl-2的表达增加。VPA使PD细胞模型bcl-2表达上调、Bax表达下调,进而提高细胞的抗氧化应激水平,进而减少细胞凋亡和促进细胞增殖,发挥神经保护作用^[34]。Kane等证明细胞内ROS的增加可以诱导神经元细胞凋亡和抗凋亡原癌基因的过表达。Bachmann等^[35]也发现,长期应用VPA治疗可通过影响bcl-2通路增强细胞呼吸功能,改善膜氧化过程。这均表明VPA也可以通过调节bcl-2的表达,抑制活性氧的产生,减轻氧化应激损伤。

2.5 脑源性神经生长因子

星形胶质细胞合成并分泌脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),调节神经元的成熟、代谢、维持神经递质平衡^[36]。有研究

发现,丙戊酸钠降低体内氧化应激水平与增加大脑BDNF mRNA表达有关^[37]。Cho等^[38]发现丙戊酸钠能够促进骨髓干细胞表达神经营养因子,提高其抗氧化损伤能力。

3 总结与展望

偏头痛由于其高发病率、高发作率、发作程度重、诱发因素多而严重影响患者的生活和工作,给患者本人及家庭带来严重的负担。丙戊酸钠药物不良反应较少,经口服后能够快速吸收,起效快,生物利用度较高,但目前丙戊酸钠预防性治疗偏头痛尚未明确机制。

综上所述,可以推测丙戊酸钠通过发挥抗氧化作用,降低偏头痛患者体内氧化应激水平,进而发挥预防治疗偏头痛作用。由此我们推测丙戊酸钠可能通过降低氧化应激水平发挥神经保护作用预防偏头痛发作。但目前国外仍以临床试验为主,具体药物作用机制尚未明确;而国内仍缺乏相关临床研究。丙戊酸钠预防性应用经验较少,尚需进一步相关研究证实,期望能为偏头痛的临床预防用药提供新的靶点及为丙戊酸钠预防性用药提供充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Burch R, Wells R. Pathophysiology of migraine. *Headache*, 2013, 53(2): 420-422.
- [2] Yu S, Liu R, Zhao D, et al. The Prevalence and Burden of Primary Headaches in China: A Population-based Door-to-Door Survey. *Headache*, 2012, 52: 582-591.
- [3] Weir GA, Cader MZ. New directions in migraine. *BMC Med*, 2011, 9: 116.
- [4] Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigemino-vascular sensory system. *Cephalalgia*, 2011, 31(14): 1439-1451.
- [5] Rovers JM, Roks G. Electroconvulsive therapy-induced migraine successfully treated with valproic acid. *J ECT*, 2012, 28(1): 64-65.
- [6] Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(8): 1289-1297.
- [7] Silberstein SD, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78: 1337-

- 1345.
- [8] Holland S, Silberstein SD, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 2012, 78: 1346-1353.
- [9] Vurucu S, Karaoglu A, Paksu MS, et al. Relationship between oxidative stress and chronic daily headache in children. *Hum Exp Toxicol*, 2013, 32(2): 113-119.
- [10] Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, et al. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biol Trace Elem Res*, 2008, 126(1-3): 92-97.
- [11] Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. *Eur J Neurol*, 2011, 18(10): 1233-1239.
- [12] Tozzi-Ciancarelli MG, de Matteis G, Di Massimo C, et al. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia*, 1997, 17(5): 580-584.
- [13] Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Spacca G, et al. Relationship between biofeedback and oxidative stress in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*, 2007, 27(10): 1136-1141.
- [14] Lee J, Chung MK, Ro JY. Activation of NMDA receptors leads to phosphorylation of TRPV1 S800 by protein kinase C and A-Kinase anchoring protein 150 in rat trigeminal ganglion. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424: 358-363.
- [15] Giniatullin R, Nistri A, Fabbretti E. Molecular mechanisms of sensitization of pain-transducing P2X3 receptors by the migraine mediators CGRP and NGF. *Mol Neurobiol*, 2008, 37: 83-90.
- [16] Varga A, Bolcskei K, Szoke E, et al. Relative roles of protein kinase C in modulation of transient receptor potential vanilloid type 1 receptor responsiveness in rat sensory neurons in vitro and peripheral nociceptors in vivo. *Neuroscience*, 2006, 140: 645-657.
- [17] Muscoli C, Cuzzocrea S, Ndengele MM, et al. Therapeutic manipulation of peroxynitrites the development of opiate-induced antinociceptive tolerance in mice. *J Clin Invest*, 2007, 117: 3530-3539.
- [18] Yoshida S, Yamamura S, Ohoyama K, et al. Effects of valproate on neurotransmission associated with ryanodine receptors. *Neurosci Res*, 2010, 68(4): 322-328.
- [19] Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M, et al. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J Neurosci*, 2012, 122(2): 60-68.
- [20] Hasan A, Mitchell A, Schneider A, et al. Epigenetic dysregulation in schizophrenia: molecular and clinical aspects of histone deacetylase inhibitors. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2013, 263(4): 273-284.
- [21] Zhang Z, Qin X, Zhao X, et al. Valproic acid regulates antioxidant enzymes and prevents ischemia/reperfusion injury in the rat retina. *Curr Eye Res*, 2012, 37(5): 429-437.
- [22] Suda S, Katsura K, Kanamaru T, et al. Valproic acid attenuates ischemia-reperfusion injury in the rat brain through inhibition of oxidative stress and inflammation. *Eur J Pharmacol*, 2013, 707(1-3): 26-31.
- [23] Lee JY, Maeng S, Kang SR, et al. Valproic Acid protects motor neuron death by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-mediated cytochrome C release after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 2014, 31(6): 582-594.
- [24] Peng GS, Li G, Tzeng NS. Valproate pretreatment protects dopaminergic neurons from LPS-induced neurotoxicity in rat primary midbrain cultures: role of microglia. *Brain Res Mol Brain Res*, 2005, 1: 162-169.
- [25] Stéphane F, Montserrat R, Cristina G, et al. Valproic acid induces antioxidant effects in X linked adrenoleukodystrophy. *Hum Mol Genet*, 2010, 10: 2005-2014.
- [26] Wang X, Wang W, Li L, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(8): 1240-1247.
- [27] Singh BK, Tripathi M, Pandey PK, et al. Alteration in mitochondrial thiol enhances calcium ion dependent membrane permeability transition and dysfunction in vitro: a cross-talk between mtThiol, Ca²⁺, and ROS. *Mol Cell Biochem*, 2011, 357(1-2): 373-385.
- [28] Liu X, Ye B, Miller S, et al. Ablation of ALCATI mitigates hypertrophic cardiomyopathy through effects on oxidative stress and mitophagy. *Mol Cell Biol*, 2012, 32: 4493-4504.
- [29] Valvassori SS, Rezin GT, Ferreira CL, et al. Effects of mood stabilizers on mitochondrial respiratory chain activity in brain of rats treated with D-amphetamine. *Psychiatr Res*, 2010, 44: 903-909.
- [30] Lai JS, Zhao C, Warsh JJ, et al. Cytoprotection by lithium and valproate varies between cell types and cellular stresses. *Eur Pharmacol*, 2006, 539: 18-26.
- [31] Otero JH, Lizak B, Hendershot LM. Life and death of a BiP substrate. *Semin Cell Dev Biol*, 2010, 21(5): 472-478.
- [32] Zhang X, Xiong H, Li H, et al. Effects of flornidol on LPS-induced nitric oxide and prostaglandin E2 production in RAW 264.7 macrophages. *Fundam Clin Pharmacol*, 2011, 25(5): 591-598.
- [33] Hyeon JK, Michael R, Ming R, et al. Histone deacetylase

- inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. *J Pharmacol Exp Ther*, 207, 3: 892-901.
- [34] Morte MI, Carreira BP, Falcao MJ, et al. Evaluation of neurotoxic and neuroprotective pathways affected by antiepileptic drugs in cultured hippocampal neurons. *Toxicol in Vitro*, 2013, 27(8): 2193-2202.
- [35] Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: Protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2009, 12(6): 805-822.
- [36] Schjetnan AG, Escobar ML. In vivo BDNF modulation of hippocampal mossy fiber plasticity induced by high frequency stimulation. *Hippocampus*, 2012, 22(1): 1-8.
- [37] Almeida LE, Roby CD, Krueger BK. Increased BDNF expression in fetal brain in the valproic acid model of autism. *Mol Cell Neurosci*, 2014, 59: 57-62.
- [38] Cho GW, Kang BY, Kim KS, et al. Effects of valproic acid on the expression of trophic factors in human bone marrow mesenchymal stromal cells. *Neurosci Lett*, 2012, 526(2): 100-105.

慢性肾病与脑小血管病

杨静 综述 谈跃 审校

昆明医科大学第二附属医院, 云南省昆明市 650000

摘要: 慢性肾病 (CKD) 表现为肾小球滤过率下降和肾脏损害, 是心脑血管等疾病的危险因素, 也是一个日益增长的危害人类健康的因素。研究表明 CKD 在心脑血管疾病的发生发展中起重要作用。近年来发现其对脑小血管病有广泛的影响, 目前越来越多的研究表明 CKD 与无症状脑梗死、脑白质病变、血管周围间隙扩大、脑微出血、视网膜动脉病变和认知障碍有关。

关键词: 慢性肾病; 脑卒中; 脑小血管病

慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD) 常被定义为估计肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) $< 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 或肾脏损害 (肾脏结构或功能异常)。由于其是心脑血管疾病的危险因素, 同时又是高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等疾病的并发症, CKD 被认为是一个日益增长的全球公共健康负担。

脑小血管病 (cerebral small vessel disease, CSVD) 指由颅内小血管病变引起脑白质及深部灰质的脑损伤, 最终导致认知功能、神经影像学 and 神经病理学等改变的疾病^[1]。大量研究表明 CKD 与心脑血管疾病关系密切, 近年来 CKD 与脑小血管病的关系也越来越受到关注, 本文就近年来国内外有关 CKD 与脑小血管病相关研究综述如下。

1 慢性肾病和无症状脑梗死

无症状脑梗死 (silent brain infarction, SBI) 也称为静止性脑梗死 (SCI), 是指无卒中病史, 无明确的神经系统症状和定位体征, 由影像学 (头颅 CT 或 MRI 等) 检查发现的脑梗死。有研究显示 CKD 与无症状性脑梗死有联系。Wada 等^[2] 一项纳入 625 名社区老年人的横断面研究显示, 研究对象低 eGFR 会增加患无症状脑梗死的风险。调整多变量后, CKD 与无症状脑梗死独立相关 (OR: 1.86; 95% CI: 1.28-2.72)。提示, CKD 可能是无症状脑小血管疾病相关脑损伤的危险因素。

Chou 等^[3] 将 1312 名研究对象按 eGFR 水平 (≥ 90.0 、 $60.0 \sim 89.9$ 、 $45.0 \sim 59.9$ 和 $30.0 \sim 44.9 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 分为 4 组 (1、2、3a 和 3b), 研究结果

收稿日期: 2015-11-03; 修回日期: 2016-01-19

作者简介: 杨静 (1987-) 女, 在读研究生。

通讯作者: 谈跃, E-mail: tanyuan1962@yahoo.com.cn。