

## 论著 · 临床研究

# 原发性干燥综合征患者外周血 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞的变化及其意义研究\*

王柏山, 张艺凡, 吕丹, 严峰

(辽宁中医药大学附属医院, 沈阳 110032)

**摘要:** 目的 检测原发性干燥综合征(pSS)患者外周血 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群水平, 探讨其在 pSS 疾病发生发展中及病情活动监测中的作用。方法 选择 73 例确认原发性干燥综合征患者作为 pSS 组, 40 健康体检患者作为对照组。采用流式细胞方法检测 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群, 免疫透射比浊法检测免疫球蛋白 G(IgG), 全自动血沉分析仪法检测红细胞沉降率(ESR)。由专科医师对 pSS 患者进行疾病活动指数(ESSDAI)评分。不同组间淋巴细胞亚群检测结果比较采用 Mann-Whitney U 检验, 相关分析采用 Spearman 相关系数检验进行统计学分析。结果 pSS 组 IgG、ESR、CD19<sup>+</sup> 细胞、CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞结果明显高于对照组( $P < 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 比值 pSS 组低于对照组( $P < 0.05$ )。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> 细胞与 ESR、IgG 及 ESSDAI 评分水平均呈正相关(相关系数分别为 0.40、0.48、0.53, 且  $P < 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>T 细胞与 ESR、IgG 结果呈负相关(相关系数分别为 -0.38、-0.35, 且  $P < 0.05$ )。结论 原发性干燥综合征患者血清中存在淋巴细胞亚群数量紊乱, 外周血 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞检测有助于原发性干燥综合征疾病活动期的辨别。

**关键词:** 原发性干燥综合征; 淋巴细胞亚群; 疾病活动; CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.007

**中图法分类号:** R446.6

**文章编号:** 1673-4130(2018)15-1817-04

**文献标识码:** A

## Expression and significance of peripheral blood CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell and lymphocytes subsets in patients with primary Sjögren's Syndrome\*

WANG Baishan, ZHANG Yifan, LYU Dan, YAN Feng

(Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,  
Shenyang, Liaoning 110032, China)

**Abstract: Objective** To determine the levels of CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell and lymphocyte subsets in patients with primary Sjögren's Syndrome (pSS) and investigate the role of them in the pathogenesis of pSS. **Methods**

73 primary Sjögren's Syndrome patients were enrolled as pSS groups and 40 healthy volunteers were selected as control groups. CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell and lymphocytes subsets was detected by FCM(Flow cytometry), IgG was detected by Immunological transmission turbidimetry. ESR was measured by Automatic ESR Analyzer. Disease Activity Index(ESSDAI) of primary Sjögren's Syndrome patients were evaluated by physicians. Mann-Whitney U was used to compare the results of CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell and lymphocyte subsets between different groups. Correlation Analysis was conducted by Spearman Method between lymphocyte subsets and ESSDAI, IgG, ESR. **Results** High levels of IgG, ESR, CD19<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> and low levels of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> were found in pSS groups comparing with control groups( $P < 0.05$ ). There were positive correlation between CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> and IgG, ESR, ESSDAI respectively. Negative correlation was found between CD4<sup>+</sup> cells and IgG, ESR respectively. The other lymphocyte subsets had no correlation with IgG, ESR, ESSDAI. **Conclusion** Lymphocytes subsets disorder often occur in patients with pSS. The levels of CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell are closely associated with the activity of pSS.

**Key words:** primary Sjögren's Syndrome; lymphocytes subsets; disease activity; CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B cell

\* 基金项目: 辽宁省教育厅科学研究课题(L2015342); 辽宁省科技厅自然科学基金课题(2014020049)。

作者简介: 王柏山, 男, 主任技师, 主要从事自身免疫病的临床实验诊断研究。

本文引用格式: 王柏山, 张艺凡, 吕丹, 等. 原发性干燥综合征患者外周血 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞的变化及其意义研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1817-1819.

原发性干燥综合征(pSS)指一种主要侵犯泪腺、唾液腺等外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。临床症状以口干、眼干为特征,实验室检查可发现血清中多种自身抗体及高免疫球蛋白血症<sup>[1]</sup>。pSS发病机制复杂,除遗传因素和EB病毒感染因素外,免疫细胞的数量及功能的紊乱可能是其发病的重要机制之一,大量淋巴细胞聚集于外分泌腺是本病异常免疫反应的一个重要环节<sup>[2]</sup>。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞作为调节性B淋巴细胞的重要成员之一,已有研究发现其通过免疫抑制作用参与系统性红斑狼疮等多种自身免疫性疾病的发生过程<sup>[3]</sup>,亦可能与pSS疾病发生和发展密切相关<sup>[4]</sup>。本研究针对来本院诊治的pSS患者进行CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞及淋巴细胞亚群分析,初步探讨其在pSS疾病发生发展中的作用机制及对评价pSS疾病活动性的意义。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选自2014年10月至2016年9月期间于辽宁中医药大学附属医院风湿科门诊或住院诊断的pSS患者73例,其中女65例,男8例,年龄22~64岁,平均年龄为(50.67±11.74)岁,病程最短3个月,最长11年,平均病程(5.64±2.51)年。所有患者诊断均符合2012年美国风湿病学会干燥综合征分类(诊断)标准<sup>[5]</sup>,且均为初次诊断,未经过任何激素及免疫抑制剂治疗。对照组选自本院健康体检者40例,其中女37例,男3例,年龄30~70岁,平均(52.41±10.27)岁。

**1.2 仪器与试剂** 主要为BD公司的FACSCalibur流式细胞仪及其配套淋巴细胞亚群检测试剂,所用试剂包括从美国BD公司购买的PerCP-CD3/FITC-CD4/PE-CD8试剂盒及APC-CD19抗体、PE-CD4抗体、PE-CD5抗体等。意大利ROLLER20型全自动血

沉仪、日立7600-020全自动生化分析仪。DiaSys免疫球蛋白G试剂及配套校准品等。

### 1.3 方法

**1.3.1 检测方法** 所有受检者清晨空腹抽取2mL EDTA抗凝血2管和4mL非抗凝血1管分离血清。严格按照试剂说明书检测步骤检测淋巴细胞亚群及CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞,MULTISET软件进行分析。免疫球蛋白G采用的是免疫透射比浊法。

**1.3.2 ESSDAI评分评价方法**<sup>[6]</sup> 所有患者由专科医师通过询问受试者病史、体格检查、辅助检查资料等方式了解其全身症状(发热、体质量下降)以及多脏器功能损害等情况变化,对应ESSDAI评分的要求对上述各项观察点进行0~3分的客观评分再乘其对应的权重值,最后将其各项得分相加来得出疾病活动度情况。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS17.0统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,数据资料经正态性检验,正态分布资料两组间均数比较采用独立样本t检验,相关性分析采用Pearson相关系数检验。非正态分布资料两组间比较采用Mann-Whitney U检验,相关分析采用Spearman相关系数检验。所有统计检验均采用双侧检验, $P<0.05$ 差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 pSS组和对照组CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞、淋巴细胞亚群、IgG及ESR检测结果比较** 两组各项检测结果见表1,pSS组CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞、IgG及ESR结果明显高于对照组( $P<0.01$ ),CD19<sup>+</sup>细胞的百分比高于对照组结果( $P<0.05$ )。CD4<sup>+</sup>细胞及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值pSS组均低于对照组( $P<0.05$ )。CD8<sup>+</sup>细胞、CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>细胞检测结果两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 pSS组和对照组CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞、淋巴细胞亚群、IgG及ESR检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IgG (g/L)	ESR (mm/h)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> (%)	CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup> (%)	CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)
对照组	40	12.7±5.3	14.2±4.2	41.9±7.3	27.4±9.5	1.8±0.4	13.0±5.0	1.4±0.7	18.1±12.3
pSS组	73	28.4±7.9 <sup>#</sup>	25.0±9.3 <sup>#</sup>	36.5±7.7 <sup>*</sup>	29.0±10.2	1.3±0.6 <sup>*</sup>	18.5±8.9 <sup>*</sup>	3.8±1.3 <sup>#</sup>	16.7±10.2

注:与对照组比较 \*  $P<0.05$ ,<sup>#</sup>  $P<0.01$

表2 pSS组淋巴细胞亚群检测结果与ESR、IgG及ESSDAI评分结果相关性分析r值表

项目	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup>	CD19 <sup>+</sup> CD5 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup>
IgG	-0.35 <sup>*</sup>	0.16	-0.15	0.29	0.48 <sup>*</sup>	0.11
ESR	-0.38 <sup>*</sup>	0.20	-0.08	0.22	0.40 <sup>*</sup>	0.08
ESSDAI评分	-0.27	0.26	-0.18	0.26	0.53 <sup>*</sup>	0.12

注: \*  $P<0.05$

## 2.2 pSS组CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B淋巴细胞、淋巴细胞亚群

## 结果与ESSDAI评分、IgG及ESR结果相关性分析

将 pSS 组 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> 细胞及淋巴细胞亚群检测结果分别与 ESSDAI 评分、IgG 及 ESR 结果相关性分析, 具体相关系数  $r$  值见表 2。可见 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞与 ESR、IgG 及 ESSDAI 评分均呈正相关(相关系数分别为 0.40、0.48、0.53, 且  $P < 0.05$ ), CD4<sup>+</sup>T 细胞与 ESR、IgG 结果呈负相关(相关系数分别为 -0.38、-0.35, 且  $P < 0.05$ ), 与 ESSDAI 评分未呈现相关性( $P > 0.05$ )。而其他淋巴细胞亚群检测结果与 ESR、IgG 及 ESSDAI 评分均无相关性( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

pSS 是三大常见的自身免疫性疾病之一, 该病在世界不同国家和地区的患病率约为 0.5~2%, 男女患病比例约为 1:17<sup>[7]</sup>。尽管至目前为止, pSS 的发病机制不完全明确, 但 T、B 淋巴细胞的功能紊乱在疾病发生发展中起着重要作用, T 淋巴细胞的活化及由此介导的自身免疫反应是本病发生并产生典型症状的主要因素<sup>[8]</sup>。而 B 淋巴细胞及其亚群也与疾病的的发生发展密切相关<sup>[9]</sup>。众所周知, B 淋巴细胞是由功能不同的细胞亚群组成, 并且在疾病中发挥着各自的作用。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> B 淋巴细胞是 B 细胞中的一种特殊亚群, 既能产生多种自然抗体参与免疫应答, 同时也可以通过产生 IL-10 抑制炎症进展, 与调节性 T 细胞一样属于具有负性免疫调节作用的细胞亚群, 被称之为调节性 B 淋巴细胞<sup>[10]</sup>。调节性 B 淋巴细胞仅占 B 淋巴细胞总数的 0.2%~0.6%, 但其负向免疫调节功能具有高效性。pSS 患者调节性 B 淋巴细胞数量及功能的改变是近几年研究的热点之一。

本研究对 73 例确诊为 pSS 患者及对照组进行 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群分析显示, pSS 组与对照组比较: 其 T 细胞亚群中 CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显下降, 与孙旭等研究结果基本一致<sup>[11]</sup>。同时, 本研究结果还显示 CD19<sup>+</sup> 细胞、CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> 细胞百分比高于对照组结果。LUNDY 等<sup>[12]</sup>发现在某些传染病、肿瘤疾病时, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞表达 FasL 和 IL-10, 并且通过 FasL/Fas 依赖介导杀伤 CD4<sup>+</sup>T 细胞群, 从而起到免疫抑制作用。由此可见, pSS 患者低 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平, 可能与 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞增高有关。同时这一结果也提示, 如果通过某些治疗手段干预 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞增高, 就可能调节 pSS 患者 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平, 维持细胞亚群的稳态从而改善病情。因此, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞有望成为未来治疗 pSS 疾病的新靶点, 为临床治疗 pSS 提供新的思路。

干燥综合征疾病活动指数(ESSDAI)是 2009 年 EULAR 制定的对 pSS 病情进行评估的指数, 包括 12

个方面, 分别为全身症状、淋巴结、腺体、关节、皮肤、肺、肾脏、骨骼肌、周围神经系统、中枢神经系统、血液系统、血清学(主要为 IgG)变化。但由于该指数评估过程中需要专业的、有经验的临床医师严格按照评估项目进行, 操作繁琐并且具有一定的人为因素影响。所以, 国内也有部分医师采用 IgG、ESR 水平粗略的评价 pSS 病情<sup>[13]</sup>。本研究对所有 pSS 患者进行了规范化的 ESSDAI 评分并检测了 IgG、ESR、CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群水平。对 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群分析结果与 ESSDAI、IgG 及 ESR 结果进行相关性分析, 结果显示: CD4<sup>+</sup>T 细胞与 ESR、IgG 结果呈负相关(相关系数分别为 -0.38、-0.35, 且  $P < 0.05$ ), 与 ESSDAI 评分未呈现相关性( $P > 0.05$ )。pSS 患者外周血中 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞水平下降, CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞的辅助功能受限, 在正常情况下会减少 B 淋巴细胞产生抗体。然而, pSS 患者外周血中却存在大量的自身抗体, 这些抗体的产生可能是 pSS 患者通过体内增高的 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞等其他途径, 分泌 IL-4, 诱导活化 B 细胞, 导致体内产生大量自身抗体。另外, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞与 ESR、IgG 及 ESSDAI 评分结果分别具有相关性(相关系数分别为 0.40、0.48、0.53, 且  $P < 0.05$ )。这一结果提示, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞与 pSS 患者体内大量自身抗体产生有关, 是 pSS 患者外周血中大量抗体产生的“其他”途径之一。本研究显示: ESSDAI 评分与 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞呈现正相关性并且相关系数高于 ESR、IgG。由于 ESSDAI 评分还包含许多临床症状等指标, 这一结果提示 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞还可能通过某些机制参与 pSS 患者各种临床表现的产生, CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞可作为临床监测 pSS 病情活动情况的有效指标并且可能优于 ESR、IgG。

### 4 结 论

本试验证实 pSS 患者体内存在淋巴细胞亚型数量及功能的紊乱, 其与本病病情活动情况具有一定关系。CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞及淋巴细胞亚群检测有助于 pSS 患者的辅助诊断, 而且 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞可用于疾病活动性期的判定。pSS 患者淋巴细胞亚型紊乱及 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup>B 淋巴细胞变化具体作用机制和信号通路, 尚需进一步研究和证实。

### 参 考 文 献

- [1] STEFANSKI A L, TOMIAK C, PLEYER U, et al. The diagnosis and treatment of sjogren's syndrome[J]. Dtsch Arztbl Int, 2017, 114(20):354.
- [2] ALESSANDRI C, CICCIA F, PRIORI (下转第 1823 页)

## 4 结 论

妊娠期高血压合并乙肝可成倍加重肝脏代谢和肝脏损伤,肝功能损伤越严重患者,其新生儿相关并发症发生率越显著,临床中应针对性实施干预和预防,以保障母婴健康,提高分娩安全。

## 参考文献

- [1] 王宁,刘培艳,王冬菊,等.替比夫定对乙肝孕妇 T 淋巴细胞亚群的影响[J].现代妇产科进展,2016,25(11):813-817.
- [2] 陈川英,涂相林,程全红,等.慢性乙型肝炎患者妊娠早期替比夫定抗病毒的疗效及母婴阻断的临床观察[J].中华肝脏病杂志,2015,23(1):9-12.
- [3] LU Y P,LUNG X J,XIAO X M,et al. Telbivudine during the second and third trimester of pregnancy interrupts HBV intrauterine transmission: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Lab,2014,60(4):571-586.
- [4] DE PASCHALE M,CERIANI C,CERULLI T A,et al. Prevalence of HBV, HDV, HCV, and HIV infection during pregnancy in northern Benin[J]. J Med Virol,2014,86(8):1281-1287.
- [5] 关婷,王明睿,周龙,等.深圳市计划妊娠夫妇 HBV 感染现况调查[J].中国计划生育学杂志,2017,25(4):274-277.
- [6] 孙维会,马磊,郝岸华,等.替比夫定阻断乙型肝炎病毒母婴传播的效果与安全性评价[J].中华肝脏病杂志,2015,23(3):180-183.
- [7] 卜一畅,刘海燕,孔德川,等.妊娠合并隐匿性或显性乙型肝炎病毒(HBV)感染对早产发生率的影响[J].复旦学报(医学版),2014,41(6):779-783.
- [8] 许艳丽,康晓迪,刘华放,等.慢性 HBV 感染者孕早期促甲状腺激素水平对妊娠结局的影响[J/CD].中国肝脏病杂志(电子版),2016,8(2):48-51.
- [9] SYKES S,PRINGLE D. Fetal sex and the circulating renin-angiotensin system during early gestation in women who later develop preeclampsia or gestational hypertension[J]. J Hum Hypertens,2014,28(2):133-139.
- [10] 许艳丽,刘华放,康晓迪,等.代谢综合征对慢性 HBV 感染孕妇母婴结局的影响[J/CD].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2016,10(4):396-401.
- [11] 吕莉.妊娠高血压综合征患者血清 C 反应蛋白和肝肾功能检测分析[J].现代中西医结合杂志,2015,24(4):428-430.
- [12] 高汇波,代振英.妊娠合并乙型肝炎病毒感染对母儿结局的影响及相关因素分析[J].中国妇幼保健,2016,31(9):1841-1844.

(收稿日期:2017-12-20 修回日期:2018-03-10)

(上接第 1819 页)

- R, et al. CD4 T lymphocyte autophagy is upregulated in the salivary glands of primary Sjögren's syndrome patients and correlates with focus score and disease activity[J]. Arthritis Res Ther,2017,19(1):178.
- [3] FURUZAWA-CARBALLEDA J,HERNNDEZ-MOLINA G,LIMA G,et al. Peripheral regulatory cells immunophenotyping in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional study[J]. Arthritis Res Ther,2013,15(3):R68.
- [4] 苏亚双,张风肖.调节性 B 细胞在原发性干燥综合征发病机制中的研究进展[J].免疫学杂志,2016,32(12):1088-1091.
- [5] SHIBOSKI S C,SHIBOSKI C H,CRISWELL L A,et al. American college of rheumatology classification criteria for sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the sjögren's international collaborative clinical alliance cohort[J]. Arthritis Care Res (Hoboken),2012,64(4):475-487.
- [6] QUARTUCCIO L,BALDINI C,BARTOLONI E,et al. Correlation between ESSDAI and ClinESSDAI in a real-life cohort of patients with Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Rheumatol,2017,35(3):546-547.
- [7] JIANG Q,ZHANG H,PANG R,et al. Acupuncture for primary sjögren syndrome (pSS) on symptomatic improve-

- ments: study protocol for a randomized controlled trial [J]. BMC Complement Altern Med,2017,17(1):61.
- [8] TASAKI S,SUZUKI K,NISHIKAWA A,et al. Multimic disease signatures converge to cytotoxic CD8 T cells in primary Sjögren's syndrome[J]. Ann Rheum Dis,2017,76(8):1458-1466.
- [9] BIRD A K,MEEDNU N,ANOLIK J H. New insights into B cell biology in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome[J]. Curr Opin Rheumatol,2015,27(5):461-467.
- [10] 鄂维建,赵玲莉,李玉玲.外周血中 CD19<sup>+</sup>CD5<sup>+</sup> B 细胞和白细胞介素-10 对系统性红斑狼疮患者病情的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(11):59-62.
- [11] 孙旭,牛广华,张艺凡.生津玉液汤对气阴两虚证原发性干燥综合征患者免疫功能的影响研究[J].河北中医,2016,38(6):834-837.
- [12] LUNDY S K. Killer B lymphocytes: the evidence and the potential[J]. Inflamm Res,2009,58(7):345-357.
- [13] 杨月,李奔,陈月恩,等.桑珠滋阴口服液治疗原发性干燥综合征的随机、双盲、安慰剂对照研究[J].中国中医药科技,2017,24(4):456-458.

(收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-27)