

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2018.03.014

# 非典型抗精神病药物所致代谢综合征防治策略

张建标<sup>▲</sup> 综述 吉峰<sup>△</sup> 审校

(济宁医学院; 济宁医学院研究生处, 济宁 272067)

**摘要** 精神分裂症患者由于疾病本身的特性、患者不良生活方式及服用抗精神病药物等原因,使其更易罹患代谢综合征。虽然,针对抗精神病药物所致代谢综合征已有相关的临床指南,但干预和治疗结果仍然不够理想。特别是针对生活方式的改变和换用低代谢风险药物的干预和治疗方法,临床实施存在困难。本综述将重点阐述:1)非典型抗精神病药物导致更加严重的代谢问题;2)代谢综合征的防治策略。

**关键词** 非典型抗精神病药物;代谢综合征;防治

中图分类号:R749.05 文献标识码:A 文章编号:1000-9760(2018)06-208-05

## Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome Caused by Atypical Antipsychotics

ZHANG Jianbiao, Ji Feng

(Jining Medical University, Jining 272067; Graduate School of Jining Medical University, Jining 272067, China)

**Abstract:** Patients with schizophrenia are more likely to suffer from metabolic syndrome due to the condition itself, poor lifestyle and taking antipsychotic drugs. Although there are relevant clinical guidelines, the intervention and treatment of metabolic problems in these patients is still not ideal. The currently recommended interventions are lifestyle changes and the replacement of low metabolic risk drugs, but these interventions are difficult to implement. This review will focus on the following issues: 1) more severe metabolic problems in schizophrenia 2) Prevention and treatment of metabolic syndrome caused by atypical antipsychotics.

**Keywords:** Atypical antipsychotics; Metabolic syndrome; Prevention

代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是心脑血管病的多种代谢危险因素在体内集结的状态<sup>[1]</sup>。核心症状是肥胖、血脂异常 (高甘油三酯及低高密度脂蛋白)、胰岛素抵抗及糖代谢紊乱、高血压。只要符合 4 项中的 3 项即可诊断。首发精神分裂症在未服用药之前就已经出现代谢异常 (其 MS 发病率达 20.2%, 较正常人高)<sup>[2]</sup>, 包括基线体质量、脂肪和糖代谢, 提示 MS 和精神分裂症之间有直接联系; 而反复发作的精神分裂症患者发生腹型肥胖的概率较正常人高 4 倍以上, 同时更容易面临代谢方面的问题。荟萃分析显示<sup>[3]</sup>, 几乎 1/3 的精神分裂症患者符合 MS 的诊断标准, 每两名患者中就有一名超重, 约 1/5 的患者有严重的高血糖症 (足以诊断糖尿病前期), 2/5 患者有血脂异

常, 与服药相关的体质量增加在前四周最明显, 故疾病主要影响体质量、血糖及血脂 3 方面, 而对血压影响不明显。精神分裂症伴发 MS 者具有更长的病程, 同时具有较差的躯体、心理及社会功能。MS 可使精神分裂症患者的预期寿命减少近 20% (15~20 岁), 其中心血管疾病相关的死亡率至少占 50%<sup>[4]</sup>。

### 1 非典型抗精神病药物所致代谢综合征

抗精神病药物, 特别是非典型抗精神病药物 (SGA) 使这一问题更加突出。目前广泛应用的几种非典型抗精神病药物中, 氯氮平、奥氮平对代谢的影响最大, 喹硫平、利培酮中等, 齐拉西酮、阿立哌唑影响最小。

#### 1.1 氯氮平所致代谢综合征

氯氮平是目前治疗难治性精神疾病最有效的

△ [通信作者] 吉峰, E-mail: jf6060@163.com

▲ 张建标, 济宁医学院 2015 级研究生

药物,其代谢方面的风险也最大。荟萃分析显示<sup>[3]</sup>,51.9%服用氯氮平的患者合并代谢综合征。可能与氯氮平阻断 M1、5-HT2c、 $\alpha 1$  和 H1 受体,使患者食欲增加、抑制胰高血糖素样肽 1(GLP-1)、增加胰岛素抵抗有关。其作用机制为:1)H1、M1、 $\alpha 1$  受体的阻滞会导致嗜睡。2)5-HT2c、M 受体与食欲增加有关,D2 受体的阻滞会增强 5-HT2c 介导的摄食效应,同时降低对催乳素分泌的抑制作用,能量摄入过多导致肥胖和胰岛素相对不足而致血糖升高,拮抗 5-HT1a 使胰岛  $\beta$  细胞对血糖水平的反应能力下降,胰岛素分泌减少出现高血糖;胰岛素耐受及糖利用度下降,影响胰岛素对脂质的调节作用,使脂类分解加强和代谢异常,进而导致 TC、LDL 升高和 HDL 下降<sup>[5]</sup>。3)GLP-1 可以通过诱导胰岛素分泌降低餐后血糖,同时降低体质量,GLP-1 抑制胰高血糖素的分泌,通过诱导饱腹感调节食欲。也有研究认为在转录水平即可影响代谢,包括促进炎症因子的产生和产生复杂的免疫调节作用。在胰岛素反应细胞中,炎症因子的增加进一步激活补体系统,而补体 C3 被认为与肥胖、TCL 升高、高血压和 MS 有关。

### 1.2 奥氮平所致的代谢综合征

奥氮平作为氯氮平的衍生物,副作用更小,基本没有粒细胞缺乏的风险,但代谢异常的风险不容忽视。研究显示,有 28.2% 患者服用奥氮平时出现 MS<sup>[3]</sup>,较氯氮平低;一项大型荟萃分析认为,增重方面奥氮平比氯氮平强<sup>[6]</sup>。与氯氮平相似,对 M1、D2、5-HT2c、 $\alpha 1$  和 H1 也有较强的作用,但镇静作用稍弱,直接作用于 GLP-1 影响胰岛素抵抗和餐后代谢失调。动物实验证实<sup>[7]</sup>,奥氮平增加了 21.2% 的食物摄入量和 52.1% 脂肪积累(包括皮下和内脏的白色脂肪),在对小鼠注射奥氮平 30d 后,体重和食欲增加,糖代谢受损(高胰岛素血症和高瘦素血症)同时减少消耗(粗面内质网显著减少)。在一项为期 14 周的随机双盲试验中,奥氮平除对体重、食欲、胰岛素水平、消耗影响外,对胆固醇和血糖水平也有明显影响<sup>[8]</sup>。

### 1.3 利培酮所致代谢综合征

利培酮对代谢的影响中等,可能与 H1、 $\alpha 1$  受体结合率低,镇静作用小,且没有明显的 M 受体作用相关。在一个为期 24 周的前瞻性研究中<sup>[9]</sup>,患者使用利培酮后体质量及 BMI 明显增加,腰围明显上升(表明内脏脂肪组织增加),胰岛素及胰岛

素抵抗增加,同时 HDL 和脂联素水平降低。值得注意的是,利培酮对泌乳素的影响更严重,同时泌乳素又加重代谢异常,研究发现长期接受抗精神病药治疗的女性精神分裂症患者高达 52% 出现泌乳素升高,这可能与下丘脑多巴胺 D2 受体阻断及受体基因 Taq1A 的高表达有关,第二代抗精神病药中利培酮、氨磺必利、帕利哌酮等对泌乳素的影响最大。高泌乳素血症可致月经不规律、闭经、泌乳、性功能障碍、不孕不育、骨密度降低,甚至与乳腺癌有关,还可增加促炎症反应,参与人体免疫功能,刺激腺细胞,影响胰岛素抵抗和脂质代谢;增加脂联素的作用,促进 IL-6 的释放,增强炎症反应,通过影响胰岛素受体导致胰岛素抵抗<sup>[10]</sup>。

## 2 防治策略

### 2.1 生活方式干预

尽管指南建议健康的生活方式干预是第一步,但在这种干预措施生效之前,体质量就已经增加。而在疾病早期,生活方式的干预尤其难以实施,因为临床的重点是稳定病情。在这段时间内,快速和显著的体质量增加会使患者、家属以及临床工作者做出艰难的抉择,虽然换药是最有效的方法,但极有可能引起病情波动或反复。给患者提供一种可以减少或逆转体质量增加的药物选择,将有助于增加患者服药的依从性。二甲双胍能减缓患者代谢失调的进程,提供更多的时间来改善生活方式,提高恢复正常代谢的机会。

### 2.2 二甲双胍的使用

二甲双胍可通过多种药理作用改善非典型抗精神病药物所致 MS。主要包括抑制肠道对葡萄糖的吸收,提高 GLP-1 的水平;使组织中胰岛素受体增多,改善胰岛素抵抗;改善能量代谢,抑制肝脏糖异生和糖原分解,减少肝脏能量输出;增加抗氧化保护,减少氧化损伤的积累和慢性炎症;同时还降低游离脂肪酸(FFA)的水平;通过多种方式降低空腹和餐后血糖,稳定糖化血红蛋白(HbA1c)<sup>[11]</sup>。

**2.2.1 与氯氮平联用** 荟萃分析显示<sup>[5]</sup>,二甲双胍可显著降低氯氮平所致体质量达 3.12kg 和 BMI 达 1.18kg/m<sup>2</sup>,对 BP 和 LDL 影响不明显。Chen 在应用二甲双胍治疗 24 周后,体质量减少  $\geq 7\%$ ,且患者对二甲双胍的反应性与基因差异有关,二甲双胍组 SH2B1、TMEM18 小等位基因携带者胰岛素水平降低明显,TMEM18 和 GNPDA2 小等位基因携

带有相当高的比例(60%和40%)失去了超过7%的体质量,携带MEM18、SH2B1和GNPDA2等位基因的患者对二甲双胍有较好的反应<sup>[12]</sup>。

二甲双胍治疗糖尿病的最佳有效剂量为2000mg/d, Chiu等<sup>[13]</sup>发现低剂量二甲双胍(500mg/d和1000mg/d)对氯氮平所致体质量、BMI也有明显影响。二甲双胍在1000mg/d组中,经过12周的干预,体质量减少了(7、14周后分别降低0.87kg和1.87kg),与治疗持续时间呈正相关。500mg剂量可能太低,没有显著减少体质量,但它在第12周显著降低了BMI。故二甲双胍能改善氯氮平引起的体质量增加,但低剂量时作用较弱;也可以降低FPG及胰岛素抵抗;但对血脂的影响较弱,对血压无影响。chen<sup>[14]</sup>指出,二甲双胍虽能有效降低体质量、逆转代谢异常,但停药后这些获益会立即消失。

**2.2.2 与奥氮平联用** 二甲双胍能部分预防脂肪蓄积,有效降低奥氮平所致体质量和肥胖,但不能减少能量摄入<sup>[7]</sup>。一项自身对照试验中,奥氮平与二甲双胍联用8周,体质量、空腹血糖、甘油三酯和胰岛素分泌减少,胰岛素抵抗明显降低;MS患者从50%下降到25%<sup>[15]</sup>,二甲双胍表现出良好的减重、降糖效果。二甲双胍和罗格列酮在降低服用奥氮平大鼠的空腹血糖和糖耐量水平相当,比主要影响胰岛素释放的药物(如格列美脲)更有效地调节奥氮平诱导的血糖失调,且无剂量依赖性。二甲双胍可改善奥氮平所致体重增加,在降低血脂及胰岛素抵抗方面影响较明确,但对血压无影响。

**2.2.3 与利培酮联用** 在对二甲双胍治疗利培酮所致代谢综合征的防治中,目前认为二甲双胍可有效降低大鼠利培酮相关的体质量、空腹血糖、胰岛素、TG、胆固醇异常、改善胰岛素抵抗。针对高泌乳素的应对策略主要包括减少药物剂量、加用多巴胺受体激动剂(即溴化素、金刚烷胺和卡麦角林)、联用阿立哌唑、联用二甲双胍<sup>[16]</sup>,其中二甲双胍提高垂体前叶分泌细胞多巴胺的水平,降低C-反应蛋白从而抑制泌乳素分泌。在一项临床研究中,所有患者应用二甲双胍治疗6个月,泌乳素和C-反应蛋白显著减少,且只降低高泌乳素患者的泌乳素水平,同时通过提高内源性多巴胺的浓度,部分恢复这些细胞的正常功能<sup>[17]</sup>。之前也有研究认为,二甲双胍可使66.7%的患者月经恢复,而安慰剂只有4.8%,二甲双胍对首发精神分裂症改善闭经

和体质量增加有益。

### 2.3 其他药物

目前常见的改善MS的药物还包括:降糖药(噻唑烷二酮类、格列脲类等)、减肥药(奥司利他、西布曲明)、抗抑郁药(瑞波西汀)、抗癫痫药(托吡酯)、抗精神病药(阿立哌唑)、金刚烷胺及近日较火的降脂药(瑞舒伐他汀)。这些药物在使用过程中各有利弊。如罗格列酮可能引起低血糖风险,同时噻唑烷二酮类、格列脲类并不能明显减轻体质量;奥司利他和西布曲明,两者都能减少体质量,适合适度的短期减肥;西布曲明与非致死性心肌梗死及非致死性卒中相关已撤市;奥司利他具有较强的副作用,胃肠道反应较重,在不遵循低脂饮食的情况下可能导致脂肪泻及口服药物吸收不良,失访率较高;金刚烷胺在理论上可恶化精神疾病;抗抑郁药目前研究较少;托吡酯似乎是一种选择,联用时可有增效作用,但托吡酯因不良反应有很高的停药率,易导致治疗中断<sup>[18]</sup>,同时,托吡酯可能影响认知功能,功能磁共振证实托吡酯影响语言功能的处理,并影响大脑认知网络的敏感度<sup>[19]</sup>;阿立哌唑基本不影响PANSS分数或其他精神疾病的治疗措施。一项为期8周的随机、双盲、安慰剂对照研究,联用低剂量的阿立哌唑可明显改善糖耐量,降低LDL水平和体质量水平<sup>[20]</sup>,最常见的副作用是食欲变化、失眠和疲劳,且联用的成本较高。瑞舒伐他汀与行为干预单一或联合治疗均能有效减轻非典型抗精神病药相关的MS,可能与该药升高脂联素水平,降低血清内脂素、瘦素和高敏C-反应蛋白水平,从而改善胰岛素抵抗、抑制炎症进展、稳定血压及糖化血红蛋白有关。能很好地预防和治疗MS,且耐受性好,不良反应轻微,与抗精神病药物相互作用少<sup>[21]</sup>。

### 3 小结与展望

精神分裂症患者本身及潜在的代谢风险使其具有更高的MS发病率,而抗精神病药可增加相关风险。因此应用抗精神病药物时应了解各种抗精神病药物的代谢风险,对代谢风险较高的患者建议采用影响代谢较小的抗精神病药,特别是首发精神分裂症患者。在治疗开始时就应注意药物的选择,同时注意监测。在有体质量增加时首先采取非药物治疗,包括运动、戒烟、戒酒、饮食控制等,生活方式改变仍是首选。二甲双胍是目前联合用药的最

好选择。换药虽是最有效的方法,但应考虑多方面的因素,换药期间可考虑联用二甲双胍以缓解 MS 的进一步加重。未来的研究应注重评估针对代谢各个成分的干预措施,尤其是腹型肥胖;制定监测指标,规范治疗流程;随访心血管等风险与临床特征和遗传的关系,制定更加有效的治疗指南,全方位防治 MS。

参考文献:

[1] 李相颖,潘慧. 人体测量学指标预测代谢综合征发病风险[J]. 济宁医学院学报,2018,41(2):82-86. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2018.02.002.

[2] 谷贻光,王宁,常茜,等. 2005-2006 年济宁市城乡成年居民代谢综合征患病状况调查[J]. 济宁医学院学报,2007,30(3):227-228.

[3] Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, et al. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders—a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318. DOI:10.1093/schbul/sbr148.

[4] Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment—pharmacological mechanisms. [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2010, 125(1): 169-179. DOI:org/10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.

[5] Zimbron J, Khandaker GM, Toschi C, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of treatments for clozapine-induced obesity and metabolic syndrome [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2016, 26(9): 1353. DOI: org/10.1016/j.euroneuro.2016.07.010.

[6] Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. [J]. *Lancet*, 2013, 382(9896): 951-962. DOI: org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3.

[7] Hu Y, Young AJ, Ehli EA, et al. Metformin and berberine prevent olanzapine-induced weight gain in rats[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e93310. DOI: 10.1371/journal.pone.0093310.

[8] Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(2):290-296. DOI:10.1176/appi.ajp.160.2.290.

[9] Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, et al. Weight gain and meta-

bolic consequences of risperidone in young children with Autism spectrum disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2016, 55(5): 415-423. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.02.016.

[10] González-Blanco L, Greenhalgh AM, Garcia-Rizo C, et al. Prolactin concentrations in antipsychotic-naïve patients with schizophrenia and related disorders: A meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2016, 174(1-3): 156-160. DOI:10.1016/j.schres.2016.03.018.

[11] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin: [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(9): 1577-1585. DOI:10.1007/s00125-017-4342-z.

[12] Chen PY, Luml, Huang MC, et al. The Relationships of obesity-related genetic variants with metabolic profiles and response to metformin in clozapine-treated patients with schizophrenia [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2015, 35(5): 574-578. DOI: 10.1097/JCP.0000000000000386.

[13] Chiu CC, Luml, Huang MC, et al. Effects of low dose metformin on metabolic traits in clozapine-treated schizophrenia patients: an exploratory twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *PLoS one*, 2016, 11(12): e0168347. DOI: 10.1371/journal.pone.0168347.

[14] Chen CH, Huang MC, Kao CF, et al. Effects of adjunctive metformin on metabolic traits in nondiabetic clozapine-treated patients with schizophrenia and the effect of metformin discontinuation on body weight: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74: e424-30. DOI: 10.4088/JCP.12m08186.

[15] Chen CH, Chiu CC, Huang MC, et al. Metformin for metabolic dysregulation in schizophrenic patients treated with olanzapine [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2008, 32(4): 925-931. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2007.11.013.

[16] Zheng W, Yang XH, Cai DB, et al. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(5): 625-631. DOI: 10.1177/0269881117699630.

[17] Krysiak R, Kowalcze K, Szkrobka W, et al. The effect of metformin on prolactin levels in patients with drug-induced hyperprolactinemia [J]. *Eur J Intern Med*, 2016, 30:94-98. DOI:10.1016/j.ejim.2016.01.015.

(下转第 215 页)

引起护理差错的原因存在主观因素和客观因素、个人因素和系统因素。利用移动护理信息系统的提醒及备忘功能,避免了漏看皮试、漏测血糖、漏高危患者压疮、跌倒、营养患者的评估,输液实施扫描二维码功能的使用,减少了护士核对差错事故及提高劳动效率,节约护士的时间,极大程度上保护了患者和护士,有效预防护理隐患和差错的发生。

总之,移动护理信息系统模块的应用,结束了护士手工抄写的时代,使执行医嘱更准确。信息化给护理工作带来了全新理念。护理工作的科学性、时效性和安全性离不开信息化,然而信息系统在使用过程中会遇到各种问题,护理管理者和信息开发者在使用过程中将不断解决存在的问题,使其更加完善,更好地为临床一线护理人员服务。

#### 4 使用移动护理信息系统模块存在问题

1) 护理计划模块的范围较广,专业性无法完全体现,这就要求护理管理者(科室资深的专科护理人员)根据专业特点制定符合本专业的护理计划模板,更好地体现护理计划的专业性和实用性。

2) 健康教育模块缺乏对患者出院后宣教情况的了解及家庭背景下的实时情况。特别是住院期间宣教效果较差的人群,建议增加随访功能,动态观察其宣教执行情况。

3) 有些护理人员反映护理信息系统在使用过程中需花费一定的时间,因此,应针对信息系统使用过程中遇到问题做实时调查,了解护理人员在使用过程中存在的问题,定期召开由护理信息系统小组人员、信息系统工程组成的会议,及时对信息系统进行更新,更方便护理人员操作和使用。

#### 参考文献:

[1] 许燕. 国内外护理信息化实践现状[J]. 中国护理管理, 2010(5): 11-14. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1756. 2010. 05. 003

[2] 张翠霞. 移动护理系统质量控制的方法与体会[J]. 护理学报, 2011(3): 39-41. DOI: 10. 3969/j. issn. 1008-9969. 2011. 03. 013

[3] 陶月亮, 王国送. 移动护理系统在医院信息化的应用[J]. 电脑知识与技术, 2017(35): 145-146.

[4] 陈黎明, 卞丽芳, 冯洁惠, 等. 数字化移动护理信息模块的设计和应用[J]. 护理与康复, 2013(5): 481-483. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9875. 2013. 05. 036

[5] Joint Commission Resources. Joint Commission International Accreditation Standards for hospital[M]. Edition. Department of Publication of Joint Commission Resources. USA, 2008: 1.

[6] 陈黎明, 卞丽芳, 冯志仙. 基于护理电子病历的临床决策支持系统的设计与应用[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(9): 1075-1079.

[7] 虞佩君, 曹霞, 张月娇. 护理差错原因分析及防范措施的研究进展[J]. 护理与康复, 2011(8): 666-668. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-9875. 2011. 08. 006.

[8] 洪秀萍. 护理信息系统在褥疮监控与管理中的应用[J]. 解放军医药杂志, 2011(4): 75-77. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2011. 04. 035

[9] 安林静, 刘婉姝, 张丽娜, 等. 移动护理信息系统在临床用药安全实践中的效果评价[J]. 解放军药学学报, 2017, 33(4): 382-383.

[10] 李森, 王泠, 吴晓英, 等. 护士对移动护理信息系统满意度的调查[J]. 中国护理管理, 2012, 12(12): 69-72.

(收稿日期 2018-04-15)

(本文编辑: 林琳)

(上接第 211 页)

[18] Zheng W, Xiang YT, Yang XH, et al. Clozapine augmentation with antiepileptic drugs for treatment-resistant schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Psychiatry, 2017, 78(5): e498-e505. DOI: 10. 4088/JCP. 16r10782.

[19] Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI[J]. Epilepsy Res, 2013, 105(1-2): 250-255. DOI: 10. 1016/j. epilepsyres. 2012. 12. 007.

[20] Fan X, Borba CP, Copeland P, et al. Metabolic effects of adjunctive aripiprazole in clozapine-treated patients with schizophrenia[J]. Acta Psychiatr Scand, 2013, 127(3): 217-226. DOI: 10. 1111/acps. 12009.

[21] 姜雨微. 瑞舒伐他汀联合行为干预对抗精神病药所致代谢综合征的影响[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(4): 295-301. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7884. 2017. 04. 012.

(收稿日期 2017-12-06)

(本文编辑: 石俊强)