

子宫腺肌病合并不孕的研究进展

汪沙,段华*

基金项目:国家自然科学基金(项目编号:81571412);北京市医院管理局临床医学发展专项-“扬帆计划”(项目编号:

ZYLX201406);首都医科大学基础-临床科研合作基金(项目编号:16JL44)

作者单位:100006 北京,首都医科大学附属北京妇产医院妇科微创中心

作者简介:汪沙,毕业于首都医科大学,博士,研究实习员,研究方向为子宫疾病的临床与基础研究

* 通讯作者, E-mail: duanhuasci@163.com

【关键词】子宫腺肌病;不孕;子宫内膜-肌层交界区;子宫内膜容受性

【中图分类号】R 711.71 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2018)09-003-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.09.01

子宫腺肌病(adenomyosis, ADS)是指具有生长功能的子宫内膜腺体和间质存在于子宫肌层中,伴随周围肌层细胞的代偿性肥大和增生^[1]。目前,由于缺乏流行病学的确切证据,ADS对生育功能的影响存在很多争议。而作为与ADS在发生发展等方面存在诸多相似之处的子宫内膜异位症(endometriosis, EM),其导致不孕证据确凿^[2-3]。越来越多的资料显示ADS损害了女性的正常生育能力,与不孕密切相关^[4]。大量新增的研究发现,多种方案联合治疗在部分ADS患者中可以成功恢复生育力;动物实验也证明了两者之间的密切联系;在功能水平上,子宫内膜基底层和肌层之间的结合带称之为子宫结合带(the uterine junctional zone, JZ),其在维持子宫正常生理功能上至关重要,ADS患者JZ收缩与蠕动异常可能影响了正常妊娠过程;在分子水平上,ADS患者一些基因及蛋白的异常表达对子宫内膜容受性影响巨大;另外,推测激素水平紊乱,免疫功能失调,宫内氧自由基水平失衡等因素均与低生育力有关。本文旨在探讨ADS对生育的影响及相关证据,并总结了可能对生育功能产生影响的各个环节及其具体机制。

1 子宫腺肌病与不孕密切相关

1.1 子宫腺肌病对自然妊娠的影响

早前,一项在狒狒身上实施的病例对照实验表明,ADS与终身的原发性不孕症密切相关,即便不合并EM,ADS也会对自然妊娠产生负面影响^[5]。夏利群等^[6]研究发现,与正常对照组小鼠相比,使用口服他莫昔芬法诱导的ADS小鼠生育力显著受损,表现为胚胎无法着床

及发育,认为ADS通过多环节、多途径影响了小鼠生育功能。包括子宫蠕动增加和不规则收缩,影响精子在宫腔内的运行;破坏宫腔内环境使子宫内膜容受性下降;病变部位导致局部细胞因子及前列腺素合成受阻,致使输卵管运动及输送功能降低;雌激素受体及酶表达模式变化,造成局部雌激素效应增强,阻挡受孕和着床等。目前,依然缺乏相关的临床试验来证实ADS对人类自然妊娠率的影响。

1.2 子宫腺肌病对辅助生育的影响

ADS与不孕密切相关,并且对辅助生育结果带来负面影响。最近,一项系统回顾与meta分析显示,将行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)或者卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)的不孕症患者分为两组,合并有ADS的临床妊娠率为40.5%(123/304),流产率为31.9%,不合并ADS的对照组临床妊娠率为49.8%(628/1262),流产率为14.1%,差异有统计学意义^[7]。Tremellen K等^[8]发现,合并ADS的4例患者在行IVF治疗过程中,出现了复发性胚胎种植失败,内膜活检显示ADS子宫内膜腺体内表面巨噬细胞聚集增多,推测这可能成为干扰胚胎着床的潜在因素。然而,Martinez-Conejero等^[9]发现,ADS患者和正常女性内膜在胚胎种植窗期的基因表达模式相似,也就是说ADS并不影响胚胎着床。但更多的临床研究证明,与不合并ADS的不孕患者相比,合并ADS的患者在行IVF助孕治疗时确实植入率、妊娠率、活产率等降低^[10-11]。在不孕症门诊中,越来越多的不孕症患者被诊断为

ADS^[12-13]。另有一项研究采用了保守治疗的手段,针对合并低生育力有症状的 ADS 患者进行保守手术及促性腺激素释放激素激动剂(gonadotrophin releasing hormone agonist, GnRH-a)联合治疗,不仅有效减轻了症状,也提高了妊娠率^[14]。国内报道,在行 IVF-ET 助孕前,患者经 GnRH-a 超长方案治疗后临床妊娠率显著提高^[15]。这也从侧面间接证明了 ADS 对生育力的负面影响。由此可见,在辅助生育过程中,ADS 降低了辅助生育的成功率,需要临床干预。

1.3 子宫腺肌病对妊娠结局的影响

合并 ADS 的妊娠妇女发生流产、早产、胎膜早破等不良产科结局的概率较正常妊娠妇女大大增加。英国学者发现 ADS 患者即使助孕后成功妊娠,也容易发生流产、早产和胎膜早破,活产率低^[16]。2007 年的一项病例对照研究发现,合并 ADS 的妊娠妇女与自发性早产和胎膜早破的风险增加显著相关^[17]。另外,巨大的腺肌瘤或严重的弥漫型腺肌病,由于子宫的纤维化,在妊娠中后期,宫腔很难随胎儿的发育相应增大,势必也会导致流产、早产、子宫破裂、产后出血等不良妊娠结局及产科并发症。

2 子宫腺肌病相关不孕的可能机制

各项证据表明 ADS 对育龄女性正常生育功能的影响是复杂而多面的^[3-4,18]。其中腺肌病 JZ 收缩与蠕动障碍被认为是重要的影响因素之一,推测包括子宫内膜功能和容受性的改变,雌、孕激素,雌激素受体和孕激素受体调节失衡,宫腔氧自由基水平异常,免疫调节紊乱等机制也与低生育力的表现相关。

2.1 子宫内膜-肌层交界区结构和功能的改变

子宫作为体内唯一缺少黏膜下层的空腔脏器,其内膜直接与肌层相连接。近年研究发现,在育龄期妇女子宫 MRI 的 T2 加权像上有一明显的低信号密度区域,此区域紧贴高信号子宫内膜,外侧被等信号密度的子宫肌层包绕,这一区域即定义为“子宫内膜-肌层交界区(endometrial-myometrium interface, EMI)”^[18]。它是阻止内膜腺体侵入肌层的重要屏障,在调节子宫多项基本生理功能中也发挥着重大作用。EMI 区虽然形态学上与外肌层相似,但功能上却与内膜有着密切联系,尤其是对卵巢激素的应答方面^[19]。月经周期中的增殖期,在雌激素的作用下,子宫宫颈-宫底蠕动波频率加快,蠕动增强。这种蠕动波对快速输送精子到优势卵泡侧的输卵管,协助完成受精等有极其重要的作用。在分泌期孕激素作用下,子宫蠕动波短快而没有固定方向,可使受精卵在宫底和宫腔中上段内短暂停留,对受精卵在局部获取营养具有重要作用^[20]。可见,EMI 区在正常受孕的开始阶段就发挥着重大作用。已有研究证实与外肌层相比,EMI 肌细胞增生明显,胞质丰富,线粒体数量增加、体积增大、空泡化明显,粗面内质网明显扩张^[21]。EMI 超微结构的紊乱必然会或多或少影响其功能,导致其收缩节律、方向强度的紊乱,表现为卵泡期及排卵期的蠕动障碍,直接造成精卵结合受阻。在囊胚种植阶

段,其收缩异常可使囊胚在宫腔停留及种植失败。可以肯定的是 EMI 正常功能的发挥在胚胎植入过程中扮演着重要角色。多项研究^[2,22-23]也表明对 ADS 所致不孕患者进行辅助生育时,EMI 引起的子宫收缩障碍已经成为其助孕失败的根本原因。

2.2 子宫内膜及容受性的改变

囊胚着床标志着妊娠的开始,着床不仅依赖于分泌期内膜、及各种激素准备就绪,其中一个关键因素是“种植窗”期的开放,种植窗是子宫内膜容受性达到最高的时期。有研究发现,骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和整合素 $\beta 3$ 表达于黄体中期以后的子宫内膜和早孕蜕膜,与子宫内膜种植窗期开放同步,因此,OPN、整合素 $\beta 3$ 被认为是评价内膜容受性的标志蛋白^[24]。也有研究发现在 ADS 患者的内膜分泌中期,在位内膜中,整合素 $\beta 3$ 和 OPN 无论是 mRNA 还是蛋白水平的表达均明显低于对照组,提示 ADS 患者子宫内膜对胚胎的容受性发生改变,可能影响胚胎着床^[25]。另外,有研究检测了 28 例 ADS 不孕患者和 27 例正常生育女性“种植窗”期子宫内膜及宫腔冲刷液中人白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的表达,发现无论在 mRNA 或蛋白水平均呈现表达下调,猜测 LIF 通过影响内膜容受性参与 ADS 不孕的发生^[26]。

HOXA 10 基因在正常人月经周期中表达,分泌中晚期与其他时期相比显著升高,与着床窗口期相一致,在子宫内膜发育成熟过程中有调控基质蜕膜化、白细胞浸润等作用,其在子宫内膜的表达对胚胎着床非常重要,说明 HOXA 10 与人类胚胎着床相关。若改变 HOXA 10 基因的表达,同样会发现着床率下降^[27]。Fischer 等^[28]研究发现 ADS 患者分泌期内膜 HOXA 10 基因表达下降,而 EM 患者子宫内膜中也存在 HOXA 10 基因的表达缺陷。

子宫内膜容受性还取决于雌孕激素受体的正常表达,受雌孕激素的协同调节。有研究显示,ADS 患者雌孕激素受体及其亚型分布及表达失调,异位内膜中雌激素受体明显高于在位内膜,导致在位异位内膜竞争性结合雌激素而使在位内膜增生不良,进而使子宫内膜向分泌期转化不良,容受性降低,不利于受精卵着床^[29]。ADS 患者子宫内膜雌激素分泌过剩,导致孕激素相对不足,孕激素受体也存在低表达现象,使内膜发育与胚胎发育不同步,造成受精卵着床障碍。

2.3 免疫功能失调

ADS 患者的外周血中存在自身抗体的增高,如抗子宫内膜抗体(endometrium antibody, EMAb)、磷脂酰黄嘌呤 Ig G、磷脂酰甘油 Ig G 和磷脂酰丝氨酸 Ig G。在切除子宫或使用达那唑治疗后,这些抗体水平明显下降。说明与自身免疫疾病及反复流产有关抗体的存在,可能与 ADS 伴发不孕和体外受精成功率低有关^[30]。推测这些自身抗体可能通过影响精子的活性,精卵结合及胚胎种植等干扰受精或导致流产。其中,EMAb 是一种以异位子宫内膜为靶细胞并引起一系列免疫病理反应的自身

抗体,可能参与了抗胚胎着床的作用。有研究显示,行 IVF 助孕的 ADS 患者,其胚胎种植能力低下,可能与子宫内膜活检显示内膜腺体内巨噬细胞增多有关^[8]。而巨噬细胞除具有吞噬精子和子宫内膜细胞的作用外,还可产生并释放细胞毒性因子如白细胞介素-26、肿瘤坏死因子、干扰素、前列腺素 (prostaglandin, PG)、内皮素-1、血小板活化因子等物质,影响精子活性,阻碍受精,影响早期胚胎种植及胚胎发育而致不孕和早期流产。PG 的增加(痛经患者尤甚)及各成分的比例失调,会导致输卵管蠕动异常,影响输卵管输送,卵泡发育,甚至抑制排卵并促进黄体溶解,从而导致不孕。

2.4 其他可能因素

高催乳素血症:除在人体垂体前叶泌乳素细胞分泌以外,妊娠子宫的蜕膜组织,分泌晚期的子宫内膜组织及部分肿瘤组织等也可以分泌催乳素 (prolactin, PRL), 其具有催乳、调控卵巢黄体功能及免疫调节等作用。有研究显示,异位子宫内膜也能产生 PRL, ADS 患者血清 PRL 比对照组显著增高^[31]。PRL 升高抑制促性腺激素释放激素、黄体生成素的分泌,影响黄体功能,卵泡期 PRL 升高可抑制性激素的合成和分泌,从而影响卵泡的发育、成熟和排卵。ADS 病灶中 PRL 受体阳性率显著增高,引起体内性激素平衡失调,可能导致不孕。

ADS 患者子宫内膜中氧自由基产生过多,引起组织的氧化反应,造成的高氧环境可以损害受精卵,影响胚胎正常发育,氧活性物质的堆积对胚胎的毒性,可以造成流产,甚至不孕。

3 总结与展望

ADS 作为一种妇科常见疾患,其对生育的影响越来越受到重视。到目前为止,对于 ADS 患者保留生育功能的治疗仍缺乏理想的治疗方法,研究其导致不孕的具体机制将有助于为患者选择具有针对性的个体化治疗方案。目前研究推测,ADS 患者 EMI 区功能与结构的紊乱,内膜容受性的改变,以及免疫等因素均间接影响了患者的生育功能。但要确切地指出 ADS 导致生育能力低下仍有困难,需要大量的流行病学证据说明以及随机对照临床试验验证。未来,ADS 患者 EMI 区结构功能的紊乱在分子水平上如何影响胚胎着床、细胞因子是如何参与内膜容受性、相关激素及受体的分子调控机制等将成为热点研究方向。随着 ADS 基础研究的不断深入、早期诊断技术的发展,以及相关分子水平的发病机制的逐步揭示,ADS 与生育力低下的关系终将被揭开。ADS 患者保留生育功能的治疗也将更趋向多样化的联合治疗,这也将为 ADS 不孕患者带来更大的希望。

【参考文献】

[1] LEVY G, DEHAENE A, LAURENT N, et al. An update on adenomyosis [J]. *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2013, 94 (1): 3-25.

[2] KORZEKWA A, TUPICKA M, SOCHA B, et al. Is adenomyosis a

problem in reproduction and fertility? [J]. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2014, 17(1): 187-194.

[3] DE ZIEGLER D, BORGHESE B, CHAPRON C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management [J]. *Lancet*, 2010, 376(9742): 730-738.

[4] CAMPO S, CAMPO V, BENAGIANO G. Adenomyosis and infertility [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2012, 24(1): 35-46.

[5] BARRIER B F, MALINOWSKI M J, DICK E J, et al. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility [J]. *Fertility and Sterility*, 2004, 82(Suppl 3): 1091-1094.

[6] 夏丽群,冯云,刘建兵,等. GnRHa 对改善他莫西芬诱发子宫腺肌病小鼠模型内膜容受性的作用 [J]. *生殖与避孕*, 2011, 31 (3): 145-151.

[7] VERCELLINI P, CONSONNI D, DRIDI D, et al. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2014, 29(5): 964-977.

[8] TREMELLEN K, RUSSELL P. Adenomyosis is a potential cause of recurrent implantation failure during IVF treatment [J]. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2011, 51(3): 280-283.

[9] MARTINEZ-CONEJERO J A, MORGAN M, MONTESINOS M, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 96(4): 943-950.

[10] SALIM R, RIRIS S, SAAB W, et al. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF [J]. *Reproductive BioMedicine Online*, 2012, 25(3): 273-277.

[11] TOMASSETTI C, MEULEMAN C, TIMMERMAN D, et al. Adenomyosis and subfertility: evidence of association and causation [J]. *Seminars in Reproductive Medicine*, 2013, 31(2): 101-108.

[12] DEVLIEGER R, D'HOOGHE T, TIMMERMAN D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic [J]. *Human Reproduction Update*, 2003, 9(2): 139-147.

[13] MATALLIOTAKIS I M, KATSIKIS I K, PANIDIS D K. Adenomyosis: what is the impact on fertility? [J]. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 2005, 17(3): 261-264.

[14] AL JAMA F E. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome [J]. *Oman Medical Journal*, 2011, 26 (3): 178-181.

[15] 盛燕霞,马彩虹,杨蕊,等. 不同控制促排卵方案对子宫腺肌病患者体外受精-胚胎移植结局的影响 [J]. *生殖与避孕*, 2010, 30(6): 375-378.

[16] MAHESHWARI A, GURUNATH S, FATIMA F A. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes [J]. *Human Reproduction Update*, 2012, 18(4): 374-392.

[17] JUANG C M, CHOU P, YEN M S, et al. Adenomyosis and risk of preterm delivery [J]. *BJOG - An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, 114(2): 165-169.

[18] KIDO A, KOYAMA T, KATAOKA M, et al. Physiological changes of the human uterine myometrium during menstrual cycle: preliminary evaluation using BOLD Mr imaging [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: JMRI*, 2007, 26(3): 695-700.

- intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids [J]. Cardiovascular and Interventional Radiology, 2012, 35(5): 1205 - 1210.
- [15] MASCIOCCHI C, CONCHIGLIA A, GREGORI L M, et al. Critical role of HIFU in musculoskeletal interventions [J]. La Radiologia Medica, 2014, 119(7): 470 - 475.
- [16] FENNESSY F M, TEMPANY C M, MCDANNOLD N J, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging - guided focused ultrasound surgery - results of different treatment protocols [J]. Radiology, 2007, 243(3): 885 - 893.
- [17] SCHLESINGER D, BENEDICT S, DIEDERICH C A, et al. MR - guided focused ultrasound surgery, present and future [J]. Medical Physics, 2013, 40(8): 080901.
- [18] CLARK N A, MUMFORD S L, SEGARS J H. Reproductive impact of MRI - guided focused ultrasound surgery for fbroids; a systematic review of the evidence [J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2014, 26(3): 151 - 161.
- [19] FAN T Y, ZHANG Lian, CHEN Wen - zhi, et al. Feasibility of MRI - guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis [J]. European Journal of Radiology, 2012, 81(11): 3624 - 3630.
- [20] 崔杰, 许永华. 高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病临床研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2015, 24(3): 268 - 272.
- [21] 毛世华, 谭晓燕, 王健, 等. 超声消融治疗子宫腺肌症的不良反应及预防措施探讨 [J]. 临床超声医学杂志, 2012, 14(9): 634 - 636.
- [22] FUKUNISHI H, FUNAKI K, SAWADA K, et al. Early results of magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases [J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2008, 15(5): 571 - 579.
- [23] YOON S W, KIM K A, CHA Sun - hee, et al. Successful use of magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis [J]. Fertility and Sterility, 2008, 90(5): 2018. e13 - 2018. e15.
- [24] POLINA L, NYAPATHY V, MISHRA A, et al. Noninvasive treatment of focal adenomyosis with MR - guided focused ultrasound in two patients [J]. The Indian Journal of Radiology & Imaging, 2012, 22(2): 93 - 97.
- [25] GAVRILOVA - JORDON L P, ROSE C H, TRAYNOR K D, et al. Successful term pregnancy following MR - guided focused ultrasound treatment of uterine leiomyoma [J]. Journal of Perinatology, 2007, 27(1): 59 - 61.
- [26] RABINOVICI J, DAVID M, FUKUNISHI H, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids [J]. Fertility and Sterility, 2010, 93(1): 199 - 209.
- [27] ZAHER S, LYONS D, REGAN L. Successful in vitro fertilization pregnancy following magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2011, 37(4): 370 - 373.
- [28] BOUWSMA E V, GORNY K R, HESLEY G K, et al. Magnetic resonance - guided focused ultrasound surgery for leiomyoma - associated infertility [J]. Fertility and Sterility, 2011, 96(1): e9 - e12.
- [29] Huang X, Huang Q, Chen S, et al. Efficacy of laparoscopic adenomyomectomy using double - flap method for diffuse uterine adenomyosis [J]. BMC Womens Health, 2015, 15(1): 24.
(收稿日期: 2017 - 09 - 03 编辑: 刘璐)
- (上接第 5 页)
- [19] BROSENS I, DERWIG I, BROSENS J, et al. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? [J]. Human Reproduction (Oxford, England), 2010, 25(3): 569 - 574.
- [20] 张颖, 段华. 子宫内层 - 肌层交界区的生理功能与相关疾病 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(11): 876 - 878.
- [21] 汪沙, 段华, 周莉, 等. 子宫内层 - 肌层交界区超微结构的改变与子宫腺肌病发病的关系 [J]. 中华医学杂志, 2014, 94(27): 2115 - 2118.
- [22] YEN C F, HUANG S J, LEE C L, et al. Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment [J]. Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.), 2017, 24(10): 1346 - 1361.
- [23] VANNUCCINI S, TOSTI C, CARMONA F, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2017, 35(5): 592 - 601.
- [24] CASALS G, ORDI J, CREUS M, et al. Osteopontin and alphavbeta3 integrin expression in the endometrium of infertile and fertile women [J]. Reproductive BioMedicine Online, 2008, 16(6): 808 - 816.
- [25] XIAO Yu, LI T, XIA Enlan, et al. Expression of integrin $\beta 3$ and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window [J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013, 170(2): 419 - 422.
- [26] XIAO Yu, SUN Xiao, YANG Xiuli, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation window [J]. Fertility and Sterility, 2010, 94(1): 85 - 89.
- [27] BROWNE H, TAYLOR H. HOXA 10 expression in ectopic endometrial tissue [J]. Fertility and Sterility, 2006, 85(5): 1386 - 1390.
- [28] FISCHER C P, KAYISILI U, TAYLOR H S. HOXA 10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis [J]. Fertility and Sterility, 2011, 95(3): 1133 - 1136.
- [29] MEHASSEB M K, PANCHAL R, TAYLOR A H, et al. Estrogen and progesterone receptor isoform distribution through the menstrual cycle in uteri with and without adenomyosis [J]. Fertility and Sterility, 2011, 95(7): 2228 - 2235. e1.
- [30] TREMELLEN K P, RUSSELL P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: adenomyosis and macrophages [J]. Journal of Reproductive Immunology, 2012, 93(1): 58 - 63.
- [31] JIANG Yue, JIANG Ruiwei, CHENG Xi, et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization [J]. Molecular Human Reproduction, 2016, 22(9): 655 - 668.
(收稿日期: 2017 - 11 - 21 编辑: 舒颀)