

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.01.001

文章编号: 1005-8982(2019)01-0001-06

基础研究·论著

## 西酞普兰对小鼠角膜上皮细胞和泪膜功能的影响\*

闵幼兰<sup>1</sup>, 刘佳祥<sup>1</sup>, 贺赢<sup>1</sup>, 马明洋<sup>1</sup>, 徐晓玮<sup>1</sup>, 姜楠<sup>2</sup>,  
刘康成<sup>1</sup>, 袁晴<sup>1</sup>, 朱佩文<sup>1</sup>, 叶蕾<sup>1</sup>, 邵毅<sup>1</sup>

(1. 南昌大学第一附属医院 眼科, 江西 南昌 330006; 2. 厦门大学 眼科研究所,  
福建 厦门 361102)

**摘要:** **目的** 研究西酞普兰对小鼠泪膜功能和角膜上皮细胞的影响。**方法** 选取36只BABL/c雄性小鼠随机分为A、B、C3组, A组:空白对照组(不进行任何处理);B组:生理盐水组,以10 mg/kg腹腔注射生理盐水;C组:西酞普兰组,以10 mg/kg腹腔注射西酞普兰。分别在实验第1、4和7天时行泪液分泌试验(SIT)、泪膜破裂时间(BUT)检测,同时于实验第7天进行角膜荧光素染色(FL),取眼球做扫描电镜及HE染色观察角膜上皮损伤情况。**结果** ①3组不同时间点的SIT、BUT、FL有差异( $F=9.749$ 、 $10.427$ 和 $6.752$ ,  $P=0.008$ 、 $0.019$ 和 $0.032$ );②3组的SIT、BUT、FL有差异( $F=11.234$ 、 $14.842$ 和 $5.337$ ,  $P=0.002$ 、 $0.012$ 和 $0.029$ );③3组的SIT、BUT、FL变化趋势有差异( $F=16.438$ 、 $11.753$ 和 $16.431$ ,  $P=0.000$ 、 $0.001$ 和 $0.002$ )。干预后第7天,3组上皮空泡细胞数比较,差异有统计学意义( $F=7.749$ ,  $P=0.013$ )。3组微绒毛数量比较差异无统计学意义( $F=0.917$ ,  $P=0.092$ )。**结论** 西酞普兰会损伤小鼠泪膜功能的稳定性,但对角膜上皮细胞无影响。

**关键词:** 干眼病;泪膜/眼;西酞普兰;小鼠;上皮,角膜

**中图分类号:** R772.2

**文献标识码:** A

## Influence of Citalopram on tear film function and corneal epithelium in mice\*

You-lan Min<sup>1</sup>, Jia-xiang Liu<sup>1</sup>, Ying He<sup>1</sup>, Ming-yang Ma<sup>1</sup>, Xiao-wei Xu<sup>1</sup>, Nan Jiang<sup>2</sup>,  
Kang-cheng Liu<sup>1</sup>, Qing Yuan<sup>1</sup>, Pei-wen Zhu<sup>1</sup>, Lei Ye<sup>1</sup>, Yi Shao<sup>1</sup>

(1. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang,  
Jiangxi 330006, China; 2. Eye Institute of Xiamen University, Xiamen University,  
Xiamen, Fujian 361102, China)

**Abstract: Objective** To investigate the effect of Citalopram on tear film function and corneal epithelium in mice. **Methods** A total of 36 BABL/c male mice were randomly divided into group A, group B and group C. Mice in group A received no treatments. Mice in group B received saline (10 ml/kg) via intraperitoneal injection. Mice in group C were intraperitoneally injected with Citalopram (10 mg/kg) on daily basis. Schirmer I test (SIT) and the break-up time (BUT) were carried out on day 1, 4 and 7 post insults. On the 7th day, corneal fluorescein staining (FL) was carried out, and histological analysis of eyeballs of mice were evaluated by scanning electron microscope (SEM) and HE staining. **Results** SIT, BUT and FL were significantly different on day 1, 4, and 7 in three groups ( $F=9.749$ ,  $10.427$  and  $6.752$ ,  $P=0.008$ ,  $0.019$  and  $0.032$ , respectively). SIT, BUT and FL were statistically different among group A, group B and group C ( $F=11.234$ ,  $14.842$  and  $5.337$ ,  $P=0.002$ ,  $0.012$  and  $0.029$ , respectively). Seven

收稿日期: 2018-05-11

\* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81660158); 江西省自然科学基金重大项目(No: 2016ACB21017); 江西省青年科学基金(No: 20161BAB215198)

[通信作者] 邵毅, E-mail: freebee99@163.com

days after the intervention, numbers of epithelial cavitation cells in group A, group B and group C were obviously different ( $F = 7.749, P = 0.013$ ). Mice in group C experienced villi decrease without significant difference among groups ( $F = 0.917, P = 0.092$ ). **Conclusions** Citalopram damages the function of tear film while exerts no effect on corneal epithelial tissue in mice model.

**Keywords:** xerophthalmia; tear film/eye; Citalopram; mouse; epithelium, cornea

随着电子时代的到来, 电子产品的使用越发频繁, 在提高生活质量的同时也难以避免对身体健康造成威胁。过度使用电子产品, 不仅影响睡眠, 而且对眼表也会造成一定损害。抗抑郁药物西酞普兰对快动眼睡眠有一定程度的抑制作用, 从而可以治疗抑郁症, 但有文献报道<sup>[1]</sup>, 其在发挥治疗作用的同时也影响眼睛湿润度, 进而导致眼干燥症 (ophthalmoxerosis)。眼干燥症是一种伴随眼表症状的以泪膜稳态丧失为特征的多因子疾病, 近几年发病率逐步上升, 常见病因包括泪膜不稳定、泪液高渗性、眼表炎症与损伤、神经感觉异常等, 主要因泪液质和/或量的改变而引起眼部不适, 因而出现眼睛干涩、疲劳、视物模糊等症状<sup>[2]</sup>, 严重者会损伤角膜而影响视力<sup>[3]</sup>。由于工作强度的增加, 人们长时间处于紧张的工作状态会提高抑郁症的发生率<sup>[4]</sup>, 所以西酞普兰也使用得更加广泛。有部分研究表明抗抑郁药物和眼干燥症相关<sup>[5-6]</sup>。闵幼兰等<sup>[7]</sup>通过动物实验证明, 单独使用西酞普兰对角膜厚度无影响, 但未探索其是否对泪液功能有影响。本研究主要探讨西酞普兰对小鼠泪膜和角膜上皮组织的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

36 只 BABL/c 雄性小鼠购自西安交通大学医学院实验动物中心, 体重 18 ~ 22 g, 均为无特定病原体 (SPF) 级, 分别用眼底镜和裂隙灯显微镜进行检查并确认眼部无异常。小鼠分成 3 组, 每组 12 只, 整个实验过程均在标准环境下饲养<sup>[8]</sup>。A 组: 空白对照组 (不进行任何处理); B 组: 生理盐水组, 以 10 mg/kg 腹腔注射生理盐水; C 组: 西酞普兰组, 以 10 mg/kg 腹腔注射西酞普兰。分别在实验第 1、4 和 7 天行泪液分泌试验 (Schirmer I test, SIT)、泪膜破裂时间 (break-up time, BUT) 检测, 于实验第 7 天进行角膜荧光素染色 (Fluorescein, FL), 处死所有小鼠后取眼球做扫描电镜及 HE 染色观察角膜上皮损伤情况。本研究符合动物伦理委员会的要求<sup>[9]</sup>。

### 1.2 仪器与试剂

眼底镜和裂隙灯显微镜 (苏州 66 视觉科技股份有限公司), 扫描电镜 (日本 Hitachi 公司), 西酞普兰粉末 (美国 Selleckchem 公司), 酚红棉线 (天津晶明新技术开发有限公司), 荧光素钠 (广州白云山明兴制药有限公司)。

### 1.2 西酞普兰的制备与应用

将西酞普兰粉末以 1 : 100 溶于生理盐水, 西酞普兰本身难溶, 故制成混悬液, 放于 4℃ 冰箱保存备用, 在注射前复温至室温, 以免因注射温度过低对小鼠造成刺激。注射剂量为 10 mg/kg, 1 次/d, 于上午 8 : 00 注射。

### 1.3 SIT 试验

剪取酚红棉线 1.5 cm 用于泪液检查, 左手固定小鼠头部并使其眼睑处于自然状态, 右手持镊子夹住棉线一端, 将另一端置于小鼠内眦处并保持姿势固定, 等待 15 s, 取出后拉直, 记录棉线浸湿的长度。保证由同一操作者在相同环境 (温度、湿度、时间、光照强度) 下完成测试。

### 1.4 BUT 检测

参照文献 [10], 将 1 μl 浓度为 10 g/L 的荧光素钠用移液枪滴入到小鼠眼球表面 (眼表), 并辅助其瞬目, 此刻荧光素钠已经很好地附着在眼表。应用裂隙灯显微镜 (钴蓝光下) 对小鼠角膜染色区进行观察, 待出现第 1 个破裂点时记录出现时间, 即泪膜破裂时间, 注意移液枪的枪头不要触及小鼠眼表, 以免造成不必要的损伤而影响实验结果。

### 1.5 FL 检测

将 1% 荧光素钠滴眼液 (1 滴) 应用于实验小鼠并助其瞬目, 评分系统参考文献 [11] 标准。0 分: 无任何染色; 1 分: 轻微散点状染色 < 30 个点; 2 分: 点状染色 > 30 点, 但未发生融合; 3 分: 染色呈浸润弥漫性, 未出现斑块; 4 分: 有荧光素斑块。

### 1.6 角膜 HE 染色

对小鼠角膜进行 HE 染色: ①制片, 晾干; ②固定 (冰丙酮), 冲洗; ③染色 (苏木精 3 min), 着色后冲洗; ④分化 (1% 盐酸酒精), 冲洗; ⑤染色 (伊红), 漂洗; ⑥脱水 (依次在 70%、80%、98%、100% 乙醇中脱水); ⑦透明 (二甲苯) 2 次, 晾干; ⑧封片。在显微镜下观察小鼠角膜上皮细胞的情况。

### 1.7 统计学方法

数据分析采用 GraphPad Prism 5.00 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 各组比较采用重复测量设计的方差分析或单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组 SIT 比较

3 组小鼠 SIT 结果比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ① 3 组不同时间点的 SIT 有差异 ( $F = 9.749, P = 0.008$ ); ② 3 组间的 SIT 有差异 ( $F = 11.234, P = 0.002$ ), C 组 SIT 较 B 组减少, 相对治疗效果较好; ③ 3 组的 SIT 变化趋势有差异 ( $F = 16.438, P = 0.000$ ), 见表 1。

表 1 3 组干预前和干预后各时段 SIT 比较  
( $n = 12, \text{mm}, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 干预前         | 干预后         |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
|     |             | 第 1 天       | 第 4 天       | 第 7 天       |
| A 组 | 6.68 ± 1.09 | 6.65 ± 1.03 | 6.58 ± 1.04 | 6.53 ± 1.08 |
| B 组 | 6.64 ± 1.01 | 6.69 ± 0.99 | 6.52 ± 1.09 | 6.48 ± 1.11 |
| C 组 | 6.65 ± 1.17 | 6.21 ± 1.12 | 5.02 ± 0.83 | 3.32 ± 0.54 |

### 2.2 3 组 BUT 比较

3 组小鼠 BUT 结果比较, 采用重复测量设计的方差分析, 结果: ① 3 组不同时间的 BUT 有差异 ( $F = 10.427, P = 0.019$ ); ② 3 组间的 BUT 有差异 ( $F = 14.842, P = 0.012$ ), C 组 BUT 较 B 组减少, 相对治疗效果较好; ③ 3 组的 BUT 变化趋势有差异 ( $F = 11.753, P = 0.001$ )。见表 2。

### 2.3 3 组 FL 比较

3 组小鼠 FL 结果比较, 采用重复测量设计的方

差分析, 结果: ① 3 组不同时间点的 FL 有差异 ( $F = 6.752, P = 0.032$ ); ② 3 组的 FL 有差异 ( $F = 5.337, P = 0.029$ ), C 组 FL 较 B 组增多, 相对治疗效果较好; ③ 3 组的 FL 变化趋势有差异 ( $F = 16.431, P = 0.002$ )。见表 3。

表 2 3 组干预前和干预后各时段 BUT 比较  
( $n = 12, s, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 干预前         | 干预后         |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|
|     |             | 第 1 天       | 第 4 天       | 第 7 天       |
| A 组 | 6.78 ± 1.83 | 6.73 ± 2.01 | 6.81 ± 1.82 | 6.77 ± 1.75 |
| B 组 | 6.66 ± 1.79 | 6.71 ± 1.93 | 6.74 ± 1.79 | 6.64 ± 1.84 |
| C 组 | 6.58 ± 1.91 | 6.49 ± 1.23 | 5.01 ± 1.04 | 3.14 ± 0.98 |

表 3 3 组干预后各时段角膜 FL 比较  
( $n = 12, \text{分}, \bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 干预后         |             |             |
|-----|-------------|-------------|-------------|
|     | 第 1 天       | 第 4 天       | 第 7 天       |
| A 组 | 0.59 ± 0.21 | 0.55 ± 0.27 | 0.49 ± 0.32 |
| B 组 | 0.56 ± 0.24 | 0.54 ± 0.19 | 0.47 ± 0.26 |
| C 组 | 0.57 ± 0.27 | 1.13 ± 0.29 | 3.65 ± 0.95 |

### 2.4 HE 染色结果

3 组小鼠第 7 天 HE 染色结果显示, A 组和 B 组小鼠角膜上皮细胞呈紧密排列, 由 4 ~ 6 层上皮细胞组成, 整齐且未见缺损; 注射西酞普兰后, C 组小鼠角膜上皮层数未见增加, 基底细胞层为单层柱状上皮, 角膜厚度无明显改变, 表层上皮光滑, 无脱落和损伤。干预后第 7 天结果: ① 3 组上皮细胞层数无差异 ( $F = 0.631, P = 0.076$ ); ② 3 组上皮空泡细胞数比较, 差异有统计学意义 ( $F = 7.749, P = 0.013$ )。见图 1。

### 2.5 SEM 结果

A、B 组可见界限分明的上皮细胞和整齐排列的微绒毛和褶皱, 视野内可见较多的光亮细胞; C 组上皮细胞形态大小均等, 边界较清晰, 无明显异常, 微绒毛和褶皱排列整齐, 微绒毛数量减少。干预后第 7 天结果: 3 组微绒毛数量比较差异无统计学意义 ( $F = 0.917, P = 0.092$ )。见图 2。

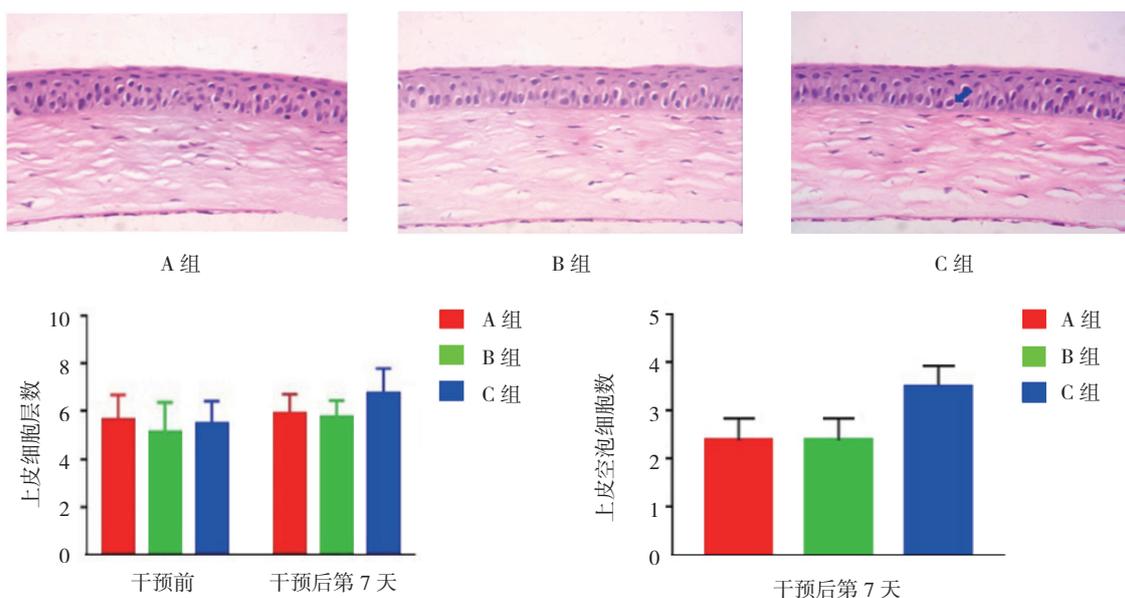


图 1 3 组小鼠经不同处理后第 7 天角膜 HE 染色情况 (光镜 × 400)

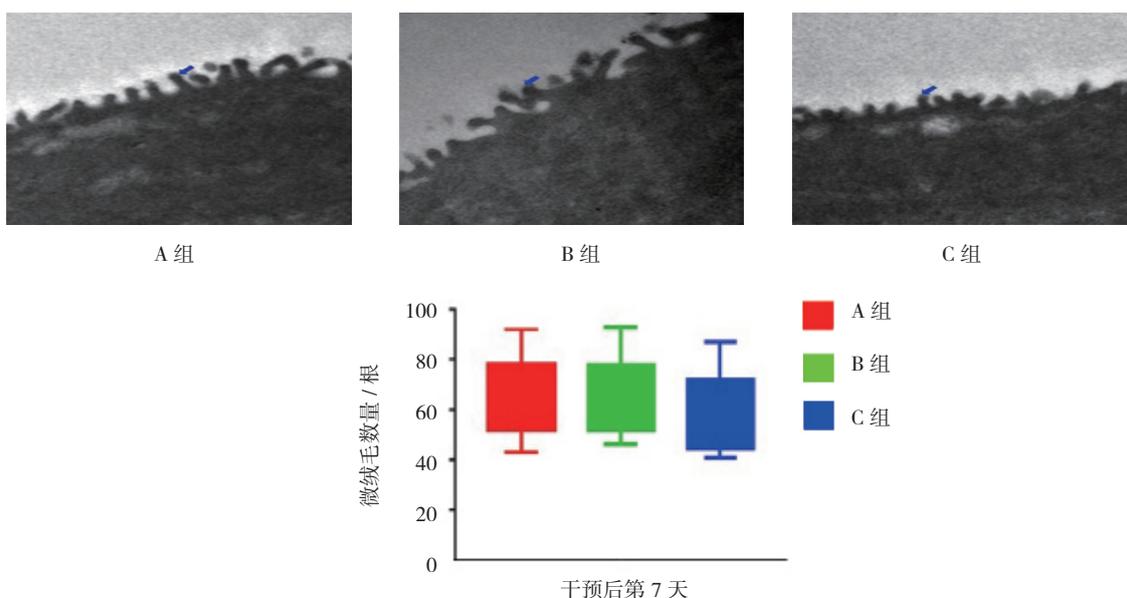


图 2 3 组小鼠经不同处理后第 7 天角膜扫描情况 (电镜 × 10 000)

### 3 讨论

有研究证实, 诊断为眼干燥症的受试者更可能存在严重的抑郁、焦虑等情绪<sup>[12]</sup>, 而西酞普兰是目前临床治疗抑郁症的主要药物, 有研究表明抗抑郁药特别是选择性 5 羟色胺再吸收抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 有抑制泪液分泌的作用<sup>[1-13]</sup>。

由于小鼠角膜、泪膜等眼表结构和人类似, 外胚层逐渐分化形成角膜上皮细胞并将角膜分层, 处于非角化状态<sup>[14]</sup>, 在中枢神经系统的作用下调控位于眼表

的腺体分泌, 当泪膜受到损伤, 眼表则出现光滑度变差, 或上皮细胞缺失, 调控作用随之下降<sup>[15]</sup>, 因此, 对泪膜稳定性的保护需要更加重视。

泪膜厚度较薄, 仅约 3 μm, 因此更容易发生损伤。泪膜不同的层面有其各自的功能, 其中睑板腺分泌脂质层, 起到最外屏障的作用, 位于中间的水液层由主、副泪腺分泌, 角膜和结膜上皮则分泌黏蛋白形成黏蛋白层<sup>[16]</sup>。因此, 泪膜对维持眼表水份稳定<sup>[17]</sup>、视力清晰起到不可或缺的作用。当眼表水分丢失时, 泪膜的功能受损, 导致眼部出现的各种不适症状称为眼干

燥症<sup>[18]</sup>。当患者出现眼干燥症后, 则可出现各种眼部不适的症状, 如视疲劳、异物感、眼皮抽搐、视物模糊等<sup>[2]</sup>。因此, 有效地保护泪膜对降低眼干燥症发病率起到重要作用。

导致眼干燥症的因素有很多, 吸烟、电子产品的过度使用、维生素缺乏和性激素失调等<sup>[19-22]</sup>。本实验结果发现, 腹腔注射西酞普兰第 7 天, 小鼠的 SIT 和 BUT 减少, FL 值升高, 这意味着西酞普兰对小鼠的泪膜产生一定程度的影响, 并出现眼干燥症的症状。一些研究表明, 抗抑郁剂的使用, 特别是三环类抗抑郁药和选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂的使用, 以及泪液分泌的减少可能是引起眼干燥症的原因<sup>[23-24]</sup>。而本实验结果在一定程度上可验证这一猜想。5-羟色胺的释放可能参与了泪液分泌的调节, 具有抗胆碱能作用的 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂与部分眼干燥症相关, 但作为 SSRI 的西酞普兰, 不具有抗胆碱能作用。因此笔者假设实验使用西酞普兰后, 眼干燥症的出现与抗胆碱能系统以外的机制相关。

在本研究中使用西酞普兰的小鼠确实出现眼干燥症, 但第 7 天时 HE 染色与空白对照组结果无差异, 这可能是由于实验时间较短, 西酞普兰的作用尚未累及角膜上皮细胞或角膜上皮细胞发生的变化还不明显, 难以被检出。同时, 使用西酞普兰并不能使小鼠角膜一直暴露, 只是单纯地抑制快动眼睡眠。

有研究表明<sup>[23]</sup>, 社会心理问题已经与眼干燥症相关联, 表现出睡眠和情绪障碍的眼干燥症患者增加。也有报道眼干燥症患者的焦虑和抑郁症的发生频率增加<sup>[24-25]</sup>。因此, 临床上眼干燥症出现的相关原因还需要进一步的探究才可确定。

总之, 西酞普兰作为常用的 SSRI, 在一定程度上影响小鼠泪膜功能的稳定性, 但对角膜上皮组织未造成损伤, 这可以对临床上患者应用西酞普兰后可能产生的眼干燥症做出一定的解释, 但其具体的机制还需进一步研究。

#### 参 考 文 献:

[1] KOCER E, KOCER A, OZSUTCU M, et al. Dry eye related to commonly used new antidepressants[J]. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2015, 35(4): 411-413.  
 [2] 邵毅. 国际干眼新共识 (TFOS DEWS II) 解读 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38(1): 1-12.  
 [3] LI M, GONG L, CHAPIN W J, et al. Assessment of vision-related quality of life in dry eye patients[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012, 53(9): 5722-5727.

[4] DEMPSEY L A. Stress-induced depression[J]. *Nature Immunology*, 2018, 19(2). DOI: 10.1038/s 41590-017-0038-2.  
 [5] MRUGACZ M, OSTROWSKA L, ŁAZARCZYK-KIREJCZYK J, et al. Dry eye disease in patients treated with antidepressants[J]. *Klinika Oczna*, 2013, 115(2): 111-114.  
 [6] 赵巍, 杨燕宁, 袁静, 等. 眼表分析仪观察人工泪液在抗抑郁药 SSRI 引起干眼症状前后的应用效果 [J]. *临床眼科杂志*, 2015, 23(1): 66-69.  
 [7] 闵幼兰, 袁晴, 马明洋, 等. 苯扎溴铵和西酞普兰对小鼠角膜上皮和角膜全层厚度的影响 [J]. *眼科新进展*, 2018, 38(2): 101-105.  
 [8] YU Y, ZOU J, HAN Y, et al. Effects of intravitreal injection of netrin-1 in retinal neovascularization of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Drug Design Development & Therapy*, 2015, 9 (Issue 1): 6363-6377.  
 [9] SHAO Y, YU Y, LIU Q P, et al. Effects of Honghua preserved amniotic membrane on scar healing in experimental glaucoma surgery[J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(2): 226-231.  
 [10] LIN Z, LIU X, ZHOU T, et al. A mouse dry eye model induced by topical administration of benzalkonium chloride[J]. *Molecular Vision*, 2011, 17(17): 257-264.  
 [11] PAULY A, BRIGNOLEBAUDOUIN F, LABBÉ A, et al. New tools for the evaluation of toxic ocular surface changes in the rat[J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2007, 48(12): 5473-5483.  
 [12] NA K S, HAN K, PARK Y G, et al. Depression, stress, quality of life, and dry eye disease in Korean women: a population-based Study[J]. *Cornea*, 2015, 34(7): 733-738.  
 [13] ACAN D, KURTGOZ P. Influence of selective serotonin reuptake inhibitors on ocular surface[J]. *Clinical & Experimental Optometry*, 2017, 100(1): 83-86.  
 [14] OUYANG H, XUE Y, LIN Y, et al. WNT7A and PAX6 define corneal epithelium homeostasis and pathogenesis[J]. *Nature*, 2014, 511(7509): 358-361.  
 [15] STERN M E, SCHAUMBURG C S, DANA R, et al. Autoimmunity at the ocular surface: pathogenesis and regulation[J]. *Mucosal Immunology*, 2010, 3(5): 425-442.  
 [16] CONRADY C D, JOOS Z P, PATEL B C K. Review: the lacrimal gland and its role in dry eye[J]. *Journal of Ophthalmology*, 2016, 2016: 1-11.  
 [17] BRAUN R J, KING-SMITH P E, BEGLEY C G, et al. Dynamics and function of the tear film in relation to the blink cycle[J]. *Progress in Retinal & Eye Research*, 2015, 45(10): 132-164.  
 [18] LI L, BRAUN R J, MAKI K L, et al. Tear film dynamics with evaporation, wetting, and time-dependent flux boundary condition on an eye-shaped domain[J]. *Physics of Fluids*, 2014, 26(5): 69-87.  
 [19] MOON J H, KIM K W, MOON N J. Smartphone use is a risk factor for pediatric dry eye disease according to region and age: a case control study[J]. *BMC Ophthalmology*, 2016, 16(1): 188-194.  
 [20] YANG C H, ALBIETZ J, HARKIN D G, et al. Impact of oral

- vitamin D supplementation on the ocular surface in people with dry eye and/or low serum vitamin D[J]. *Contact Lens & Anterior Eye*, 2017, 41(1): 69-76.
- [21] AKTAS S, TETIKOGLU M, KOÇAK A, et al. Impact of Smoking on the ocular surface, tear function, and tear osmolarity[J]. *Current Eye Research*, 2017, 42(12): 1585-1589.
- [22] GIBSON E J, STAPLETON F, WOLFFSOHN J S, et al. Local synthesis of sex hormones: are there consequences for the ocular surface and dry eye[J]. *British Journal of Ophthalmology*, 2017, 101(12): 1596-1603.
- [23] AYAKI M, KAWASHIMA M, NEGISHI K, et al. High prevalence of sleep and mood disorders in dry eye patients: survey of 1,000 eye clinic visitors[J]. *Neuropsychiatric Disease & Treatment*, 2015(11): 889-894.
- [24] SZAKATS I, SEBESTYEN M, NEMETH J, et al. The role of health anxiety and depressive symptoms in dry eye disease[J]. *Curr Eye Res*, 2016, 41(8): 1044-1049.
- [25] HALLAK J A, TIBBREWAL S, JAIN S. Depressive symptoms in patients with dry eye disease: a case-control study using the beck depression inventory[J]. *Cornea*, 2015, 34(12): 1545-1550.

(王荣兵 编辑)