

痤疮丙酸杆菌抗生素耐药性研究进展

犹忠萍, 曹碧兰

[摘要] 痤疮丙酸杆菌是皮肤共生菌,在痤疮炎性皮损的形成过程中占有重要地位。抑制或杀灭痤疮丙酸杆菌,能够有效控制及治疗痤疮。然而抗生素的广泛使用,使痤疮丙酸杆菌对痤疮常用抗生素产生耐药。耐药菌株的存在使得痤疮患者抗生素疗效降低,甚至引起其他耐药细菌出现,改变人类的微生物群组,增加机体其他细菌感染的机会。研究痤疮丙酸杆菌耐药情况及机制,有利于痤疮的治疗。

[关键词] 痤疮; 痤疮丙酸杆菌; 抗生素耐药; 生物膜

[中图分类号] R 758.73⁺³ [文献标识码] A [文章编号] 1001-7089(2018)12-1459-05

[DOI] 10.13735/j. ejdv. 1001-7089. 201709035

Advances in Antibiotic Resistance of *Propionibacterium Acnes*

YOU Zhongping, CAO Bilan

(Department of Dermatology Affiliated Hospital of Zunyi Medical College Zunyi 563000, China)

[Corresponding author] CAO Bilan, E-mail: Caobilan@163.com

[Abstract] *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) is human skin commensal bacterium, which plays an important role in the development of acne lesions. We can effectively control and treat acne through inhibiting or killing *P. acnes*. However, the widespread use of antibiotics led to development of *P. acnes* resistant to antibiotics. This decreased efficacy of antibiotic treatments for acne, even caused the emergence of other resistant bacterial species, leading to the alteration of human microbial population, what contributes to increased risk of other bacterial infections. To improve the efficacy of the treatment for acne we need to understand *P. acnes* antibiotic resistance.

[Key words] Acne; *Propionibacterium acnes*; Antimicrobial resistance; Biofilm

痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*, *P. acnes*) 是杆棒状、无芽孢、无鞭毛、革兰氏染色阳性厌氧菌,主要驻留在皮肤、胃肠道、生殖泌尿道,是一种机会性病原体^[1],与痤疮(acne)关系密切。*P. acnes*分泌多种物质(蛋白酶、脂肪酶、卟啉等)直接参与痤疮的发生^[2];还可通过 Toll 样受体途径引起机体释放 IL-1、TNF- α 、IL-8、IL-12 和 IFN- γ 等促炎细胞因子参与痤疮的炎症和免疫反应^[3]。通过抑制或杀灭 *P. acnes* 能够有效控制及治疗痤疮,但由于痤疮治疗中抗生素的长期和反复使用,耐药性 *P. acnes* 在全世界广泛流行,甚至形成交叉耐药现

象。本文就 *P. acnes* 抗生素耐药情况进行综述,以引起人们的重视,寻找有效措施减少 *P. acnes* 耐药菌株的产生。

1 *P. acnes* 抗生素耐药趋势

1.1 抗生素治疗痤疮的历史进展 1896年德国皮肤病学家 Unna 首次提出 *P. acnes* 的存在,并建立了痤疮和局部 *P. acnes* 感染的关系。但随后 *P. acnes* 也从正常健康的皮肤中被分离获得,使其作为病原体的理论一度被质疑,直到 1963年 Kirschbaum 和 Kligman 重新确认了 *P. acnes* 参与痤疮的发生并在其中扮演重要角色后, *P. acnes* 与痤疮的关系又重新

[基金项目] 遵义市联合基金(遵义市科合社字(2014)85号);贵州省科技厅联合基金(黔科合 LH 字(2015)7541号)

[作者单位] 遵义医学院附属医院皮肤科,贵州 遵义 563000

[通讯作者] 曹碧兰, E-mail: Caobilan@163.com

[网络首发时间] 2018-11-02 16:19 [网络首发地址] <https://doi.org/10.13735/j. ejdv. 1001-7089. 201709035>

受到人们的关注, 抗生素治疗痤疮也随着人类对 *P. acnes* 的认识而逐渐被接受^[4]。痤疮的抗生素治疗始于 20 世纪 50 年代早期, 以大环内酯类抗生素为代表, 因该类抗生素能渗入毛囊皮脂腺漏斗部, 在减少 *P. acnes* 数量的同时抑制中性粒细胞的趋化, 减轻由 *P. acnes* 引起的炎症反应。最初以红霉素、克林霉素和四环素类为主要口服药物, 随后多西环素、米诺环素也开始用于痤疮的治疗并获得较好的效果^[5]。在 20 世纪 70 年代中期人们发现局部外用抗生素对痤疮的治疗安全、有效、便利, 随后以红霉素、克林霉素、甲硝唑为主的外用抗生素快速成为痤疮治疗的方式, 尤其对于痤疮的炎性皮损, 局部抗生素治疗至今仍然占有重要地位。

1.2 *P. acnes* 抗生素耐药后果 耐药性 *P. acnes* 的产生是痤疮治疗过程中不规范使用抗生素的直接后果, 更是痤疮治疗的难点。痤疮抗生素疗效降低, 抗生素治疗时间延长, 一方面直接诱导机体其他部位细菌的耐药, 另一方面耐药基因通过质粒或噬菌体转移至其他细菌, 引起其他耐药细菌出现, 改变人类的微生物组群, 增加机体其他细菌感染机会, 尤其是金黄色葡萄球菌和表皮葡萄球菌^[6]。有学者对 105 例痤疮患者进行研究, 其中有 35% 的患者接受过抗生素治疗, 虽然无上呼吸道感染症状, 但是口腔定植的 A 组溶血性链球菌近 85% 对四环素产生耐药^[7]; 一项对 118 496 例痤疮患者的回顾性分析研究显示, 在第一年内接受抗生素治疗的痤疮患者比未接受抗生素治疗的患者上呼吸道感染率高出 2.15 倍^[8]。这些研究显示耐药性 *P. acnes* 的产生是人类面临的一个严峻问题, 人们需要采取有效措施避免耐药性的进一步产生。

1.3 *P. acnes* 抗生素耐药情况

1.3.1 国外 *P. acnes* 抗生素耐药情况 *P. acnes* 耐药始于局部外用抗生素治疗痤疮后, 但没有研究直接表明这种耐药性是由于外用抗生素导致, 多数研究仍倾向于长期口服和或局部外用抗生素均容易导致耐药性 *P. acnes* 的产生。耐克林霉素和红霉素的 *P. acnes* 菌株首次报道于 1979 年, 随后在 1983 年 Leyden 等^[7] 研究发现了耐四环素的 *P. acnes* 菌株。此后在不同地区也陆续有 *P. acnes* 对常用抗生素产生耐药的报道。有研究^[9] 显示在 1995 年、2005 年韩国痤疮患者 *P. acnes* 抗生素耐药率低, 然而 2011 年再次研究显示, 抗生素耐药率上升至 36.7%, 对克林霉素及红霉素耐药率分别达到 30% 和 26.7%, 并且对四环素、米诺环素、多西环素均有不同程度的

耐药。法国 2001 年小样本研究^[10] 显示 *P. acnes* 对红霉素耐药率为 52%, 而 2010 年 *P. acnes* 耐药性的进一步研究发现红霉素耐药率高达 75.1%, 四环素耐药率为 9.5%, 并且推测对四环素耐药的细菌对多西环素同样耐药。英国^[7] 在 1999 - 2001 年 *P. acnes* 对一种或多种抗生素耐药率为 34.5% ~ 55.5%。智利^[11] 2001 年 *P. acnes* 对红霉素和克林霉素的耐药率分别为 3.8% 和 1.9%, 在 2013 年再次从 83 例痤疮患者皮损中分离出 80 株 *P. acnes* 进行药敏试验, 结果显示 *P. acnes* 对红霉素和克林霉素耐药率上升至 12.12% 和 7.0%, 并发现所有菌株对甲氧喹胺类药物耐药。国外多数研究显示耐药菌的种类不断增多, 以对大环内酯类抗生素耐药为主, 也包括四环素类及甲氧嘧啶类药物。

1.3.2 我国部分地区 *P. acnes* 抗生素耐药情况 我国 *P. acnes* 对痤疮常用抗生素耐药情况同样不容乐观。有研究者^[12] 在 2011 年对我国香港 111 例痤疮患者进行 *P. acnes* 抗生素相关实验, 结果显示: *P. acnes* 检出率为 77.5%, 其中对克林霉素、红霉素、四环素、多西环素和米诺环素均有不同程度耐药, 耐药率分别为 54.7%、53.5%、20.0%、16.3% 和 16.3%, 并且发现耐药性与治疗持续时间相关。武汉^[13] 地区痤疮患者皮损中分离的 *P. acnes* 耐药性分析显示主要以红霉素耐药为主, 并分析可能与国内广泛应用大环内酯类抗生素和克林霉素制剂密切相关。梅嫒等^[14] 对 236 例 *P. acnes* 抗生素耐药情况研究显示 *P. acnes* 感染率为 32.4%, 其中 122 株对替硝唑耐药, 103 株对红霉素耐药, 35 株对四环素耐药, 对米诺环素无耐药, 提示米诺环素对 *P. acnes* 敏感性佳; 孙菲等^[15] 进行的 *P. acnes* 对大环内酯类和四环素类抗生素耐药性分析显示 *P. acnes* 对红霉素、阿奇霉素、克拉霉素耐药率分别为 30.13%、48.72%、83.97%, 对四环素、米诺环素、多西环素敏感, 且三种大环内酯类抗生素存在交叉耐药, 分析与大环内酯类药物临床滥用有关, 交叉耐药与药物结构相似有关。

虽然国内外各个地区 *P. acnes* 抗生素耐药情况存在差异, 但总体上呈现上升趋势。分析这种差异产生的原因可能与抗生素的使用习惯、联合的外用药物种类、细菌取样及培养方式的差别、甚至与细菌的亚型等因素密切相关。

2 *P. acnes* 的抗生素耐药机制

细菌的抗生素耐药定义为体外最小抑菌浓度超过体内血清药物浓度。长期局部外用或系统口服抗

生素用于痤疮治疗均可能导致耐药菌株的产生,尤其疗程长、疗效差、病情复发、用药依从性差及免疫缺陷者更容易产生耐药。*P. acnes* 抗生素耐药与染色体突变或由质粒、转座子或噬菌体介导的耐药基因的转移有关。同时 *P. acnes* 还与菌株类型、细菌生物膜的形成有关。

2.1 染色体突变或耐药基因的转移 研究发现 *P. acnes* 能通过染色体突变或耐药基因的转移对大环内酯类、四环素类、喹诺酮类、甲氧嘧啶类抗生素产生耐药。对红霉素/克林霉素的耐药以 23S rRNA 点突变为主要,尤其是 23S rRNA 结构域的 V 区点突变,包括 G-T、A-G 突变,以 A-G 突变常见;更深入的研究还发现,这个区域内不同位点的 A-G 突变导致不同的抗生素耐药情况,2058 处 A-G 突变与红霉素耐药相关,2059 处 A-G 突变与红霉素和克林霉素交叉耐药有关,而 *erm*(X) 的转座子的存在可以赋予所有大环内酯类抗生素的耐药^[11-12]。*P. acnes* 对四环素类药物的耐药则主要由 16S rRNA 中单个 G-C 碱基交换(相当于大肠杆菌中的 1058 碱基)介导;有研究^[17]还发现两组编码四环素耐药性的基因,其中四环素 K 和 L 基因编码主动转运蛋白,通过主动转运将药物转运出菌体,导致四环素的耐药,而 M 和 O 基因编码核糖体保护蛋白,同时诱导对米诺环素的耐药性,提示四环素和米诺环素可能产生交叉耐药。有学者发现 *P. acnes* DNA 促旋酶和 DNA 拓扑异构酶中部分氨基酸的取代是喹诺酮类药物耐药的主要机制^[18]。*P. acnes* 对甲氧嘧啶类药物耐药研究相对较少,可能是通过产生修饰形式的二氢叶酸还原酶,在质粒上编码对甲氧苄啶-磺胺甲恶唑的耐药^[12]。

2.2 *P. acnes* 类型与耐药性的关系 对 *P. acnes* 单、多位点和全基因组序列(WGS)分析,将 *P. acnes* 分为 I、II 和 III 型,每种类型又分为多种亚型,与痤疮发生关系密切的是 I 型,包括 IA(IA-1 IA-2),IB(IB-1、IB-2、IB-3)和 IC 型。McDowell^[11]对 *P. acnes* 致病性、共生性、抗生素耐药性进行基因调查分析,发现 IA 与痤疮发生密切相关,IB、II 和 III 型菌株更频繁的与血液、软组织和医学植入相关感染有关;数据进一步显示 85% 的抗药性分离株属于 IA-1 型,所有类型的 IC 分离株由于 16S rRNA 突变而对四环素类具有耐药性。不同地区痤疮患者感染的菌株类型也有所差异,在美国和希腊,只有一种 IB(PR-102)和一种 II 型(PR-047)分离物被从痤疮患者中分离、鉴定出来,PR-102 对所有抗生

素均有抗药性,而 PR-047 仅对红霉素和克林霉素具有抗药性。因此 *P. acnes* 的类型与抗生素耐药的产生具有一定的联系,然而 *P. acnes* 在毛囊内的大量聚集可能与生物膜的形成有关,而生物膜本身也会增加抗生素抗药性^[19],因此推测 *P. acnes* 生物膜的形成也可能与抗生素抗药性相关。

2.3 *P. acnes* 生物膜形成与抗生素耐药的关系

P. acnes 生物膜的形成在耐药性的产生中可能扮演了重要的角色。生物膜具有三种必备成分:微生物细胞、细胞黏附表面和胞外聚合基质。细菌生物膜的存在使得细菌相互嵌入形成菌落,并在表面形成保护性的外骨架起到物理性屏障作用,影响、阻止各种抗菌药物的治疗^[7]。目前研究已经证实 *P. acnes* 可以在假肢关节、各种矫形生物材料及椎间盘形成生物膜,导致感染迁延不愈^[20]。Jahns 等^[21]通过建立 *P. acnes* 的体外生物膜模型发现,生物膜的细胞外聚合物(EPS)基质由细胞 DNA、蛋白质和糖基残基组成,并发现生物膜细胞能使应力诱导基因和编码潜在毒力相关的 CAMP 因子水平上调,并可以产生持久细胞,使其产生对常规抗生素的 50 倍 MIC 的可逆耐受性。还有研究表明 *P. acnes* 生物膜的形成可能为金黄色葡萄球菌提供新的生长环境^[22]。但是这些研究显示 *P. acnes* 生物膜均在体外或植入性假体表面形成,关于其能否在痤疮患者皮损中形成生物膜目前证据不充分,而 Burkhart 等^[23]认为 *P. acnes* 生物膜存在于毛囊皮脂腺单位内,并推测寻常型痤疮患者抗生素治疗失败可能与生物膜存在条件下细菌对抗生素的高度抵抗有关。

3 降低耐药性 *P. acnes* 的措施

P. acnes 抗生素耐药机制复杂,除了与以上因素相关外,是否与宿主的基因多态性有关还需深入研究,然而耐药率上升趋势不容乐观,在深入研究耐药机制的同时必须采取积极有效的措施以减少耐药性 *P. acnes* 的产生。这些措施包括痤疮治疗中抗生素的规范化使用、新药的开发及各地区耐药情况监测等。其中研究各地区 *P. acnes* 耐药情况,临床医生可以根据该地区抗生素耐药特点选择合适有效的抗生素以提高痤疮治疗疗效。

3.1 新型抗菌药物的探索 由于 *P. acnes* 耐药率逐渐上升,限制了抗生素在痤疮治疗中的应用,因此开发新的痤疮治疗药物迫在眉睫。研究表明抗菌肽、部分中草药及过氧苯甲酰具有抑制或杀灭 *P. acnes* 的作用,但由于抗菌肽活性差、价格昂贵,过氧苯甲酰有较强的刺激性等缺点而受到限制;而中

草药复杂,未分析其中有效的单体,目前还没有开发出有针对性的纯中药产品用于临床^[24]。除了以上物质外,人类在自然界还发现壳聚糖具有抑制细菌生长的作用,壳聚糖是甲壳素的衍生物,又称脱乙酰甲壳素,在弱酸溶剂中易于溶解,溶解后形成 NH_2^+ , 通过结合细菌细胞膜上负电子抑制细菌生长。Kim 等^[5] 研究发现壳聚糖-咖啡酸衍生物能够抑制或杀灭 *P. acnes*, 同时还能够防止耐药基因 16S rRNA、23 rRNA 及 *erm*(X) 转座子的突变,防止耐药细菌的产生;近期一篇壳聚糖创伤敷料用于调 Q 开关术后创面修复的临床分析显示:壳聚糖创伤敷料能有效修复调 Q 开关术后伤口,尤其在创口表面抗菌及改善色素沉着方面有明显疗效^[25]。这些研究均提示壳聚糖具有较强的抗菌活性,再加之其良好的表面活性、可降解性、成膜性等优点,有望成为痤疮治疗的外用替代性药物,但还需要大量的研究证明其安全性及有效性。

3.2 痤疮的光学疗法 随着光学医学的发展,光学疗法已成为痤疮的有效治疗方式,以红蓝光照射、光动力疗法、激光为代表。红蓝光治疗痤疮的机制主要在于 *P. acnes* 代谢产生的卟啉对红光及蓝光均有显著的吸收峰,通过红蓝光照射,使卟啉发生强烈的光化学反应形成活性氧,直接破坏细菌细胞膜,杀灭 *P. acnes*^[26]。光动力又称为光化学疗法,其实质是光敏氧化作用,痤疮患者使用的光敏物质通常是氨基酮戊酸(ALA),该物质在体内经酶作用生物合成原卟啉IX,被光激活后产生光动力效应,破坏皮脂腺,减少和抑制皮脂的分泌。光动力疗法还可以与异维 A 酸、抗生素、果酸疗法等联用以提高疗效,减少耐药性 *P. acnes* 的发生,Boen 等^[2] 通过对大量文献的回顾性分析认为光动力是治疗痤疮的有效方法。激光可以作用于细菌的内生卟啉,通过选择性的光热效应,抑制 *P. acnes* 及其引起的炎症反应,同时在一定程度上使痤疮瘢痕的形成减少^[27]。以上光学治疗均能不同程度的抑制或杀灭 *P. acnes*, 如与其他方式相结合,还能提高疗效,但是需要进一步研究以建立最佳的参数,以最大限度地发挥这种新兴的、有效的治疗方式。

P. acnes 抗生素耐药问题日趋严重,皮肤科医师在痤疮治疗中必须警惕 *P. acnes* 耐药,遵循痤疮的抗生素治疗原则,不滥用抗生素。同时我们相信随着新药的发现、新技术的开发,痤疮治疗方式的多样化,一方面我们以新型抗菌药物取代抗生素在痤疮治疗中的应用以降低耐药性 *P. acnes* 的产生,另一

方面通过多种手段相互结合治疗痤疮,提高疗效的同时抑制耐药性 *P. acnes* 的产生。甚至随着耐药机制的进一步深入研究,我们还可以通过直接干扰耐药细菌产生的中间环节以减少细菌的抗生素耐药。

[参 考 文 献]

- [1] McDowell A, Barnard E, Nagy I, et al. An expanded multi-locus sequence typing scheme for *Propionibacterium acnes*: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains [J]. PLOS One 2012, 7(7): e41480.
- [2] Boen M, Brownell J, Patel P, et al. The role of photodynamic therapy in acne: an evidence-based review [J]. Am J Clin Dermatol 2017, 18(3): 1-11.
- [3] Su Q, Grabowski M, Weindl G. Recognition of *propionibacterium acnes* by human TLR2 heterodimers [J]. Int J Med Microbiol 2016, 307(2): 108-112.
- [4] Coenye T, Honraet K, Rossel B, et al. Biofilms in skin infections: *Propionibacterium acnes* and *acne vulgaris* [J]. Infect Disord Drug Targets 2008, 8(3): 156-159.
- [5] Kim JH, Yu D, Eom SH, et al. Synergistic antibacterial effects of chitosan-caffeic acid conjugate against antibiotic-resistant acne-related bacteria [J]. Marine Drugs 2017, 15(6): 167.
- [6] Nair SS, Zolotarevskaya OY, Beckwith MJ, et al. A polycation antimicrobial peptide mimic without resistance buildup against *propionibacterium acnes* [J]. Macromol Biosci 2017, 17(9).
- [7] Dessinioti C, Katsambas A. *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne [J]. Clin Dermatol 2017, 35(2): 163-167.
- [8] Margolis DJ, Bowe WP, Hoffstad O, et al. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections [J]. Arch Dermatol 2005, 141(9): 1132-1136.
- [9] Sang HM, Roh HS, Kim YH, et al. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients [J]. J Dermatol 2012, 39(10): 833.
- [10] Dumont-Wallon G, Moysse D, Blouin E, et al. Bacterial resistance in French acne patients [J]. Int J Dermatol 2010, 49(3): 283-288.
- [11] Schafer F, Fich F, Lam M, et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne [J]. Int J Dermatol 2013, 52(4): 418-425.
- [12] Luk NM, Hui M, Lee HC, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol 2013, 27(1): 31-36.

- [13] 曾宪玉, 姜敏, 付辰, 等. 武汉地区痤疮患者皮损中分离的丙酸杆菌耐药性分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2014, 28(2): 131-134, 137.
- [14] 梅嬛, 沈永年, 吕桂霞, 等. 痤疮丙酸杆菌对米诺环素的敏感性研究 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2015, 31(4): 201-203.
- [15] 孙菲, 凌勇活, 李明, 等. 痤疮患者痤疮丙酸杆菌对大环内酯类和四环素类抗生素的耐药性分析 [J]. 中国皮肤性病学杂志, 2017, 31(9): 956-957.
- [16] Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, et al. Propionibacterium acnes is developing gradual increase in resistance to oral tetracyclines [J]. J Med Microbiol, 2017, 66(1): 8.
- [17] Kuhn KG, Laursen M, Hammerum AM, et al. High consumption of tetracyclines for acne treatment among young Danish adults [J]. Infect Dis, 2016, 48(11-12): 808-812.
- [18] Nakase K, Sakuma Y, Nakaminami H, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant Propionibacterium acnes caused by amino acid substitutions of DNA gyrase but not DNA topoisomerase IV [J]. Anaerobe, 2016, 42: 166-171.
- [19] Jahns AC, Lundskog B, Ganceviciene R, et al. An increased incidence of Propionibacterium acnes biofilms in acne vulgaris: a case-control study [J]. Br J Dermatol, 2012, 167(1): 50.
- [20] Capoor MN, Ruzicka F, Schmitz JE, et al. Propionibacterium acnes biofilm is present in intervertebral discs of patients undergoing microdiscectomy [J]. Plos One, 2017, 12(4): 1-17.
- [21] Jahns AC, Eilers H, Alexeyev OA. Transcriptomic analysis of Propionibacterium acnes biofilms in vitro [J]. Anaerobe, 2016, 42: 111-118.
- [22] Tyner H, Patel R. Propionibacterium acnes biofilm—A sanctuary for Staphylococcus aureus? [J]. Anaerobe, 2016, 40: 63-67.
- [23] Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: Propionibacterium acnes biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug [J]. J Am Acad Dermatol, 2007, 57(4): 722-724.
- [24] 王奇飒, 孙东杰. 痤疮丙酸杆菌抗生素耐药的研究进展 [J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(6): 323-325.
- [25] 陈静, 桑忠强, 沈帅帅, 等. 壳聚糖创伤敷料用于调 Q 激光术后创面修复的分析 [J]. 世界复合医学, 2017, 3(2): 85-89.
- [26] Noé C, Pelletier-Aouizerate M, Cartier H. LED lights in dermatology [J]. Ann Dermatol Venereol, 2017, 144(4): 301-314.
- [27] Marjon V, Georgina F, Daniel S. Updates on novel research in laser and photodynamic therapy for treatment of acne vulgaris [J]. J Am Acad Dermatol, 2017, 76(6): AB275.

[收稿日期] 2017-09-23 [修回日期] 2017-10-20