

槐杞黄颗粒联合西医常规疗法治疗儿童原发性肾病综合征的疗效 Meta 分析

张云 黄云芳 甘文渊 刘昌璇 陈文莉

【摘要】 目的 评价槐杞黄颗粒联合西医常规疗法治疗儿童原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)疗效及安全性。方法 检索维普、知网、万方数据库、SinoMed 中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、EMBASE 中相关临床随机对照试验,检索时限设定为 2002 年 1 月至 2017 年 4 月。2 名研究者独立地进行文献筛选、数据提取及文献质量评价。用 stata 12.1 软件进行分类整理,对 PNS 患儿血清 IgG、IgA、IgM、CD4、血清白蛋白水平和 24h 尿蛋白定量等数据进行分析。合并效应量连续型变量以均数差表示,并计算各自 95% 可信区间。结果 共纳入 8 篇随机对照试验,合计 412 例 PNS 患儿。其中 5 篇研究报道了治疗前后 IgG、IgA、IgM 相关数据,6 篇文献报道了治疗前后 CD4 相关数据,3 篇文献报道了关于治疗前后血清白蛋白水平相关数据。Meta 分析结果显示,槐杞黄颗粒联合西医常规疗法治疗儿童 PNS 与单一常规西医疗法相比在 IgG、IgA、CD4 及血清白蛋白水平等方面,差异具有统计学意义;在改善 IgM、24h 尿蛋白定量等方面与常规西医疗法疗效相当,差异无统计学意义。结论 槐杞黄颗粒联合西医常规疗法能够明显改善患者免疫功能,无严重不良反应发生,值得推广应用。但鉴于证据质量不高,仍需要更多大样本、多中心、高质量的随机对照试验进行验证。

【关键词】 原发性肾病综合征;槐杞黄颗粒;儿童;Meta 分析

Effectiveness of Huaiqihuang combined with conventional western medicine in the treatment of primary nephrotic syndrome in children: a Meta-analysis ZHANG Yun, HUANG Yun-fang, GAN Wen-yuan, LIU Chang-xuan, CHEN Wen-li. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430065, China

Corresponding author: CHEN Wen-li, E-mail: whwenli@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of Huaiqihuang combined with conventional western medicine in the treatment of primary nephrotic syndrome in children. **Methods** We systematically searched the VIP, CNKI, SinoMed, PubMed, Web of Science, EMBASE for relevant clinical randomized controlled trials (RCTs) from February 2002 to April 2017. Two reviewers independently selected the studies, extracted the information, and assessed the trials quality. Serum IgG, IgA, IgM, CD4, serum albumin levels and 24-h urinary protein were analyzed in children with primary nephrotic syndrome using stata 12.1 Mean differences for continuous variables, with their 95% confidence interval were calculated. **Results** A total of 8 RCTs involving 412 primary nephrotic syndrome patients were included. Five articles of those reported the changes in Serum IgG, IgA, IgM. Six articles reported the changes in CD4. Three articles reported the changes in 24-h urinary protein. The pooled results showed that there was significant difference in IgG, IgA, CD4 and plasma albumin levels in patients with primary nephrotic syndrome between combined group and conventional western medicine group, but there was no significant difference in IgM and 24-h urine protein. **Conclusions** There are controversies on the effect of Huaiqihuang on primary nephrotic syndrome in children. In our study,

DOI:10.3969/j.issn.1671-2390.2017.09.007

基金名称:国家青年科学基金项目(No.81400734);武汉市卫计委临床医学科研项目(No.WX13B06)

作者单位:430065 武汉,湖北中医药大学第一临床医学院(张云);430014 武汉,华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院肾内科(黄云芳,甘文渊,刘昌璇,陈文莉);张云、黄云芳并列为第一作者

通信作者:陈文莉, E-mail: whwenli@163.com

Huaiqihuang combined with conventional therapy can significantly improve the immune function of patients. As an adjuvant therapy almost has no adverse effect. However, the above conclusion should be further confirmed by conducting more large-scale and well-designed RCTs due to the limited quantity and quality of the included studies.

【Key words】 Primary nephrotic syndrome; Huaiqihuang; Children; Meta-analysis

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是以蛋白尿、低蛋白血症、水肿、高血压为典型临床表现的症候群,是儿童期常见的慢性病之一,主要分为原发性、继发性和先天性三种类型,其中原发性肾病综合征(primary nephrotic syndrome, PNS)约占 90%以上。糖皮质激素(glucocorticoid, GC)在 NS 治疗中仍占有举足轻重的地位,大部分患儿口服 GC 可取得良好的治疗效果,但仍有 10%~20%的患者表现为 GC 抵抗^[1],并且约 80%的激素敏感性 NS 患儿有一次或多次复发,约 50%经常复发演变为频发性 NS 和激素依赖性 NS^[2]。免疫力低下、高血压、肥胖、白内障、精神病、生长衰竭等都是长期服用 GC 的不良反应。感染是 NS 最常见并发症之一,可显著增加患者的病死率,我国肾病患儿医院感染发病率高达 34%~79%^[3]。调节免疫系统功能,降低感染发生次数是 NS 治疗的重要环节。槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞、黄精配伍组成的冲剂。最初主要用于呼吸系统疾病、肿瘤患者以调节免疫力,后来有研究发现槐杞黄颗粒可改善肾脏疾病免疫状态、减轻炎症损伤、保护足细胞、减少系膜细胞增生、抗纤维化等广泛运用于肾脏疾病治疗^[4]。本研究主要目的就是国内外已发表的槐杞黄颗粒治疗儿童 PNS 的随机对照研究进行 Meta 分析,以评估槐杞黄颗粒对儿童 PNS 的作用疗效及安全性。

资料与方法

一、文献检索

研究者在维普、知网、万方数据库、Sino Med 中国生物医学文献数据库、PubMed、Web of Science、EMBASE 中进行检索,日期限定为 2002 年 1 月至 2017 年 4 月。中文检索关键词为“肾病综合征”、“槐杞黄”、“儿童”、“中药”;英文关键词为 nephrotic syndrome、Huaiqihuang particles、child、traditional Chinese medicine。为了防止漏检情况出现,额外查看相应文章的所有参考文献。

二、文献纳入及排除标准

1. 纳入标准 同时满足下列条件文献可纳入研究:①所纳入的研究必须为已在国内外杂志发表的

随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),盲法和随机分配方案隐藏不限;②PNS 的诊断标准依据 2001 年中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的小儿肾小球疾病的临床分类、诊断及治疗;③起病年龄位于 1~14 岁之间;④实验对象均接受槐杞黄颗粒联合西医常规疗法;⑤纳入的研究必须含有有效性数据以及必要的评价;⑥研究必须含有对照组。

2. 排除标准 若研究中出现下列几点,将在本篇分析中予以排除:①狼疮肾炎、乙肝相关性肾炎、紫癜性肾炎以及 EB 病毒、巨细胞病毒等感染所致各种继发性 NS;②先天性 NS;③癌症及其他伴有严重疾病的患者;④接受肾移植患者;⑤研究中实验组或对照组失访率大于 20%的文献。

三、文献筛选及数据提取

先由二位经培训合格的评价者独立阅读并进行质量评价,运用自制表格进行数据提取,并交叉核对,若原文数据不完整,尽量与原文作者联系予以完善;如遇分歧后由第三方协助讨论决定是否纳入。资料提取内容包括纳入研究的基本信息,第一作者、发表年限、病例组和对照组的人数、性别组成、平均年龄、病程、干预措施的具体细节;研究设计类型和偏倚风险评价的要素以及结局指标和结果测量数据等。

四、文献质量评价

按照 JADAD 评分量表的评价标准评价所纳入研究的质量。包括随机序列的产生方法、随机化隐藏方法、是否采用盲法、撤出与退出的数目及其理由等分析。

五、统计学处理

采用 stata 12.1 软件进行 Meta 分析,若纳入数据度量单位相同则采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)进行 Meta 分析,反之采取标准化均数差(standard mean difference, SMD)进行 Meta 分析。用 I 值进行异质性检验; $I^2 < 50\%$ 或 $P > 0.05$ 表明异质性可以接受,采取固定效应模型,反之亚组分析,探讨异质性来源,不能找到异质性来源的采用随机效应模型。

结 果

一、文献检索结果

初检出 218 篇文献,剔除综述、摘要、个案报告、不符合纳入标准以及与本研究无关的文章等,最终纳入 8 篇文献^[5-12],均为中文文献。纳入研究发表年份为 2011 年至 2015 年,地点均在国内,实验组、对照组患者基线可比。8 项研究共 412 名患者参加,其中槐杞黄颗粒合西医常规疗法组 213 人,单一常规西医疗法 199 人。改良的 Jadad 评分量表显示有 2 篇为 4 分,其余 6 篇均为 3 分。8 篇文献均提及随机,2 篇说明了具体随机方法,均未列举随机方案的隐藏、盲法和随访。(表 1)

二、Meta 分析结果

1. 治疗前后免疫因子水平对比 有 5 篇文献报道了关于治疗前后 IgG、IgA、IgM 数据,共有 242 名患者,通过分析槐杞黄颗粒治疗前后 IgG 水平的数据,实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义 {WMD 1.74, 95% CI [1.45, 2.04], Z=11.52, P<0.01}。IgA 数据显示实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义 {WMD 0.467 95% CI [0.155, 0.799] Z=2.94 P<0.03}。IgM 数据显示实验组和对对照组治疗效果无明显差异,差异无统计学意义 {WMD 0.032, 95% CI [-0.17, 0.233], Z=0.31, P=0.756}。(图 1)

选取 IgG 数据进行敏感性分析,结果表明各指标的敏感性分析与原结果基本一致,稳定性较好。取 IgG 数据进行发表偏倚检验,发现 z=11.52, P<0.01,所有研究均落在可信区间回归直线的内部,不存在明显的发表偏倚。(图 2)

2. 治疗前后 CD4 水平对比 有 6 篇文献报道了关于治疗前后 CD4 数据,共有 242 名患者。通过分析槐杞黄颗粒治疗前后查的 CD4 水平的数据,行 Meta 分析发现数据显示实验组和对对照组治疗效

果无明显差异 {WMD 64.287, 95% CI [-88.652, 217.225], Z=0.82, P=0.410}。进行敏感性分析后发现冯仕品等^[9]研究数据对结果影响较大,并且 Galbraith 图显示所有研究均落在可信区间回归直线的内部,存在明显的发表偏倚。但因无法联系原作者获取关于 CD4 指标的检验方法等相关信息,遂剔除该数据,重新进行 Meta 分析,并且以干预期为亚组再次进行数据分析。发现实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义, a 组(疗程小于 24 周) SMD 0.965, 95% CI [0.316, 1.614], Z=2.91, P=0.004; b 组(疗程大于 24 周) SMD 0.312, 95% CI [-0.186, 0.810], Z=1.23, P=0.14; 总 SMD 0.691, 95% CI [0.224, 1.158], Z=2.9, P=0.004。敏感性分析结果表明各指标的敏感性分析与原结果基本一致,稳定性较好。Galbraith 图显示所有研究均落在可信区间回归直线的内部,我们认为不存在明显的发表偏倚。(图 3~4)

3. 血清白蛋白及 24h 尿蛋白定量 有 3 篇文献报道了关于治疗前后血清白蛋白水平数据,共有 149 名患者,实验组疗效优于对照组,差异有统计学意义 {WMD 2.938, 95% CI [1.534, 4.342], Z=4.10, P=0.000}。

有 3 篇文献报道了关于治疗前后 24h 尿蛋白定量的数据,由于各研究间单位不同采用 SMD 模型进行分析,结果显示治疗组对对照组间无明显差异 {SMD -0.650, 95% CI [-1.656, 0.356], Z=1.27, P=0.205}。(图 5)

4. 安全性 8 篇文献中有 3 篇报道了不良反应,其中冯仕品报道有 2 例患者出现恶心、呕吐、腹泻,夏科君报道个别患者治疗初始阶段出现恶心、大便稀,经过一段时间后即消失。8 篇文献中仅有 1 篇明确指出运用槐杞黄颗粒过程中无任何不良反应发生^[11]。所有文献均未报道皮疹、肝肾功异常等严重不良反应。

表 1 纳入文献基本信息

作者	地点	平均年龄 (T/C)	例数 (T/C)	性别(男/女)		疗程 (周)	Jadad 评分	干预措施	
				T	C			T	C
夏科君 ^[5]	宁波	5.5±2.3/5.3±1.9	35/30	21/14	22/8	12	3	激素(药物名称未交代)+HQH	激素
唐学兵 ^[6]	昆明	5.0±2.2	21/21		28/14	6	3	强的松+HQH	强的松
曹广海 ^[7]	郑州	5.2	31/31		32/30	24	3	强的松+HQH	强的松
赵波 ^[8]	昆明	5.0±2.2	21/21		29/13	4	3	强的松+HQH	强的松
冯仕品 ^[9]	成都	5.0±2.3	20/20	28	12	12	3	强的松+HQH	强的松
吴丽娟 ^[10]	郑州	5.43±0.23/4.98±0.57	30/30	17/13	16/14	12	4	强的松+HQH	强的松
耿海云 ^[11]	北京	5±4	23/19		31/11	24	4	泼尼松+HQH	泼尼松
赵成广 ^[12]	沈阳	4.9/5.3	32/27	24/8	21/6	12	3	泼尼松+HQH	泼尼松

注: T 为实验组, C 为对照组

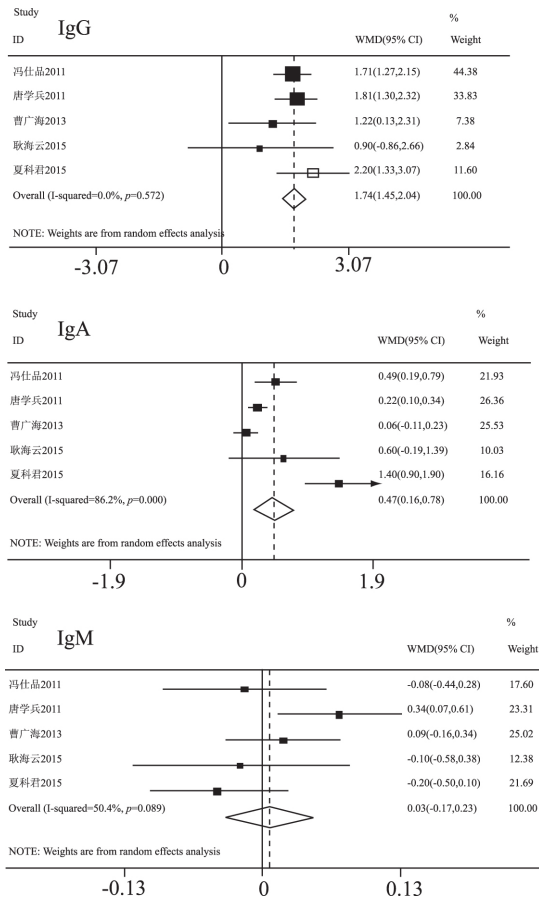
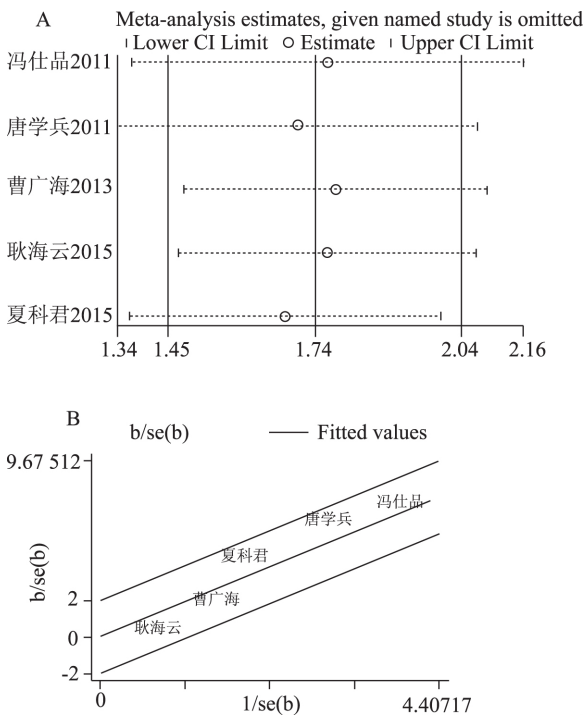


图 1 免疫因子森林图



A 为 IgG 敏感性分析图, B 为 IgG 的 Galbraith 图
图 2 IgG 的发表偏倚检测

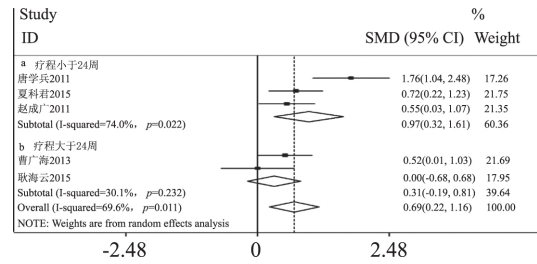
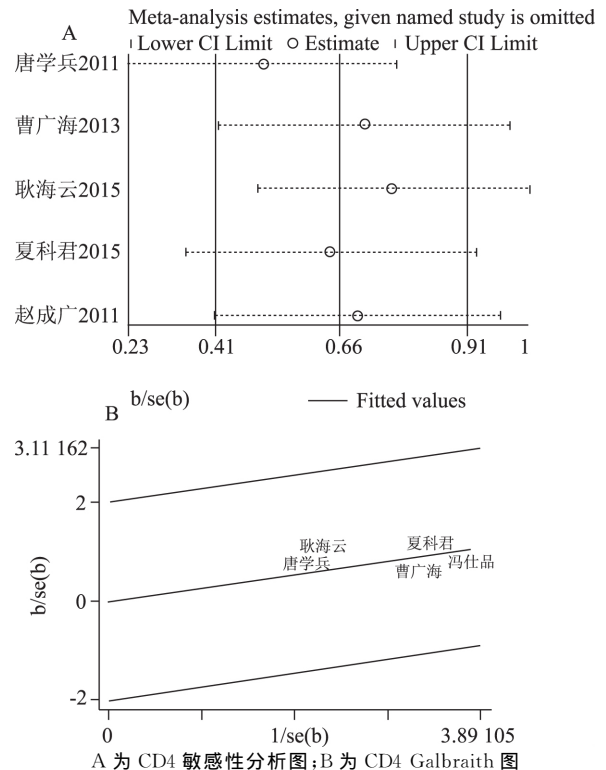


图 3 CD4 森林图



A 为 CD4 敏感性分析图; B 为 CD4 Galbraith 图
图 4 基于 CD4 的发表偏倚检测

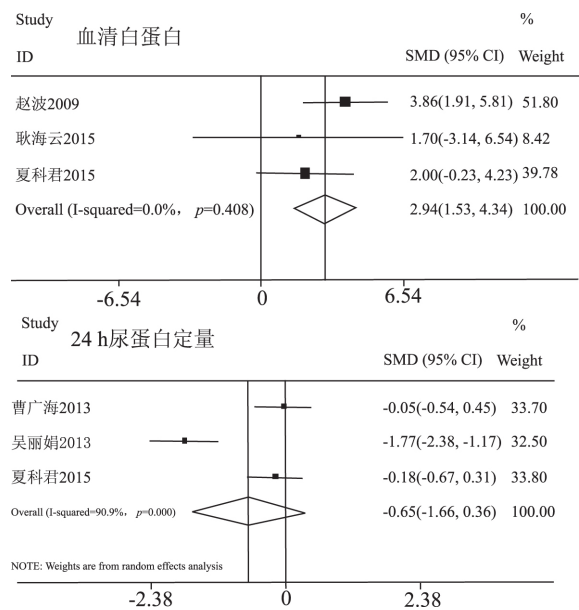


图 5 血清白蛋白及 24h 尿蛋白定量的森林图

讨 论

槐杞黄颗粒系由槐耳为君药,枸杞子、黄精为臣药按一定配比合成。槐耳是一个入药达1 500年之久的中草药,《本草纲目》曾记载,槐耳“治风”、“破血”、“益力”味苦辛无毒。槐耳长于益气,现代药理证明其中含有6种单糖和18种氨基酸,可提高机体IL-2、TNF- α 、INF- γ 、Bcl-2降低SIL-2R发挥增强机体免疫的作用^[13-14]。枸杞子入肝、肾经,主要作用是滋肾、润肺、补肝、明目,《本草汇言》指出“枸杞……使气可充,血可补,阳可生,阴可长,火可降,风湿可去,有十全之妙用焉。”其主要成分枸杞多糖可抑制蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)活性,可产生保护肾小球系膜细胞的作用^[15]。《本草正义》称黄精“味甘而厚腻,颇类熟地……补血补阴而养脾胃是其专长”;有研究表明制黄精可直接降低慢性肾功能衰竭大鼠肌酐尿素氮水平,改善贫血状况,以及血液流变学,延缓肾脏纤维化。脾肾阳虚、肝肾阴虚、阴虚湿热为NS患者主要的证型;槐杞黄颗粒中三药合用共奏益气养阴,补益脾胃,滋补肝肾之功,可改善NS患者脏腑功能失调。

炎症和免疫系统激活是急、慢性肾脏疾病进展的重要因素,其次炎症因子在维持水钠平衡、控制血压及肾血流动力学稳定也发挥着重要作用。由于组织水肿及免疫球蛋白及其补体经尿液丢失以及GC治疗的不良反应,导致NS的免疫机能受损。感染是导致PNS最常见的并发症也是导致患者死亡的最主要诱因,反复的感染发作不仅影响患者的治疗效果而且加重了医疗负担。以免疫系统及炎症因子为干预切入点是当前较为新颖的治疗方法^[16]。PNS患者免疫功能紊乱,体液免疫因子IgG、IgA的降低及细胞免疫Th1/Th2轴的失衡是其主要原因。Th1, Th2类细胞因子都由Th0细胞分化而来, Th1细胞即CD4阳性细胞,可分泌IFN- γ 、IL-2、TNF- α 等细胞因子,主要介导巨噬细胞活动调节细胞免疫应答, Th2细胞主要分泌IL-4、IL-5、TGF- β 1等细胞因子,可介导I型超敏反应。NS时Th1/Th2平衡被打破,发生Th1/Th2漂移,表现为Th2优势地位,使该类细胞因子异常增多,而引起一系列免疫异常表现及加速肾纤维化。Nogaki等^[17]发现Th2类细胞因子会诱导B细胞产生异常糖基化,引起自身免疫反应。在NS的动物模型中,CD4细胞的减少可导致肾组织中CD8细胞和巨噬细胞数量的增加,并与疾病进展密切相关,意味着CD4细胞具有保护

功能^[18]。

大量研究报道NS患者CD4降低、CD8升高、CD4/CD8降低甚至倒置,表明免疫功能下降。本研究数据显示槐杞黄颗粒治疗组可显著提高CD4水平,较对照组差异有统计学意义;但组间异质性较大,于是以干预疗程进行亚组分析发现,当疗程为24周时合并的亚组治疗组较对照组无明显差异,而小于24周时治疗组较对照组疗效好。这和某些研究中所提到的随着疗程增加可增强对淋巴细胞亚群疗效的假设是相反的^[7]。关于CD4水平随用药疗程变化趋势,还需要更多的纵向临床研究进行探讨。

IgG是机体内含量最多的免疫球蛋白,约占人体免疫球蛋白的1/2,低IgG水平是细菌性肺炎感染的独立危险因素,还有学者认为IgG水平不仅和白蛋白水平呈正相关,而且还可以反映除IgG以外蛋白质经尿流失的严重程度^[19];除外尿液中丢失的部分以及GC、免疫抑制剂的运用对体液免疫的抑制,也有研究表明NS的低IgG、IgA水平可能和辅助性T细胞功能障碍,不能将表面含有IgM的浆细胞转化成IgG和IgA有明显关联^[18]。另外急性NS期产生大量蛋白尿,为了给维持血管内胶体渗透压的大分子蛋白提供空间,白蛋白和IgG水平的快速相关性可能表现出IgG的减少^[20]。

本篇Meta分析中槐杞黄颗粒治疗后可以升高机体IgG和IgA水平,而IgM水平较对照组无统计学差异,有纵向研究^[7]发现槐杞黄颗粒治疗4周、8周免疫球蛋白水平较对照组无明显差异,但16周、24周后差异明显,具有统计学意义;推测负责体液免疫,产生抗体的B淋巴细胞经槐杞黄活化需要一定的周期。我们纳入的文献有3篇干预周期都在12周以内,可能导致IgM水平组间对照差异不明显。随着疗程增加IgG和IgA水平明显增高,但IgM变化有待进一步研究。

蛋白尿水平不仅反映治疗效果,而且也是评定肾脏疾病进展的重要指标。我们发现治疗组24h尿蛋白水平较对照组无明显统计学差异,曾有文献报道给予槐杞黄颗粒治疗4周、8周试验组可显著降低患者蛋白尿,差异均有统计学意义,当疗程延长至16周、24周时2组间比较无统计学差异,推测此时尿蛋白已经为阴性状态,故2组间降低蛋白尿的疗效差异不再明显^[7]。本篇分析中纳入研究疗程分为12周、24周,可能正是属于这种情况。槐杞黄颗粒降蛋白尿是否有具体的窗口时间还需要更多的纵向观察研究来证实。

通过以上 Meta 分析可知 PNS 患儿在常规西药治疗基础上加用槐杞黄颗粒能够有效改善 IgG、IgA、CD4 以及血清白蛋白水平从而改善 PNS 患儿的免疫功能低下状态,进而延缓 PNS 进展。关于槐杞黄对 24h 尿蛋白、IgM、CD4 水平的影响随用药时间增长发生的变化趋势,还需要进一步研究探讨。因此运用槐杞黄颗粒联合 GC 治疗儿童 PNS 对患儿免疫功能及白蛋白水平改善优于单独使用激素组。鉴于现有研究的不足,本结论仍需要更多大样本、多中心、高质量的 RCT 进行验证。

参 考 文 献

- [1] Banerjee S. Steroid resistant nephrotic syndrome[J]. Indian J Pediatr, 2002, 69(12): 1065-1069.
- [2] Zagury A, de Oliveira AL, de Moraes CA, et al. Long-term follow-up after cyclophosphamide therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26(6): 915-920.
- [3] Wu HM, Tang JL, Sha ZH, et al. Interventions for preventing infection in nephrotic syndrome[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004, 2(2): 405-407.
- [4] 刘红, 孙伟, 涂玥, 等. 槐杞黄颗粒延缓慢性肾脏病机制[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(10): 926-928.
- [5] 夏科君, 张琦, 孙建新, 等. 槐杞黄颗粒对儿童肾病综合征免疫功能的影响[J]. 现代实用医学, 2015, 27(7): 855-857.
- [6] 唐学兵, 赵波, 黄高贵, 等. 槐杞黄颗粒对儿童原发性肾病综合征免疫功能的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(11): 29-29.
- [7] 曹广海, 刘翠华, 云鹰. 槐杞黄颗粒对肾病综合征患儿体液免疫及细胞免疫的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(6): 585-587.
- [8] 赵波, 唐学兵, 李红云, 等. 槐杞黄颗粒联合强的松治疗儿童原发性肾病综合征 21 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(11): 40-41.
- [9] 冯仕品, 谢敏, 王莉, 等. 槐杞黄颗粒联合糖皮质激素治疗小儿原发性肾病综合征的临床研究[J]. 四川医学, 2011, 32(12): 1870-1872.
- [10] 吴丽娟, 刘翠华, 曹广海. 槐杞黄颗粒对肾病综合征患儿血清白细胞介素 6 及肿瘤坏死因子 α 变化的影响[J]. 中国中西医结合儿科学, 2013, 5(4): 294-296.
- [11] 耿海云, 曹力, 王薇, 等. 槐杞黄颗粒治疗儿童原发性肾病综合征的前瞻性随机对照临床研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(1): 31-34.
- [12] 赵成广, 杨永昌, 吴玉斌, 等. 槐杞黄颗粒辅助治疗儿童原发性肾病综合征前后 T 调节细胞及白细胞介素-10 的变化[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2011, 26(11): 859-861.
- [13] 王运玉, 吴柱国. 槐耳抗肿瘤机制及临床应用[J]. 广东医学院学报, 2007, 25(1): 77-79.
- [14] 张书琳, 崔岚巍. 槐耳及其复方制剂槐杞黄颗粒的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(1): 114-116.
- [15] 罗琼, 唐韦, 向春燕, 等. 槐杞多糖对高糖环境下肾小球系膜细胞基质的影响[J]. 营养学报, 2013, 35(3): 293-296.
- [16] Imig JD, Ryan MJ. Immune and inflammatory role in renal disease[J]. Compr Physiol, 2013, 3(2): 957-976.
- [17] Nogaki F, Muso E, Kobayashi I, et al. Interleukin 12 induces crescentic glomerular lesions in a high IgA strain of ddY mice, independently of changes in IgA deposition[J]. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(8): 1146-1154.
- [18] Baris HE, Baris S, Karakoc-Aydiner E, et al. The effect of systemic corticosteroids on the innate and adaptive immune system in children with steroid responsive nephrotic syndrome[J]. Eur J Pediatr, 2016, 175(5): 685-693.
- [19] Potter TW. Serum immunoglobulin G, M and IgG: IgM ratio as predictors for outcome of childhood nephrotic syndrome[J]. World Journal of Pediatrics, 2009, 5(2): 127-131.
- [20] Han JW, Lee KY, Hwang JY, et al. Antibody status in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome[J]. Yonsei Med J, 2010, 51(2): 239-243.

(收稿日期:2017-06-02 修回日期 2017-08-20)