

· 临床研究 ·

Norrie 病及家族性渗出性玻璃体视网膜病变患者 *NDP* 基因突变分析及临床特征

由冰 许可 孙腾洋 张晓慧 谢玥 李杨

100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 眼科学与视觉科学北京市重点实验室

通信作者:李杨,Email:yanglibio@aliyun.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.07.012

【摘要】 目的 分析携带 *NDP* 基因突变的 Norrie 病和家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (FEVR) 患者的基因突变特点及临床特征。方法 纳入 2012—2018 年于北京同仁眼科中心就诊的 16 例怀疑 FEVR 和 3 例怀疑 Norrie 病的患者,同期纳入 100 名在北京同仁眼科中心体检的正常人作为对照。对患者及家属行详细的眼科检查并采集外周静脉血各 4 ml,提取全基因组 DNA,采用 Sanger 测序法对 *NDP* 基因 3 个外显子进行分析。结果 16 例 FEVR 患者中,有 1 例检测出 *NDP* 基因突变 c.217T>C (p.S73P),该患者仅表现为视网膜周边无血管区。3 例 Norrie 患者均检测到 *NDP* 基因突变,分别为 c.2T>C (p.M1)、c.194G>T (p.C65F) 和 c.384C>G (p.C128W),患者皆表现为双眼先天性盲、玻璃体内团块样物质及视网膜脱离,其中 1 例患儿并发明智的智力发育异常。4 种突变均未曾报道。结论 本研究拓展了 *NDP* 基因的突变频谱,进一步证实 *NDP* 基因突变主要导致 Norrie 病。

【关键词】 *NDP* 基因相关视网膜病变; Norrie 病; 家族性渗出性玻璃体视网膜病变; 视网膜发育不良

基金项目: 国家重点研发计划项目 (2016YFC0905200)

NDP gene variants analysis and clinical features of Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy

You Bing, Xu Ke, Sun Tengyang, Zhang Xiaohui, Xie Yue, Li Yang

Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Ophthalmology & Visual Science Key Lab of Beijing, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Yang, Email: yanglibio@aliyun.com

【Abstract】 **Objective** To analyze the clinical features and *NDP* gene variants in patients with Norrie disease and familial exudative vitreoretinopathy, (FEVR). **Methods** Sixteen patients who were diagnosed as FEVR and 3 patients who were diagnosed as Norrie disease underwent detailed ocular examinations in Beijing Tongren Hospital from 2012 to 2018. Peripheral venous blood was drawn from patients and their family members for extraction of genomic DNA. All exons of *NDP* gene were analyzed by direct sequencing of PCR-amplified DNA fragments. This study was approved by Joint Committee on Clinical Investigation of Beijing Tongren Hospital, and patients information and venous blood collection were done after the informed consents were obtained. **Results** Four unreported *NDP* gene mutations were detected in one FEVR patient and 3 Norrie disease patients: c.217T>C (p.S73P), c.2T>C (p.M1), c.194G>T (p.C65F) and c.384C>G (p.C128W). One patient who was clinically diagnosed as FEVR had no symptom but the avascular zone on the bilateral peripheral retina. The three Norrie disease patients who were clinically diagnosed as Norrie disease all appeared to have bilateral congenital blindness, mass in the vitreous and retinal detachment, and one in the three Norrie disease patient had evident mental retardation. **Conclusions** The results of this paper extend *NDP* gene mutation spectrum, and *NDP* gene is further confirmed to be the cause of Norrie disease.

【Key words】 *NDP*-related retinopathy; Norrie disease; Familial exudative vitreoretinopathy; Retinal dysgenesis

Fund Program: National Key Research and Development Plan of China (2016YFC0905200)

Norrie病是一种罕见的 X 连锁隐性遗传病,其发病率约为 1/100 000^[1]。Norrie 病患者几乎全为男性,出生后发病,主要临床特点为双眼先天性盲,眼底表现为神经视网膜的退化及增生性改变,可并发白内障、虹膜粘连、角膜白斑、眼球萎缩等^[2]。50% 的 Norrie 病患

者并发展性神经系统病变,可出现智力低下、发育迟缓、行为异常等表现;约 1/3 患者在 20 岁以后会出现感音神经性耳聋^[3]。Norrie 病的致病基因是 *NDP* 基因。家族性渗出性玻璃体视网膜病变 (familial exudative vitreoretinopathy, FEVR) 是以视网膜血管发

育不全为主要特征的一种遗传性疾病^[4]。FEVR 患者临床表现不一,轻者可无任何症状,仅筛查时可见视网膜周边无血管区,严重者可继发新生血管、视网膜皱襞及渗出、牵拉性视网膜脱离。FEVR 遗传方式可为常染色体显性、隐性及 X 连锁遗传,目前已知致病基因包括 *FZD4*、*NDP*、*LRP5*、*TSPAN12*、*ZNF408* 和 *CTNBI* 基因^[5-7]。*NDP* 基因位于 X 染色体短臂 (p11.4),长度约 28 kb,由 3 个外显子构成,其中只有第 2 外显子后半部分和第 3 外显子前半部分为该基因的编码区,编码 133 个氨基酸,其产物 Norrin 蛋白可作为配体激活 Wnt/ β -catenin 信号通路,与卷曲蛋白 4 (Frizzled4, Fz4)、低密度脂蛋白受体相关蛋白 5/6 (Lrp5/6) 等受体蛋白相互作用,共同起到调节血管生成、维持血-视网膜屏障和血-脑屏障稳态等功能^[8-9],而该通路异常可导致一系列的玻璃体视网膜疾病,如 Norrie 病和 FEVR。目前共报道了 160 余种 *NDP* 基因突变,其中最常见的是错义突变(约占总数的 50%);其次是缺失突变(约占总数的 26%,包括整个基因的缺失和基因内小的缺失);还有部分无义突变、剪切位点突变、插入、缺失/插入突变、调控区域突变等。*NDP* 基因突变的患者主要表现为 Norrie 病表型,仅 5% 的患者表现为 FEVR (数据来源于 HGMD Professional 2017.3, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>)。本研究分析携带 *NDP* 基因突变的 Norrie 病和 FEVR 患者的基因突变特点及临床特征。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2012—2018 年于北京同仁医院眼科中心就诊的可疑 FEVR 患者 16 例(8 例有家族史,8 例散发)和 3 例可疑为 Norrie 病的患者(2 例有家族史,1 例散发)。*NDP* 基因位于 X 染色体上,排除明显不符合 X 连锁遗传方式的家系(家族中存在父传子情况者)。同期纳入 100 名在北京同仁眼科中心体检的正常人作为对照。患者来自全国各省份,患儿出生时体质量正常,无产后吸氧史。对患者进行全面的眼部及全身检查,并采集患者本人及家属外周静脉血。患者信息及静脉血的采集均获得患者或其监护人的知情同意。本研究通过北京同仁医院伦理委员会审核(伦审号: TRECKY-2017-08)。

符合以下一项或几项的患者被诊断为 FEVR^[10]: (1)眼底检查发现视网膜周边无血管区、交界区毛细血管扩张或动静脉吻合异常等;(2)视网膜血管走行异常、分支增多,末梢呈柳树枝状,或出现后极部血管向颞侧牵引;(3)无血管区边界出现新生血管及纤维

增生,伴渗出和玻璃体视网膜牵引,如黄斑移位;(4)视网膜皱襞从视盘延伸至颞侧周边;(5)伴牵拉性视网膜脱离。

符合以下临床表现的患者被诊断为 Norrie 病^[10]: 有 X 连锁隐性遗传家族史;双眼先天性盲;眼底或影像学检查见玻璃体腔内纤维团块样物质;眼底或影像学检查见玻璃体积血或视网膜脱离;以上眼部症状合并神经系统异常,如智力发育迟滞或听力下降等。

1.2 方法

采用 EDTA 抗凝采血管采集患者、家属以及 100 名正常人的外周静脉血各 4 ml。使用全血 DNA 提取试剂盒(北京威格拉斯生物科技有限公司)提取全基因组 DNA,通过 PCR 扩增患者 *NDP* 基因 3 个外显子,引物序列见表 1,PCR 产物纯化后用 ABI 310 Genetic Analyzer 行 Sanger 测序,结果与 *NDP* 基因序列 (GenBank NM_00266) 进行比对。对发现的可疑突变用 Polyphen-2 (PP2)、SIFT、Mutation Taster (MT) 软件预测其致病性,查找其在 1000G 和 ExAC 数据库中的频率分布,检测其在 100 名正常人中的分布以确定突变致病性。依据 2015 年发布的美国医学遗传学及基因组学会 (The American College of Medical Genetics and Genomics, ACMG) 标准及指南^[11]对突变进行致病性的分级,同时对可疑突变进行家系成员共分离分析。

表 1 *NDP* 基因 PCR 扩增引物列表

外显子	引物序列(5'-3')	产物大小(bp)
1	F:AGAATGCCACACTGCCTTTG R:TCTTTGTCTGAGAGGAGGATGA	654
2	F:GGTGAAGCCATTTCGAATTT R:CCTGTTTCTGAGGAAATGC	293
3	F:GCAACGAGTGTGAGGGTCTT R:GCTGGTCGAACTGCCTCTAC	378

2 结果

2.1 *NDP* 基因突变

通过 Sanger 测序,在 4 例患者中检测到 *NDP* 基因 4 种错义突变(表 2)。这 4 例患者包括 1 例 FEVR 患者(015300)(1/16)和 3 例 Norrie 病患者(026062、015250、015320)(3/3)。而在 100 名正常人中均未检测到 *NDP* 基因变异。4 种突变 c.217T>C (p. S73P)、c.2T>C (p. M1?)、c.194G>T (p. C65F) 和 c.384C>G (p. C128W) 均为未曾报道过的新突变,在 1000G 和 ExAC 数据库中无频率报道,3 种生物信息学软件 (MT、PP2、SIFT) 预测为致病或可能致病,其中患者 026062、015300 和 015320 与其家属可共分离(图 1,表 2)。

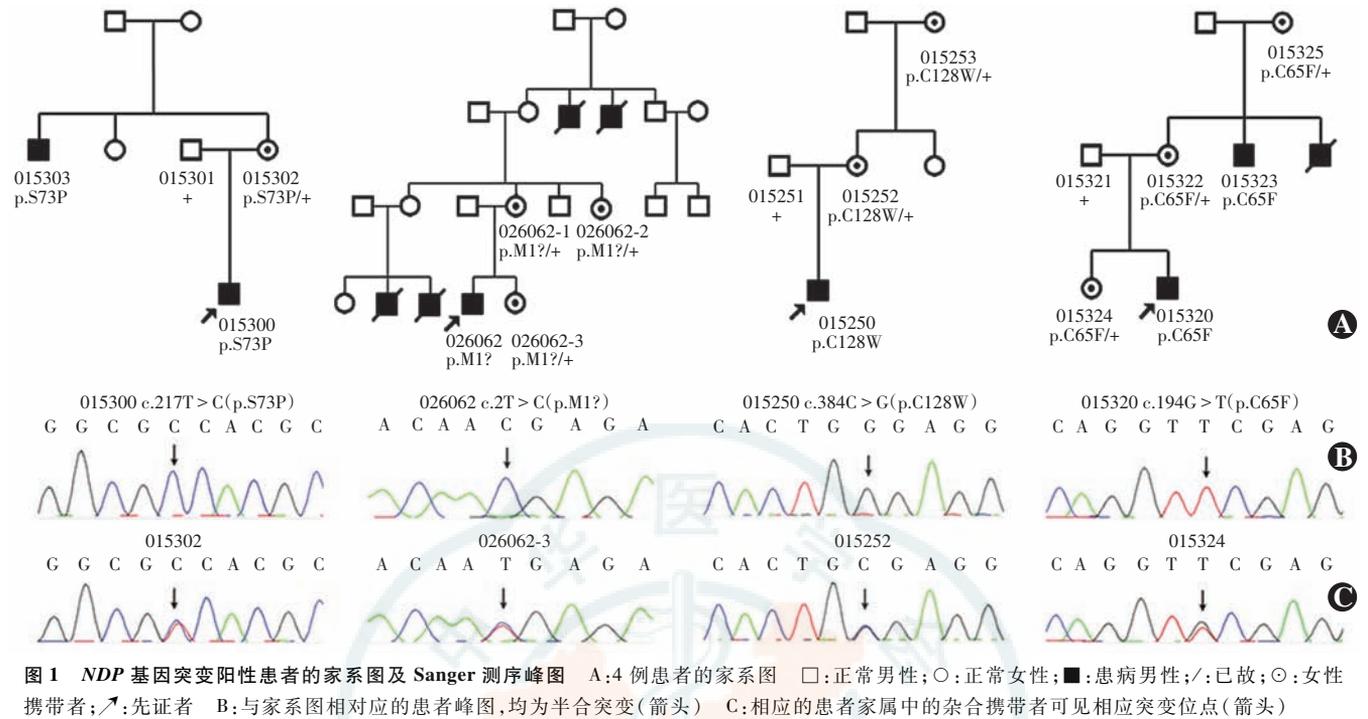


图 1 NDP 基因突变阳性患者的家系图及 Sanger 测序峰图 A:4 例患者的家系图 □:正常男性;○:正常女性;■:患病男性;/:已故;⊙:女性携带者;↗:先证者 B:与家系图相对应的患者峰图,均为半合突变(箭头) C:相应的患者家属中的杂合携带者可见相应突变位点(箭头)

表 2 4 例 NDP 基因突变阳性患者的基因突变及致病性分析

患者编号	碱基改变	氨基酸改变	100 名正常人	1000G	ExAC	MT	PP2	SIFT	MAF	ACMG
015300	c. 217T>C	S73P	0/100	N/A	N/A	DC	0.995	0.02	N/A	LP
026062	c. 2T >C	M1?	0/100	N/A	N/A	DC	0.462	0	N/A	P
015320	c. 194G>T	C65F	0/100	N/A	N/A	DC	0.997	0.01	N/A	LP
015250	c. 384C>G	C128W	0/100	N/A	N/A	DC	1	0	N/A	LP

注:DC:致病;MAF:最小等位基因频率;N/A:无数据报道;P:致病;LP:可能致病

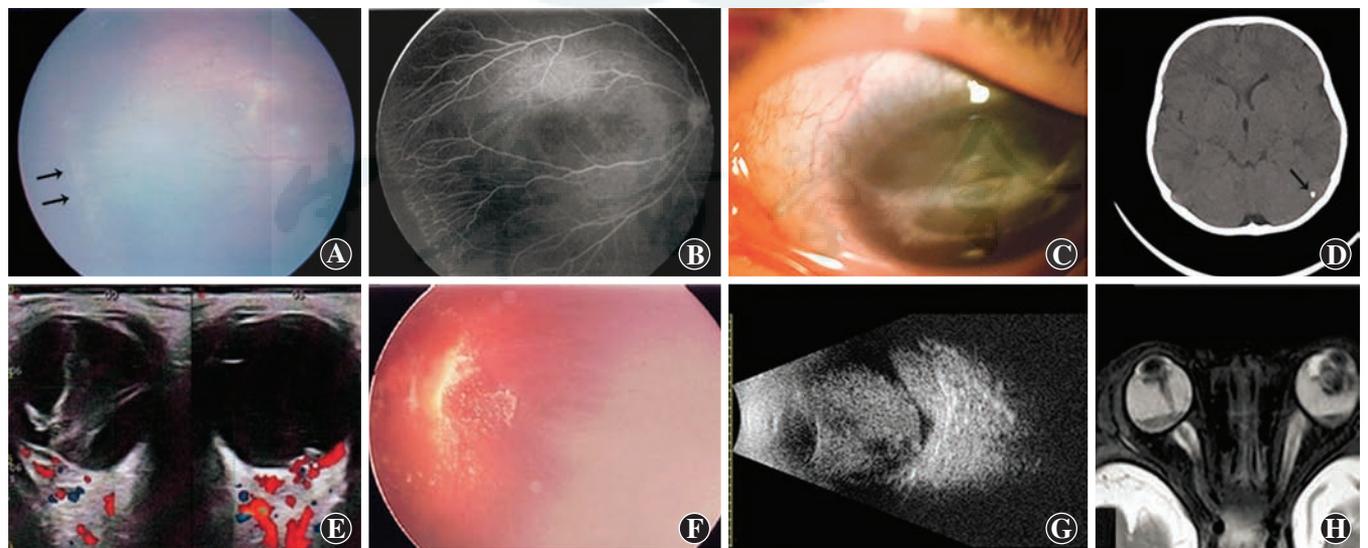


图 2 携带 NDP 基因突变患者的眼部表现 A:患儿 015300(p. S73P)右眼眼底照相隐见颞侧周边视网膜海岸线样改变(箭头) B:与图 A 相同位置的荧光素眼底血管造影可见颞侧视网膜血管分支增多及周边无血管区 C:患儿 026062(p. M1?)左眼角膜白斑 D:图 C 患儿颅脑 CT 显示左侧颞枕叶交界处钙化灶(箭头) E:患儿 015250(p. C128W)眼部 B 型超声显示双眼玻璃体混浊、机化及视网膜脱离 F:图 E 患儿左眼眼底照相可见视网膜漏斗样脱离伴黄白色渗出,未见正常血管结构 G:患儿 015320(p. C65F)眼部 B 型超声显示左眼玻璃体内团状异常回声伴视网膜脱离 H:图 G 患儿眼眶 MRI 显示双眼晶状体位置形态异常,右眼条索样信号连接视盘及晶状体后方,左眼晶状体后团状信号影,双眼视网膜脱离

2.2 NDP 基因突变携带者临床表现

FEVR 患者 015300 (p. S73P), 男, 1 岁, 行新生儿筛查时发现眼底异常, 眼部无症状, 主要体征为双眼视网膜周边无血管区 (图 2A, B)。其舅舅双眼视网膜脱离 20 余年, 携带相同突变; 母亲携带相同的杂合突变, 已建议其行荧光素眼底血管造影检查。

3 例 Norrie 病患者中, 2 例 (026062、015320) 有典型 X 连锁遗传家族史 (图 1), 1 例 (015250) 为散发。3 例患者均表现为双眼先天性盲, 影像学检查可见玻璃体腔内

团块样物质及视网膜脱离 (图 2C ~ H)。其中患者 026062 (p. M1?) 表型最重, 除以上表现外还伴有双眼角膜白斑、右眼球萎缩以及智力发育迟滞。该患儿 3 岁仍不会讲话, 家长诉患儿脾气暴躁, 行颅脑 CT 在左侧颞枕叶交界处发现一处钙化灶。患儿 015250 (p. C128W) 四肢肌张力偏高, 智力发育尚无法评估。患儿 015320 (p. C65F) 主要表现为双眼白瞳症, 同样因为年龄较小无法评估其智力发育情况, 但其家族中其他男性患者并无听力下降及智力异常表现。4 例患儿的详细临床表现见表 3。

表 3 4 例 NDP 基因突变阳性患者的临床表现

患者编号	性别	就诊年龄	家族史	主诉	视力	眼部体征	神经系统异常	诊断	突变位点
015300	男	1 岁	有	筛查发现眼底病变	可追光、追物	周边视网膜无血管区	无	FEVR	c. 217T>C (S73P)
026062	男	3 岁	有	自幼双眼盲	不配合	角膜白斑; 眼球萎缩; 晶状体后纤维团块样物质、视网膜脱离	智力发育迟滞	Norrie 病	c. 2T>C (M1T)
015320	男	3 个月	有	发现双眼不追物	可疑光感	眼球震颤、白瞳症、浅前房、白内障、晶状体后纤维团块样物质、视网膜脱离	无法评估	Norrie 病	c. 194G>T (C65F)
015250	男	4 个月	无	发现双眼不追物	可疑光感	眼球震颤、玻璃体积血、晶状体后纤维团块样物质、视网膜脱离	无法评估	Norrie 病	c. 384C>G (C128W)

注: FEVR: 家族性渗出性玻璃体视网膜病变

3 讨论

本研究中在 3 例 Norrie 病患者和 1 例 FEVR 患者中检测到 4 种 NDP 基因错义突变, 这 4 种错义突变均为未曾报道过的新突变。在 NDP 基因编码的 133 个氨基酸中, 已在约一半氨基酸位点上发现了致病突变

(图 3), 至今国内报道的 NDP 基因突变特点与国际上并无区别^[12-15]。

NDP 基因突变可导致 Norrie 病和 XL-FEVR, 这 2 种疾病均存在视网膜血管发育不全。既往研究中, 导致 FEVR 表型的 NDP 基因突变多为错义突变, 而无义突变、剪切位点突变、大片段缺失突变, 主要导致



图 3 Norrin 氨基酸序列及相应位点上的基因突变分布 A: 相应氨基酸位点上的突变种类, 引起 Norrie 病的错义突变用黑色字体显示, 引起 Norrie 病的无义突变用蓝色字体显示, 引起 FEVR 的错义突变利用绿色字体显示。红色示本研究中发现的 4 种突变 B: NDP 基因编码的氨基酸序列, 形成分子内二硫键的 3 对半胱氨酸用橙色表示, 本研究中发现的突变位点用红色表示 C: 3 对分子内二硫键

Norrie 病表型。有学者认为 XL-FEVR 和 Norrie 病为视网膜发育不全的不同程度,其可能与 Norrin 蛋白空间结构的形成相关。*NDP* 基因编码的 Norrin 蛋白是一种富含半胱氨酸的分泌蛋白,其氨基酸序列中的半胱氨酸残基两两形成二硫键,促进蛋白空间结构的形成^[16-19]。Schuback 等^[20]在 24 个家系中检出了 *NDP* 基因突变,其中大部分的点突变位于或靠近半胱氨酸残基;Wu 等^[16]分析了 11 例携带 *NDP* 基因突变的患者,其中 4 例 Norrie 病患者的 *NDP* 突变均累及半胱氨酸残基,而 4 例 FEVR、1 例早产儿视网膜病变和 1 例永存原始玻璃体增生症患者的 *NDP* 突变位点均不累及半胱氨酸残基。本研究中除 1 例 Norrie 病患者基因突变累及起始密码子外,另 2 例 Norrie 病患者的突变位点 p. C65F 和 p. C128W 均累及直接参与分子内二硫键形成的半胱氨酸(图 3);而 1 例 FEVR 患者的突变位点 S73P 并不累及半胱氨酸。提示扰乱胱氨酸结构的突变会通过影响蛋白质四级结构的形成,从而导致更为严重的视网膜发育不全。

3 例 ND 患者中携带 p. M1? 突变患儿的表型最为严重:双眼角膜白斑、一侧眼球萎缩、智力发育迟滞、脾气暴躁,且其家族中其他 4 例患者皆于年轻时去世。该突变累及起始密码子,使起始密码丢失,可能会导致翻译起始位点的改变^[21],使 *NDP* 基因无法正常翻译,或生成一种无效蛋白,其作用相当于 *NDP* 基因的大片段缺失。Schuback 等^[20]对 26 例 Norrie 病家系的研究中发现,Norrie 病的基因型-表型关系并不明确,但该研究认为 *NDP* 基因大片段的缺失容易导致更为严重的神经系统症状。在相同位点曾报道过其他 3 种错义突变 c. 2T>G (p. M1R)^[20]、c. 1A>G (p. MIV)^[22] 和 c. 2T>A (p. M1K)^[13],以及 1 种缺失突变 c. -1_2delAAT^[15],共 5 例患者,表现轻重不一,3 例仅有眼部症状,1 例合并听力异常和自闭症表现,1 例合并轻度智力发育异常。本研究存在一定的局限性,由于本研究中患者年龄较小,配合度差,临床资料的采集并不全面。后期仍需持续关注这些 Norrie 病患儿的听力及智力发育情况。

综上所述,本研究中在 4 例患者中发现了 4 种 *NDP* 基因的新突变,分别导致了 FEVR 和 Norrie 病 2 种表型,拓展了 *NDP* 基因的突变频谱,并对 Norrie 病的临床和遗传特征进行了分析。本研究进一步证实了 *NDP* 基因突变主要导致 Norrie 病。

参考文献

[1] Rodríguez-Muñoz A, García-García G, Menor F, et al. The importance of

- biochemical and genetic findings in the diagnosis of atypical Norrie disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(2): 229-235. DOI: 10.1515/ccm-2017-0226.
- [2] 张勤,张琦,赵培泉. *NDP* 基因相关视网膜病变研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(5): 481-483. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.05.024.
- Zhang Q, Zhang Q, Zhao PQ. *NDP* gene-related retinopathy[J]. J Clin Pediatr, 2013, 31(5): 481-483. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.05.024.
- [3] Berger W, Meindl A, van de Pol TJ, et al. Isolation of a candidate gene for Norrie disease by positional cloning[J]. Nat Genet, 1992, 1(3): 199-203. DOI: 10.1038/ng0692-199.
- [4] Criswick VG, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 1969, 68(4): 578-594. DOI: 10.1016/0002-9394(69)91237-9.
- [5] Poulter JA, Ali M, Gilmour DF, et al. Mutations in TSPAN12 cause autosomal-dominant familial exudative vitreoretinopathy[J]. Am J Hum Genet, 2010, 86(2): 248-253. DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.01.012.
- [6] Collin RW, Nikopoulos K, Dona M, et al. ZNF408 is mutated in familial exudative vitreoretinopathy and is crucial for the development of zebrafish retinal vasculature[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(24): 9856-9861. DOI: 10.1073/pnas.1220864110.
- [7] Panagiotou ES, Sanjurjo SC, Poulter JA, et al. Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR[J]. Am J Hum Genet, 2017, 100(6): 960-968. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.05.001.
- [8] Shen G, Ke J, Wang Z, et al. Structural basis of the Norrin-Frizzled 4 interaction[J]. Cell Res, 2015, 25(9): 1078-1081. DOI: 10.1038/cr.2015.92.
- [9] Chang TH, Hsieh FL, Zebisch M, et al. Structure and functional properties of Norrin mimic Wnt for signalling with Frizzled4, Lrp5/6, and proteoglycan[J/OL]. Elife, 2015, 4[2017-12-02]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26158506/. DOI: 10.7554/eLife.06554.
- [10] 魏文斌, 陈积中. 眼底病鉴别诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 112-120.
- [11] Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology[J]. Genet Med, 2015, 17(5): 405-424. DOI: 10.1038/gim.2015.30.
- [12] Yang H, Li S, Xiao X, et al. Screening for *NDP* mutations in 44 unrelated patients with familial exudative vitreoretinopathy or Norrie disease[J]. Curr Eye Res, 2012, 37(8): 726-729. DOI: 10.3109/02713683.2012.675615.
- [13] Fangting L, Lvzhen H, Xiaoxin L. A novel c. 2T>A *NDP* missense mutation in a Chinese family with Norrie disease[J/OL]. Acta Ophthalmol, 2016, 94(6): e516-517[2017-12-03]. https://online.library.wiley.com/doi/abs/10.1111/aos.12904. DOI: 10.1111/aos.12904.
- [14] Liu D, Hu Z, Peng Y, et al. A novel nonsense mutation in the *NDP* gene in a Chinese family with Norrie disease[J]. Mol Vis, 2010, 16: 2653-2658.
- [15] Zhang XY, Jiang WY, Chen LM, et al. A novel Norrie disease pseudoglioma gene mutation, c. -1_2delAAT, responsible for Norrie disease in a Chinese family[J]. Int J Ophthalmol, 2013, 6(6): 739-743. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.06.01.
- [16] Wu WC, Drenser K, Trese M, et al. Retinal phenotype-genotype correlation of pediatric patients expressing mutations in the Norrie disease gene[J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(2): 225-230. DOI: 10.1001/archophth.125.2.225.
- [17] Meitinger T, Meindl A, Bork P, et al. Molecular modelling of the Norrie disease protein predicts a cystine knot growth factor tertiary structure[J]. Nat Genet, 1993, 5(4): 376-380. DOI: 10.1038/ng1293-376.
- [18] Xu Q, Wang Y, Dabdoub A, et al. Vascular development in the retina and inner ear: control by Norrin and Frizzled-4, a high-affinity ligand-receptor pair[J]. Cell, 2004, 116(6): 883-895.
- [19] Robitaille J, MacDonald ML, Kaykas A, et al. Mutant frizzled-4 disrupts retinal angiogenesis in familial exudative vitreoretinopathy[J]. Nat Genet, 2002, 32(2): 326-330. DOI: 10.1038/ng957.
- [20] Schuback DE, Chen ZY, Craig IW, et al. Mutations in the Norrie disease gene[J]. Hum Mutat, 1995, 5(4): 285-292. DOI: 10.1002/humu.1380050403.
- [21] Kozak M. Pushing the limits of the scanning mechanism for initiation of translation[J]. Gene, 2002, 299(1-2): 1-34.
- [22] Isahiki Y, Ohba N, Yanagita T, et al. Novel mutation at the initiation codon in the Norrie disease gene in two Japanese families[J]. Hum Genet, 1995, 95(1): 105-108. DOI: 10.1007/bf00225085.

(收稿日期: 2018-01-08 修回日期: 2018-05-19)

(本文编辑: 杜娟)