

住院风湿病患者骨密度变化及应用 FRAX 评估其骨折危险性的研究

卢敏辉¹ 徐鹏慧¹ 江山² 刘兴龙¹ 王蕾¹ 李胜光¹ 周惠琼^{1*}

1. 解放军总医院第一附属医院风湿科, 北京 100048

2. 解放军总医院第一附属医院康复医学科, 北京 100048

中图分类号: R593.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 11-1413-05

摘要: **目的** 观察风湿病患者骨密度(BMD)的变化以及 FRAX 评估患者 10 年内发生骨折的概率情况。**方法** 选取风湿科住院患者 156 例。健康对照组:168 例。分别检测股骨颈、腰椎(L₁-L₄)的 BMD 并应用 FRAX 计算 10 年内发生髋部骨折(BHF)和主要部位骨质疏松性骨折(BMO)的概率;其中风湿病组中 95 例患者检测血清 CRP、Ca²⁺、P³⁻、ALP、ESR、骨代谢标志物(甲状旁腺激素、血清 25 羟维生素 D、I 型胶原羧基端交联肽、骨钙素、β-胶原特殊序列)的水平。**结果** ①风湿病患者 10 年内发生 BHF(2.859 ± 6.299)% 和 BMO 的概率(9.485 ± 10.006)% 明显高于健康对照组(0.127 ± 0.285)%、(3.910 ± 1.741)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。②风湿病组中系统病变组 BHF(1.742 ± 3.406)% 和 BMO(7.607 ± 6.580)% 低于关节病变组(4.508 ± 8.795, 12.25 ± 13.152)%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。③风湿病组 BHF 和 BMO 与 ALP、ESR、TP1NP、骨钙素、病程呈正相关性。④采用和不采用股骨颈 BMD 值计算 BHF 和 BMO 差异无统计学意义($P > 0.05$)。⑤风湿病组中达到 WHO 建议治疗阈值 BHF ≥ 3% 有 34 例, 占总人数的 21.8%; BMO ≥ 20% 有 14 例, 占总人数的 9.0%。健康对照组中无一例 BHF ≥ 3% 或 BMO ≥ 20%。**结论** 风湿病患者存在不同程度的 BMD 降低, FRAX 测评结果显示风湿病患者 10 年内发生髋部骨折和主要部位骨质疏松性骨折危险性明显增加, 应引起医生与患者的重视, 采取积极防治措施。

关键词: 风湿病; 骨密度; FRAX; 骨折; 危险性

Evaluation of bone mineral density by DXA and fracture risk using FRAX in patients with rheumatism

LU Minhui¹, XU Penghui¹, JIANG Shan², LIU Xinglong¹, WANG Lei¹, LI Shengguang¹, ZHOU Huiqiong^{1*}

1. Department of Rheumatology, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

2. Department of Rehabilitation, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Corresponding author: Zhou Huiqiong, Email: 13901188181@163.com

Abstract: **Objective** To observe the bone mineral density (BMD) and evaluate the probability of bone fracture in 10 years using FRAX in patients with rheumatism. **Methods** One hundred and fifty-six in-patients with rheumatism and one hundred and sixty-eight normal controls were enrolled in this study. Rheumatic patients were divided into systemic disease group and joint disease group according to their main clinical manifestations. BMD and T- value of the lumbar vertebrae (L₁-L₄) and the femoral neck in both groups were detected. Evaluation of the risk of hip fracture (BHF) and major osteoporotic (BMO) fracture in 10 years using FRAX. CRP, ESR, Ca²⁺, P³⁻, ALP and bone metabolic markers (PTH, 25-(OH)VD₃, TP1NP, BGP, β-Crosslaps) of patients in rheumatism group (n = 95) were detected. **Results** The probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years in rheumatism group were 2.859 ± 6.299% and 9.485 ± 10.006%, respectively, which was significantly higher than that in control group (0.127 ± 0.285% and 3.910 ± 1.741%, $P < 0.05$). The probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years in systemic disease group were 1.742 ± 3.406% and 7.607 ± 6.580% which were lower than that in joint disease group (4.508 ± 8.795% and 12.25 ± 13.152%, $P < 0.05$). The probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years in rheumatic patients were positively correlated with ALP, ESR, TP1NP, BGP and disease duration. There is no difference between the results of FRAX calculated with BMD and without BMD. The prevalence of 10-year fracture and osteoporotic fractures risks in rheumatic group exceeded the

*通讯作者: 周惠琼, Email: 13901188181@163.com

intervention level recommended by WHO are greatly higher than the normal control ($P < 0.05$). **Conclusion** Osteoporosis and osteopenia are more common in rheumatic disease patients. Evaluation using FRAX shows that the risk of hip fractures and major osteoporotic fractures in 10 years in rheumatic patients is higher than that in normal control. We should pay more attention for these patients regarding osteoporosis.

Key words: Rheumatism; Bone mineral density; FRAX; Fracture; Risk

风湿病是泛指影响骨、关节及其周围软组织,如肌肉、滑囊、肌腱、筋膜、神经等的一组疾病。虽然近年来有关风湿病的发病机制的研究有很多进展,但绝大多数风湿病发病原因仍然不确切。在临床工作中还发现,风湿病患者比一般人群更易罹患骨质疏松,比如类风湿关节炎(Rheumatoid Arthritis, RA)患者,早期即可出现骨质疏松^[1,2]。其骨质疏松(Osteoporosis, OP)的发生率是普通人群的 2 倍^[3,4]。导致 RA 患者 BMD 下降的原因很多,除传统的骨质疏松危险因素(如种族、年龄、性别、体重指数、绝经时间等)外,药物以及疾病本身(如户外活动减少、制动等)也参与其中,这些因素在 RA 及很多其他风湿病患者中同时存在^[5]。国外文献报道在系统性红斑狼疮(Systemic Lupus Erythematosus, SLE)患者中骨量减少发生率为 25%~74%,OP 发生率 1.4%~68%^[6],国内报道绝经前 SLE 合并 OP 发生率估计在 4.0%~31.9%,骨量减少在 16.9%~39.0%之间,而绝经后患者 OP 高达 48.0%~60.5%^[7]。强直性脊柱炎(Ankylosing spondylitis, AS)患者也存在骨质丢失的情况。有学者研究表明 OP 或骨量减少在 AS 中普遍存在,发生频率为 50%~92%^[8]。以上信息提示风湿病合并骨质疏松的问题不容忽视,本文通过测定风湿病患者股骨及腰椎(L₁-L₄)骨密度(bone mineral density, BMD),同时采用世界卫生组织(WHO)骨折危险性评估工具(FRAX)评估风湿病患者 10 年内发生髋部骨折(bone mineral density hip fracture, BHF)和主要部位骨质疏松性骨折(bone mineral density major osteoporotic, BMO)的概率,观察其骨折的危险性,给风湿病患者临床诊治过程中接受抗骨质疏松干预治疗提供参考资料。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 风湿病组:选取 2015 年 10 月到 2016 年 4 月就诊于我院风湿科的住院患者共 156 例,其中男性 58 例、女性 98 例,男:女=1:1.68,年龄(52.10±13.69)岁,病程(65.00±92.42)个月。按风湿病患者的主要临床表现分为系统疾病组和关节疾病组,

将系统性红斑狼疮、血管炎、皮炎/多发性肌炎、干燥综合征、白塞病、成人 still 病、混合性结缔组织病、未分化结缔组织病等以系统病变为主的患者归入系统病变组,将类风湿关节炎、强直性脊柱炎、骨关节炎、痛风、SAPHO 综合征等以关节病变为主的患者归入关节疾病组。风湿病患者均符合近些年相关风湿性疾病分类标准或诊断标准。排除标准:原发性骨质疏松症、恶性肿瘤、慢性肝炎、肾功能不全、内分泌疾病患者。

1.1.2 健康对照组:选取我院体检中心参加体检的健康人员共 168 例,其中男性 51 例、女性 117 例,男:女=1:2.29,年龄(53.99±8.55)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 骨密度测定:使用美国 HOLOGIC 公司的 prodigy 型骨密度仪,通过双能 X 线吸收法(DEXA)测定风湿病组与健康对照组股骨颈、腰椎(L₁-L₄)BMD 值,同时得出 T 值,根据 WHO 确定的骨质疏松诊断标准,定义 T≥-1.0 为骨量正常, -2.5<T<-1.0 为骨量减少, T≤-2.5 为骨质疏松。

1.2.2 FRAX 骨折风险评估:通过 FRAX 网页界面(<http://shef.ac.uk/FRAX/index.htm>)输入相关数据共 11 项(年龄、性别、体重、身高、既往骨折史、父母髋部骨折、目前抽烟行为、肾上腺皮质激素服用情况、类风湿关节炎、继发性骨质疏松、每日饮酒 3 个单位以上),采用和不采用股骨颈 BMD 值分别进行 FRAX 评估,计算未来 10 年髋部及主要部位骨折的概率。根据 WHO 建议:未来 10 年髋部骨折概率≥3%,主要部位骨折概率≥20%为需要治疗的阈值^[9]。

1.2.3 骨代谢指标测定:风湿病组其中 95 例患者检测血清 ESR、CRP、Ca²⁺、P³⁻、ALP、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、血清 25 羟维生素 D(25-hydroxyvitaminD, 25-(OH)VD)、

I 型原胶原 N-端前肽(Procollagen type 1 N-terminal propeptide, TP1NP)、骨钙素(bone gammacarboxyglutamic-acid-containing proteins, BGP)、β-胶原特殊序列(β-Crosslaps)的水平。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 23.0 统计软件进行处理,计量资料以均数 ± 标准差表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;各因素的相关性用 Pearson、Spearman 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料结果

表 1 风湿组与对照组的基本临床情况比较($\bar{x} \pm s, n = 324$)

Table 1 Comparison of clinical characteristics between patients in rheumatism group and in control group($\bar{x} \pm s, n = 324$)

组别(n)	年龄(岁)	体重(kg)	身高(cm)	性别[n(男/女)]	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]
对照组 n = 168	53.99 ± 8.55	64.72 ± 9.55	162.55 ± 6.60	51/117	14(8.3)	15(8.9)
风湿组 n = 156	52.10 ± 13.69	64.87 ± 12.78	164.02 ± 7.87	58/98	20(12.8)	21(13.5)
P	0.107	0.806	0.075	0.194	0.188	0.195

2.2 风湿病患者 10 年内发生髋部骨折和主要部位骨折的概率均高于对照组,其差异具有统计学意义($P < 0.01$), (表 2)。

表 2 风湿组与对照组 10 年髋部及主要部位骨质疏松性骨折的概率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison the probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years between patients in rheumatism group and in control group($\bar{x} \pm s$)

组别	BHF(%)	BMO(%)
对照组	0.127 ± 0.285	3.910 ± 1.741
风湿组	2.859 ± 6.299	9.485 ± 10.006
P	0.001	0.001

2.3 风湿病中系统疾病组 10 年内发生髋部骨折和主要部位骨质疏松性骨折的概率均低于关节疾病

本研究收集住院风湿病患者共 179 例,其中骨质疏松患者 23 例(12.3%),骨量低下患者 114 例(63.9%)。根据 WHO 规定,只对骨量低下及骨量正常的患者进行 FRAX 评估,共 156 例患者。

风湿病组与健康对照组相比,在年龄、性别构成、体重、吸烟、饮酒等指标差异均无统计学意义($P > 0.05$), (表 1)。

组,其差异具有统计学意义($P < 0.01$), (表 3)。

表 3 风湿组中系统性与关节性疾病组的 10 年髋部及主要部位骨质疏松性骨折的概率比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison the probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years of systemic disease and joint disease($\bar{x} \pm s$)

组别	BHF(%)	BMO(%)
系统疾病	1.742 ± 3.406	7.607 ± 6.580
关节疾病	4.508 ± 8.795	12.25 ± 13.152
P	0.001	0.001

2.4 风湿病患者 10 年内发生髋部骨折和主要部位骨质疏松性骨折的概率与各项指标的相关性(表 4)。

表 4 风湿组中 BHF、BMO 与各指标的相关性($n = 95$)

Table 4 Associations of BFH and BMO with various laboratory index in rheumatism group($n = 95$)

项目	ALP	ESR	CRP	Ca ²⁺	P ³⁻	BGP	25-(OH)VD	PTH	TP1NP	βcrosslaps	病程
BHF	r 0.321 **	0.204 *	-0.032	-0.050	-0.023	0.265 *	0.251 *	-0.063	0.287 **	0.119	0.325 **
	P 0.001	0.011	0.695	0.537	0.781	0.013	0.018	0.562	0.007	0.274	0.001
BMO	r 0.376 **	0.259 **	-0.022	0.032	0.010	0.189	0.171	-0.70	0.307 **	0.079	0.307 **
	P 0.001	0.001	0.783	0.696	0.909	0.078	0.109	0.518	0.004	0.469	0.001

注: * BHF 与 ESR、BGP、25-(OH)VD 呈正相关 $P < 0.05$; ** BHF 与 ALP、TP1NP、病程呈正相关 $P < 0.01$; ** BMO 与 ALP、ESR、TP1NP、病程呈正相关 $P < 0.01$

2.5 采用和不采用股骨颈骨密度(BMD)计算 FRAX 的结果比较。

2.6 风湿病组中使用 BMD 值计算未来 10 年髋部及主要部位骨质疏松骨折的概率,髋部骨折概率 ≥ 3% 有 34 例,占总人数的 21.8%;主要部位骨质疏松性骨折率 ≥ 20% 有 14 例,占总人数的 9.0%。健康对照组中髋部骨折概率 ≥ 3% 或主要部位骨质疏

松性骨折率 ≥ 20% 均为 0。

3 讨论

风湿病可引起 BMD 的变化,主要是出现继发性骨质疏松或骨量减少,本研究显示,入组住院风湿病患者中骨量低下占 63.9%,骨质疏松占 12.8%;风湿病患者 10 年内发生髋部骨折和主要部位骨质疏

表 5 采用和不采用股骨颈 BMD 值计算
10 年髋部及主要部位骨质疏松性
骨折的概率($\bar{x} \pm s$)比较

Table 5 The probability of hip fractures and osteoporotic fractures in 10 years between with and without neck

BMD($\bar{x} \pm s$)		
组别	BHF(%)	BMO(%)
With BMD	2.859 ± 6.299	9.485 ± 10.006
Without BMD	3.238 ± 5.923	9.983 ± 9.545
P	0.600	0.455

松性骨折的概率均高于对照组。风湿病患者易患骨质疏松为多因素所致,除了原发性骨质疏松的相关因素外,风湿病患者多服用糖皮质激素,糖皮质激素可诱发骨质疏松症也是重要的原因之一。本组资料显示,风湿病组中关节疾病组发生骨折风险高于系统疾病组,关节病组患者多涉及骨关节并影响关节活动,可能导致关节炎患者户外活动减少,光照减少,维生素 D 相对缺乏,更易导致骨质疏松症。

本研究结果显示住院风湿病患者未来 10 年髋部及主要部位骨折的概率与血沉呈正相关,提示骨折的概率与疾病的活动性有明显的关系,这说明风湿病患者的炎症因素在骨量减少及骨折风险升高中起着一定的作用。而本研究显示骨折风险与骨形成指标 ALP、BGP 及 TP1NP 均呈正相关,而和骨吸收指标无相关性,这和既往的研究认为骨折风险和骨吸收指标呈正相关相矛盾^[10],可能和本组检测骨代谢指标的病例数较少或者骨代谢指标结果不稳定有关系,需要进一步扩大样本量证实。既往研究提示充足的维生素 D 是机体维持正常骨代谢的重要因素,它可以减少机体骨量丢失和降低骨折风险。但本研究显示,未来 10 年髋部骨折的概率与血清 25-(OH)VD 水平呈正相关($r = 0.251, P = 0.018$),分析本组病例为住院患者,大多数患者病情重,病程长,在院外已长期补充维生素 D;血清 25-(OH)VD 水平升高可能是医源性所致,并不能真实反映骨折风险与 25-(OH)VD 水平的关系^[11]。未来 10 年髋部及主要部位骨折的概率与病程呈正相关,表明风湿病患者病程越长,骨质丢失越明显,骨折风险越大。

WHO 提示,在无法采集到股骨颈 BMD 的时候可去除这一项目进行 FRAX 骨折评估。本研究显示,风湿病患者采用或不采用股骨颈 BMD 时通过 FRAX 预测出的未来 10 年髋部及主要部位骨折风险的概率无统计学差异,这一结果提示我们当没有

条件测量 BMD 时仍可以使用 FRAX 工具进行骨折风险评估,有助于在临床中直接通过 FRAX 评估结果判断患者是否需要给予抗骨质疏松治疗。

综上所述,风湿病患者经 FRAX 评估显示主要部位和髋部骨折风险均增加。而且使用或不使用 BMD 时其 FRAX 预测出的骨折概率无明显差别。风湿病患者达到 WHO 规定未来 10 年髋部骨折概率 $\geq 3\%$,主要部位骨折概率 $\geq 20\%$ 这个治疗阈值的人数明显高于正常人群,提示我们在未来的临床工作中要重视风湿病患者的骨折风险,并可借鉴 FRAX 的结果给予患者相应的抗骨质疏松治疗;然而从本研究的结果提示,虽然风湿病患者的骨折风险大于正常人组,但是作为高骨折风险的风湿患者群组 10 年髋部骨折概率平均值为 2.859%,略低于 WHO 推荐的 3% 的治疗阈值,主要部位骨折概率 9.485%,远低于 WHO 推荐的 20% 这个治疗阈值;而且正常人组无一例达到以上的治疗阈值。居于此结果我们是否可以推测:WHO 建议的 FRAX 治疗阈值并不一定适合中国人群,我们有必要收集自己的数据,推算出更适合我们的治疗阈值。

【参 考 文 献】

[1] 袁凤红,邹耀红,俞可佳,等. 类风湿关节炎患者骨质疏松与骨侵蚀关系的研究. 中华风湿病学杂志, 2009, 13(12):841-844.
Yuan FH, ZOU YH, Yu KJ, et al. Association of bone mineral density and bone erosion of rheumatoid arthritis. Chinese Journal of Rheumatology, 2009, 13(12):841-844.

[2] 徐胜前,邵宜波,徐建华. 类风湿性关节炎患者骨密度变化的临床研究. 临床内科志, 2004, 21(11):763-765.
Xu SQ, Shao TB, Xu JH. Study of bone mineral of rheumatoid arthritis. Journal of Clinical Internal Medicinem, 2004, 21(11):763-765. (in Chinese)

[3] Haugeberg G, Uhlig T, Falch J A, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: Results from 394 patients in the Oslo County rheumatoid arthritis register. Arthritis & Rheumatology, 2000, 43(3):522-30.

[4] Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry; relationship with disease activity and radiographic outcome. Annals of the Rheumatic Diseases, 2004, 63(1):15-22.

[5] 王昱,郝燕捷,邓雪蓉,等. 类风湿关节炎患者骨量改变危险因素分析及 FRAX 的应用价值. 北京大学学报:医学版, 2015, 47(5):781-786.
Wang Y, Hao YJ, Deng XR, et al. Risk factors for bone mineral

density changes in patients with rheumatoid arthritis and fracture risk assessment, 2015, 47(5):781-786.

- [6] Yılmaz N, Özaslan J. Biochemical Bone Turnover Markers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Clinical Rheumatology*, 2000, 19(2):92-8.
- [7] Acebes C, Piedra C D L, Traba M L, et al. Biochemical markers of bone remodeling and bone sialoprotein in ankylosing spondylitis. *Clinica Chimica Acta*, 1999, 289(1-2):99-110.
- [8] 康日辉, 薛原, 陈君敏, 等. 强直性脊柱炎患者骨密度变化及应用 FRAX 评估其骨折危险性的研究. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(3):221-225.
Kang RH, Xue Y, Study of the change of bone mineral density and bone metabolic maker in patients with ankylosing spondylitis. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, 19(3):221-225.
- [9] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊治指南(2011 年). *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2011, 04(1):2-17.
The Chinese Medical Association of osteoporosis and bone mineral

Disease. Primary osteoporosis. Guidelines for diagnosis and treatment. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2011, 04(1):2-17.

- [10] Majnik J, Szűcs N, Patócs A, et al. Effect of single doses of dexamethasone and adrenocorticotrop hormone on serum bone markers in healthy subjects and in patients with adrenal incidentalomas and Cushing's syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004, 27(8):747-753.
- [11] Grazio S, Naglic D B, Anic B, et al. Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *American Journal of the Medical Sciences*, 2015, 349(1):46-9.
- [12] Schwartz A V, Vittinghoff E, Bauer D C, et al. Association of BMD and FRAX Score With Risk of Fracture in Older Adults With Type 2 Diabetes. *Jama the Journal of the American Medical Association*, 2011, 305(21):2184-92.

(收稿日期: 2016-07-24;修回日期:2016-09-11)

(上接第 1412 页)

【参 考 文 献】

- [1] Tan L, Wang Y, Zhou LL, et al. Parkinson's Disease and Risk of Fracture: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94379.
- [2] Melton LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, et al. Fracture risk after the diagnosis of Parkinson's disease: Influence of concomitant dementia. *Mov Disord*, 2006, 21(9):1361-1367.
- [3] Torsney KM, Noyce AJ, Doherty KM, et al. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(10):1159-1166.
- [4] Invernizzi M, Carda S, Viscontini GS, et al. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(5):339-346.
- [5] Silva BC, Broy SB, Boutroy S, et al. Fracture Risk Prediction by Non-BMD DXA Measures: the 2015 ISCD Official Positions Part 2: Trabecular Bone Score. *J Clin Densitom*, 2015, 18(3):309-330.

- [6] Boutroy S, Hans D, Sornay-Rendu E, et al. Trabecular bone score improves fracture risk prediction in non-osteoporotic women: the OFELY study. *Osteoporos Int*, 2013, 24(1):77-85.
- [7] Silva BC, Leslie WD, Resch H, et al. Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res*, 2014, 29(3):518-530.
- [8] Koltá S, Briot K, Fechtenbaum J, et al. TBS result is not affected by lumbar spine osteoarthritis. *Osteoporos Int*, 2014, 25(6):1759-1764.
- [9] Harvey N C, Glüer C C, Binkley N, et al. Trabecular bone score (TBS) as a new complementary approach for osteoporosis evaluation in clinical practice. *Bone*, 2015, 78:216-224.
- [10] De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2006, 5(6):525-535.
- [11] Gao HM, Wei XB, Liao JC, et al. Lower bone mineral density in patients with Parkinson's disease: a cross-sectional study from chinese Mainland. *Front Aging Neurosci*, 2015, 7:203.

(收稿日期: 2016-08-18;修回日期:2016-09-09)