

尼索地平对大鼠离体肺动脉和肺动脉高压的影响

杜梅素(邢台医学高等专科学校基础医学部, 河北 邢台 054000)

摘要: 目的 观察尼索地平(nifedipine, NIS)对 KCl 和去氧肾上腺素(phenylephrine, PHE)所致离体大鼠肺动脉收缩的作用, 同时研究其对野百合碱诱导的肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)大鼠的影响。方法 ①采用离体血管实验法, 以 KCl 和 PHE 在含钙离子和不含钙离子的 K-H 液中预收缩离体大鼠肺动脉环, 观察 NIS 对血管收缩的影响。②取 40 只 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、NIS 组和硝苯地平(NIF)组, 每组 10 只, 采用野百合碱($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)皮下注射建立大鼠 PH 模型, 连续灌胃给药 21 d。采用右心导管法测定 mPAP、mRVP、maxPAP 和 maxRVP, 并计算各组大鼠的 RVHI 和 LI。结果 ①在含钙离子的 K-H 液中, NIS 抑制 KCl($20, 40, 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)和 PHE($1 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}, 1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)所致血管收缩的 IC_{50} 分别为 $0.87 \times 10^{-8}, 1.41 \times 10^{-8}, 8.32 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.56 \times 10^{-7}, 4.27 \times 10^{-7}, 1.28 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在无钙离子 K-H 液中, NIS 无抑制离体血管收缩的作用。②模型组大鼠 mPAP、mRVP、maxPAP、maxRVP、RVHI 和 LI 均显著高于正常组($P < 0.01$), NIS 组和 NIF 组大鼠的上述指标均显著低于模型组($P < 0.05$)。结论 NIS 有抑制大鼠肺动脉收缩的作用, 对野百合碱诱导的大鼠 PH 有治疗作用。

关键词: 尼索地平; 硝苯地平; 肺动脉高压; KCl; 去氧肾上腺素; 大鼠肺动脉

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)11-1313-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.007

Effects of Nisoldipine on the Contractile Response of Rats' Isolated Pulmonary Arteris and Pulmonary Hypertention

DU Meisu(Deparement of Basic Medicine Xingtai Medical College, Xingtai 054000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effects of nisoldipine(NIS) on the contractile response of isolated rat pulmonary artery induced by KCl and phenylephrine(PHE) and explore the effect of nisoldipine on monocrotaline-induced pulmonary hypertension(PH) in rats. **METHODS** ①Isolated artery experiment was used to observe the antagonistic effects of NIS on the contraction of isolated rats' pulmonary arteris induced by KCl and PHE in the calciferous and calcium-free K-H solution. ②Forty Wistar rats were randomly divided into 4 groups: normal group, modle group, NIS group and nifedipine(NIF) group. Rats except those in normal group were injected with a single dose of monocrotaline($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) to induce PH. Rats in each group were administrated with corresponding drugs for 21 d. The mPAP, mRVP, maxPAP and maxRVP were measured by right cardiac catheterization, and RVHI and LI were calculated. **RESULTS** ①In the calciferous K-H solution, the contractile response of rats' isolated pulmonary arteris induced by KCl($20, 40, 60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) and PHE($1 \times 10^{-7}, 5 \times 10^{-7}, 1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) were inhibited by NIS. The IC_{50} was $0.87 \times 10^{-8}, 1.41 \times 10^{-8}, 8.32 \times 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and $0.56 \times 10^{-7}, 4.27 \times 10^{-7}, 1.28 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$, respectively. In the calcium-free K-H solution, NIS had no effect. ②The mPVP, mRVP, maxPAP, maxRVP, RVHI and LI in model group were higher than those of the normal group($P < 0.01$), and the above indexes in NIS group and NIF group were lower than those of the model group($P < 0.05$). **CONCLUSION** NIS can inhibit the contractile response of rats' isolated pulmonary artery, and it has therapeutical effect on monocrotaine-induced pulmonary hypertension in rats.

KEY WORDS: nisoldipine; nifedipine; pulmonary hypertension; KCl; phenylephrine; rat pulmonary artery

肺动脉高压(pulmonary hypertension, PH)是不同病因导致的, 以肺动脉压力和肺血管阻力升高为特点的一组病理生理综合征, 主要病理机制是血管收缩、血管重塑和原位血栓形成, 最终导致右心负荷增加, 右心衰竭^[1]。治疗 PH 传统药物主要为针对不同发病环节研究的特异性肺血管扩张剂, 其中包括钙拮抗剂硝苯地平(nifedipine, NIF)

和地尔硫草^[2]。

尼索地平(nisoldipine, NIS)是一种二氢吡啶类钙拮抗剂, 具有强效、长效、速效心血管扩张作用, 用于防治冠心病、高血压病、变异型心绞痛及慢性充血性心力衰竭^[3]。为了解尼索地平对肺动脉的收缩作用和大鼠 PH 的影响, 本研究并以 NIF 作阳性对照药, 探讨尼索地平对 PH 的疗效。

作者简介: 杜梅素, 女, 硕士, 讲师

Tel: 13303191657

E-mail: xtyzdumeisu@126.com

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

BL-420E 生物技能实验系统(成都泰盟科技有限公司); BIOPAC MP150 型 16 通道生理信号记录分析系统(美国 BIOPAC)。

NIS(山东铂源药业有限公司, 批号: 120612, 纯度: >99.1%, 规格: 5 mg); NIF(石家庄新华制药厂, 批号: 110711, 纯度: 99.2%, 规格: 10 mg); KCl(天津市标准科技有限公司, 纯度: 99.3%); 去氧肾上腺素(phenylephrine, PHE, 上海禾丰制药有限公司, 纯度: 99.2%); 野百合碱(monocrotaline, MCT, 上海惠诚生物科技有限公司, 批号: 12120505, 纯度: 98.4%); K-H 液(NaCl、KCl、 KH_2PO_4 、 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、 CaCl_2 、 NaHCO_3 、 $\text{Glu} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 浓度分别为 117.9, 4.7, 1.2, 1.6, 2.5, 23.8, $11.0 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$); 无钙的 K-H 液(以 $50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ EGTA 取代 CaCl_2)。

1.2 动物

Wistar 大鼠, 78 只, 体质量 180~220 g, ♀♂ 各半, 由河北医科大学实验动物中心提供, 动物质量合格证号: No.711047。

1.3 方法

1.3.1 受试药的制备 称取 NIS 粉末 19.42 mg, 溶于 1 mL 二甲基亚砜中, 溶液浓度为 $5 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。NIS 溶液用二甲基亚砜按需分别稀释至 $1 \times 10^{-9} \sim 3 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。实验时, 用加样器按需取以上母液 20 μL 至 20 mL K-H 液的恒温浴管中, 约稀释 1 000 倍。计算结果以药物终浓度表示。

1.3.2 离体血管环实验方法^[4-6] 取健康 Wistar 大鼠, 用 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后, 立即取心脏和肺, 浸泡于盛有 0~4 °C K-H 液(用前充上 40 min 的 95% O_2 +5% CO_2 混合气体)的培养皿中, 迅速分离出肺动脉干, 剪取 3~4 mm 长的动脉环(直径为 0.5~1.0 mm), 将 2 根钢丝三角环穿入环腔, 置于含 20 mL K-H 液的恒温浴管中, 持续通入混合气(95% O_2 +5% CO_2), 动脉环的一端固定, 另一端连接张力换能器并连于 WXT-240 型自动台式平衡记录仪, 静止张力 1 g, 平衡 1 h 后开始试验, 平衡过程中每 15 min 换液 1 次。

以 KCl(分别为 20, 40, 60 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)或 PHE(分别为 1×10^{-7} , 5×10^{-7} , $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)刺激血管环, 血管环收缩, 达到最大幅度后冲洗 3 次, 使血

管环恢复到刺激前的状态, 平衡 15 min 后再次给予 KCl 或 PHE 刺激, 2 次收缩幅度相差<5%, 说明血管收缩具有可重复性, 继续后续实验, 反之则弃之。依次给予终浓度为 $1 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NIS 溶液, 孵育血管环 15 min 后, 再加入 KCl 或 PHE, 引起血管收缩反应, 计算给药后收缩反应的抑制率。溶剂(DMSO)组和 NIF 对照组采用相同的操作方法。

以肺动脉环最大收缩幅度为 100%, 计算 NIS 的扩血管幅度。用 graphpad prism 5 软件作图并统计, 计算 NIS 扩血管作用的 50%抑制浓度(IC_{50})。

1.3.3 大鼠 PH 模型建立与给药 40 只大鼠, 随机分为正常组、模型组、NIS 组和 NIF 组, 每组 10 只。正常组大鼠皮下注射等量乙醇-生理盐水(1:4)的混合溶液; 其余各组大鼠一次性皮下注射野百合碱(以乙醇:生理盐水=1:4 为溶剂) $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, 造模后第 2 天开始灌胃, 正常对照组、模型组每次 0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na), NIS 组和 NIF 组分别灌胃给予 $2.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (与 0.5% CMC-Na 制成混悬液)相应药物, 各组每天给药 1 次, 连续 21 d, 末次给药 1 h 后监测指标^[7-9]。

1.3.4 指标检测^[10-11] ①平均肺动脉压(mean pulmonary arterial pressure, mPAP)、平均右心室压(mean right ventricular pressure, mRVP)、最大肺动脉压(max pulmonary arterial pressure, maxPAP)和最大右心室压(max right ventricular pressure, maxRVP): 采用右心导管法检测相关指标。腹腔注射 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 戊巴比妥钠将大鼠麻醉后, 取正中右侧纵向切口约 0.5 cm, 分离暴露右颈外静脉, 结扎远心端, 在结扎处的血管壁上用眼科剪小心剪 1 个“V”型小口, 插管, 用手术线将血管和 PE50 管轻轻结扎, 缓缓向前推进, 从右心房进入右心室, 最后达到肺动脉, 并记录相应的压力和波形。②右心肥厚指数: 处死动物, 取出心脏, 沿房室沟剪去心房及大血管根部, 沿后室壁间沟将其分离成右心室和左心室加室间隔, 滤纸吸干多余的血, 用电子天平称量右心室游离壁(right ventricular free wall mass, RV)及左心室加室间隔(left ventricular plus septal, LV+S)的重量, 计算右心肥厚指数(right ventricular hypertrophy index, RVHI)。RVHI=[RV/(LV+S)] $\times 100\%$ 。③肺指数: 先向肺动脉内注入生理盐水, 洗出肺内血液, 剪去肺门,

滤纸吸干表面水分, 电子天平称量湿肺重量(lung wet weight, WW), 结合体质量(body weigh, BW) 计算肺指数(lung index, LI), $LI=WW/BW \times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

离体血管环实验部分: 采用 SPSS 13.0 进行统计学分析。各组计量数据均进行正态检验, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。给药前后比较采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

大鼠 PH 实验部分: 各剂量组间及对照组作方差齐性检验, 若方差齐($P>0.05$), 则做单因素方差分析; 若方差不齐($P<0.05$), 则进行非参数检验, 若有统计学差异($P<0.05$), 则各剂量组与对照组间做 Mann-Whitney U 检验。

2 结果

2.1 KCl 和 PHE 对离体大鼠肺动脉的收缩作用

KCl 和 PHE 可浓度依赖性地引起离体大鼠肺动脉收缩。10, 20, 40, 60, 80, 100 mmol·L⁻¹KCl 引起离体大鼠肺动脉收缩的效能分别为(3.1±1.9)%, (13.9±2.4)%, (46.3±4.2)%, (79.8±3.8)%, (93.8±2.7)%, (100.0±0.0)%; 1×10^{-8} , 1×10^{-7} , 5×10^{-7} , 1×10^{-6} , 3×10^{-6} , 5×10^{-6} mol·L⁻¹ PHE 引起离体大鼠肺动脉收缩的效能分别为(4.2±1.5)%, (39.7±3.2)%, (70.4±3.1)%, (83.2±2.7)%, (94.0±2.6)%, (100.0±1.0)%。

表 1 NIS 对 PH 大鼠相关指标的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effects of NIS on relative index in PH rats($\bar{x} \pm s$)

组别	n/只	mPAP/ mmHg	mRVP/ mmHg	maxPAP/ mmHg	maxRVP/ mmHg	RV/g	LV+S/g	WW/g	RVHI/%	LI/%
正常组	9	19.2±2.4	13.9±1.7	30.7±4.2	27.1±3.1	0.18±0.04	0.71±0.15	1.27±0.40	29.7±2.7	0.48±0.08
模型组	8	35.5±5.3 ²⁾	25.7±3.8 ¹⁾	68.0±5.9 ²⁾	64.3±6.6 ²⁾	0.33±0.08 ²⁾	0.84±0.09 ²⁾	2.10±0.28 ²⁾	40.1±2.0 ²⁾	0.62±0.07 ²⁾
NIS 组	8	28.4±3.7 ¹⁾³⁾	21.3±2.8 ¹⁾³⁾	58.5±4.9 ²⁾³⁾	51.3±7.1 ²⁾³⁾	0.27±0.07 ²⁾³⁾	0.75±0.10 ¹⁾³⁾	1.81±0.23 ²⁾³⁾	36.7±0.8 ²⁾³⁾	0.53±0.09 ²⁾³⁾
NIF 组	8	30.3±2.5 ¹⁾³⁾	22.9±3.0 ¹⁾³⁾	60.8±5.7 ²⁾³⁾	54.3±6.3 ²⁾³⁾	0.28±0.07 ²⁾³⁾	0.75±0.18 ¹⁾³⁾	2.01±0.30 ²⁾⁴⁾	37.4±1.0 ²⁾³⁾	0.56±0.08 ²⁾³⁾

注: 与正常组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with model group, ³⁾ $P<0.05$, ⁴⁾ $P<0.05$ 。

3 讨论

PH 临床用药的方向: 明确治疗靶点, 调控肺血管收缩、肺血管重构、运用基因治疗等^[12]。

钙通道阻滞剂可以阻滞血管平滑肌细胞膜上的钙离子通道, 舒张血管平滑肌, 扩张外周小动脉, 使外周阻力降低。此外, 钙通道阻滞剂可以抑制各种生长因子的促血管平滑肌细胞增殖作用, 提示钙通道阻滞剂可能对肺血管结构重建具有间接抑制作用。目前尚无钙通道阻滞剂缓解肺血管重建的报道^[1], 也无其治疗 PH 的随机对照试

2.2 NIS 对 KCl 所致离体大鼠肺动脉收缩的影响

NIS 和 NIF 抑制 KCl(20, 40, 60 mmol·L⁻¹)所致血管收缩的 IC₅₀ 分别为 0.87×10^{-8} , 1.41×10^{-8} , 8.32×10^{-8} mol·L⁻¹ 和 0.69×10^{-7} , 1.05×10^{-7} , 6.51×10^{-7} mol·L⁻¹, NIS 扩张肺动脉作用约是 NIF 的 7~8 倍。

在无钙离子的 K-H 液中, 肺动脉环对 KCl 不起反应, 加入 NIS 和 NIF, 血管环均无反应。

2.3 NIS 对 PHE 所致离体大鼠肺动脉收缩的影响

NIS 和 NIF 抑制 PHE(1×10^{-7} , 5×10^{-7} , 1×10^{-6} mol·L⁻¹)所致血管收缩的 IC₅₀ 分别为 0.56×10^{-7} , 4.27×10^{-7} , 1.28×10^{-6} mol·L⁻¹ 和 0.41×10^{-6} , 3.04×10^{-6} , 9.52×10^{-6} mol·L⁻¹, NIS 扩张肺动脉作用约是 NIF 的 7~8 倍。

在无钙离子的 K-H 液中, PHE 引起血管收缩的幅度为含钙 K-H 液中(45.6±4.8)%, 但 NIS 和 NIF 无抑制血管收缩的作用。

溶剂对 KCl 和 PHE 所致离体大鼠肺动脉收缩无显著影响。

2.4 NIS 对大鼠 PH 的影响

结果显示, 模型组大鼠 mPAP、mRVP、maxPAP、maxRVP、RVHI 和 LI 显著高于正常对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$); NIS 和 NIF 组大鼠上述指标均显著低于模型组($P<0.05$)。结果见表 1。

验。但是, 一些非对照的试验显示^[13], 在部分急性血管扩张试验阳性的特发性 PH 患者中, 钙通道阻滞剂可以有效地降低肺动脉压力, 缓解症状, 延长生存期。

本研究用 KCl 和 PHE 刺激肺动脉收缩。KCl 抑制细胞外向钾电流, 使细胞膜去极化, 膜上电压依赖性钙通道被激活开放, 细胞外钙离子内流而诱发血管收缩^[14]。在无钙离子的 K-H 液中, KCl 的收缩反应被消除。由于 NIS 和 NIF 可阻断电压依赖性钙通道, 故有明显抗 KCl 收缩血管作用。

PHE 的缩血管作用与诱导细胞外钙内流和促进细胞内钙释放有关^[5], 因此在无钙的 K-H 液中, PHE 的缩血管幅度明显降低。在含钙的 K-H 液中, NIS 和 NIF 具有较弱的抗 PHE 缩血管作用, 而在无钙 K-H 液中, 均无明显的抗 PHE 缩血管作用, 结果表明, 两药无抗细胞内钙离子释放诱发的血管收缩作用。

大鼠 PH 的发生发展表现与多种病生现象有关, 主要为肺血管阻力持续增高和右心室后负荷增加, 逐渐出现右心衰竭、右心室游离壁质量和湿肺质量明显增大等。

实验中, 笔者观察到 NIS 和 NIF 均可以抑制 KCl 和 PHE 引起的离体大鼠肺动脉收缩, 且 NIS 作用较强。NIS 组和 NIF 组大鼠的 mPAP、mRVP、maxPAP、maxRVP、RVHI 和 LI 均显著低于模型组($P<0.05$), 但两药的作用机制有待进一步研究。本研究为 NIS 用于 PH 的治疗提供了参考。

REFERENCES

- [1] LU X L, HE J G. The classification and the research progress of pulmonary hypertension [J]. J Clin Intern Med(临床内科杂志), 2008, 25(10): 653-657.
- [2] LUO L H. Advances in therapy of pulmonary arterial hypertension [J]. Adv Cardiovasc Dis(心血管病学进展), 2015, 36(2): 165-169.
- [3] MENG J, ZHANG Y J, ZHANG X R, et al. Antagonistic effects of m-nisoldipine on the contractile response of isolated rabbit coronary artery rings induced by KCl and ET-1 [J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2007, 22(1): 38-40.
- [4] WANG H H, ZENG J, CUI F J, et al. Vasodilator effects and its mechanism of total flavonoids of propolis in rats [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理与治疗学), 2014, 19(11): 1227-1232.
- [5] DU Z H, XIE X Y, ZHANG Q. Effects of nifedipine on vasoconstriction induced by KCl, norepinephrine and endothelin-1 in vitro rats [J]. J Navy Med(海军医学杂志), 2013, 34(1): 25-28.
- [6] WANG H, LU X Q, ZHANG Y F, et al. Effects of pinacidil and nifedipine on isolated rat arteries [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临床药理与治疗学), 1997, 11(3): 229-230.
- [7] YING Y, YE Z W, HUANG P, et al. *Sceptridium ternatum* for the treatment of pulmonary arterial hypertension in rats with pulmonary heart [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(7): 790-794.
- [8] WANG L L, SHI L, YUAN P, et al. Effect of raloxifene on pulmonary artery remodeling in chronic hypoxic rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2015, 32(6): 681-685.
- [9] CHEN X Y, ZHANG W, MIAO Q F, et al. m-Nisoldipine attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension by suppressing 5-HT/ERK MAPK pathway [J]. Acta Pharm Sin(药理学学报), 2008, 43(10): 1011-1018.
- [10] HAN B, YING Y, DING X J, et al. Chinese mugwort leaf oil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in rats with pulmonary heart disease [J]. Zhejiang J Int Tradit Chin West Med(浙江中西医结合杂志), 2013, 23(9): 700-702.
- [11] LI S H, SHI R H, ZHU Q, et al. Monocrotaline injection in establishing rat model of pulmonary hypertension [J]. Acad J Chin PLA Med Sch(解放军医学院学报), 2015, 36(2): 171-174.
- [12] WANG L W, YANG Y N. Progress on pulmonary arterial hypertension [J]. Heilongjiang Med J(黑龙江医药), 2008, 28(1): 26-28.
- [13] SITBON O, HUMBERT M, JAIS X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension [J]. Circulation, 2005, 111(23): 3105-3111.
- [14] TSUJIGUCHI N, YAMAKAGE M, NAMIKI A. Mechanisms of direct inhibitory action of propofol on uterine smooth muscle in contraction pregnant rats [J]. Anesthesiology, 2001, 95(5): 1245-1255.

收稿日期: 2015-05-26

丰城鸡血藤总黄酮抗血小板聚集及抗血栓作用研究

李才堂, 王小青, 康明, 虞金宝* (江西省中医药研究院, 南昌 330046)

摘要: 目的 研究丰城鸡血藤总黄酮对实验性大鼠血小板聚集和血栓形成的影响。方法 以二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)、胶原和凝血酶作诱导剂诱导大鼠血小板聚集, 丰城鸡血藤总黄酮按 25, 50, 100 mg·kg⁻¹ 的剂量灌胃给药, 测定大鼠血小板聚集率, 计算聚集抑制率; 用血栓法测定大鼠血栓形成重量。结果 丰城鸡血藤总黄酮各剂量均能抑制 ADP、胶原和凝血酶诱导的大鼠血小板聚集, 并能减少血栓形成的重量。结论 丰城鸡血藤总黄酮具有明显的抗血小板聚集及抗血栓形成的作用。

关键词: 丰城鸡血藤; 总黄酮; 抗血小板聚集; 抗血栓

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)11-1316-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.11.008

作者简介: 李才堂, 男, 硕士, 副研究员 Tel: (0791)88501125
(0791)88501125 E-mail: yjb2218@163.com

E-mail: lict963@sina.com *通信作者: 虞金宝, 男, 研究员 Tel: