DOI:10.16016/j.1000-5404.201908003

影响咳嗽变异型哮喘预后的高危因素分析

万 敏,张 巧,傅 银,王长征,马千里 400037 重庆,陆军军医大学第二附属医院呼吸与危重症医学中心

[摘要] **目的** 探讨影响咳嗽变异型哮喘患者预后的高危因素。**方法** 基于慢性咳嗽标准化随访数据库患者数据,筛选随访大于5年,核心医疗信息和预后信息采集完整的,且不合并其他慢性咳嗽病因诊断的咳嗽变异型哮喘患者的数据,按照药物治疗需求情况分为低治疗需求组和高治疗需求组,通过回顾性分析比较两组间不同临床特征的差异,以及各临床特征与结局分组之间的相关性,并进一步采用Logistic回归对各临床特征对结局分组的影响进行分析,采用判别函数分析临床指标对结局的可能预测效果。**结果** 共73例符合标准的患者纳入分析,超过一半患者(38例,52.1%)经过短期治疗后,未来5年(中位随访时间)内未再次经历以吸入糖皮质激素为核心的针对性治疗。在低治疗需求组和高治疗需求组之间存在显著差异($P<0.05$)的临床参数包括:PD20、合并咽喉部体征患者比例和咽喉部体征数;PD20、咽后壁淋巴滤泡增生和充血与结局分组存在显著相关性,前两个被作为高危因素纳入到Logistic回归方程中;通过判别函数分析,采用前述两临床指标正确分组比例为74%。**结论** 咳嗽变异型哮喘患者经过短期治疗后,未来无治疗需求患者比例不容低估,咳嗽变异型哮喘患者同时存在过度治疗和治疗不足的风险;而其高危因素是PD20和咽后壁淋巴滤泡增生程度,高PD20,低咽后壁淋巴滤泡增生患者未来治疗需求低。

[关键词] 咳嗽变异型哮喘;预后;慢性咳嗽

[中图法分类号] R195.4;R441.5;R562.25 [文献标志码] A

High risk factors affecting the prognosis of cough variant asthma: analysis of 73 cases

WAN Min, ZHANG Qiao, FU Yin, WANG Changzheng, MA Qianli Center for Respiratory and Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To explore the high risk factors affecting the prognosis of patients with cough variant asthma (CVA). **Methods** From the standardized follow-up database of patients with chronic cough, we retrieved the data of patients with CVA followed up for more than 5 years with complete clinical and prognostic data. According to the demand of medications, the patients were divided into low- and high-demand treatment groups for comparative analysis of the clinical characteristics and their correlation with the outcomes of the patients. Logistic regression was used to identify the risk factors associated with the prognosis of the patients, and the discriminant function was used to determine the cut-off values of the specific risk factors for predicting the patients' outcomes. **Results** We retrieved the data of 73 eligible patients from the database. Thirty-eight (52.1%) of the patients did not experience any treatment with inhaled corticosteroids (ICS) in 5 years (the median follow-up time) following a short-term treatment. The low- and high-demand treatment groups differed significantly in PD20, number of laryngopharyngeal signs and percentage of patients with laryngopharyngeal signs. PD20 and lymphoid follicle hyperplasia and congestion of the posterior pharyngeal wall showed significant correlations with the outcomes of the patients, and the former two factors were

[基金项目] 国家科技支撑计划(2013BAI09B09,2014BAI08B05)

[通信作者] 马千里,E-mail:cqmql@163.com

identified as risk factors by the logistic regression model. Discriminant function analysis showed that 74% of the patients were grouped correctly for the outcomes based on these two factors. **Conclusion** A substantial portion of CVA patients do not require further treatment in the next 5 years following a short-term treatment. The CVA patients are exposed to co-existing risks of over-treatment and inadequate treatment, and those with a high PD20 level and a low level of lymphoid follicle hyperplasia in the posterior pharyngeal wall have a low demand of further treatment.

[**Key words**] cough variant asthma; prognosis; chronic cough

Supported by the National Science and Technology Support Program (2013BAI09B09, 2014BAI08B05). Corresponding author: MA Qianli, E-mail: cqmql@163.com.

咳嗽变异型哮喘(cough variant asthma, CVA)是一种特殊类型的、以咳嗽为唯一或主要症状的哮喘[1]。目前很多学者认为CVA是典型哮喘的前体疾病或是典型哮喘在气道炎症比较轻微状态下的一种过渡性表现,CVA可能会演变成为典型哮喘[2-3]。KOH Y Y和MATSUMOTO等[4-5]对少量成人和儿童CVA患者进行纵向随访,发现有部分CVA患者经过短期治疗后,在随访期内未再发生咳嗽和喘息。但由于缺乏大样本以及长时间研究数据支持,GINA、我国哮喘的预防和治疗指南、ACCP咳嗽指南和我国的《咳嗽的诊断与治疗指南》都未涉及CVA患者转归方向的差异性以及患者的异质性问题[1,6-8]。此外,还应该认识到,CVA作为支气管哮喘的一种特殊类型,症状表现具有其特殊性,即缺乏典型发作性喘息的表现,其预后评估多单纯基于是否出现典型哮喘症状,可能存在较大数据偏倚,不利于对咳嗽变异型哮喘预后的分析。本研究一方面探索性分析那些经过短期治疗后未再发生相关症状患者的临床特征,另外一方面探索将预后评估由单纯症状评估改为患者接受针对性治疗这一事件,作为预后评估的标准,由此将患者分为低治疗需求组和高治疗需求组来分析影响咳嗽变异型哮喘患者预后的重要因素,为未来针对性管理措施的建立打下基础。

1 资料与方法

1.1 研究设计与数据来源

这是一个基于随访数据库的病例对照研究。所有数据均来自于2008年11月-2018年12月间慢性咳嗽标准化随访数据库中收录的数据。该数据库收录来自于重庆市11家医疗单位慢性咳嗽患者的诊疗信息,期望改善重庆慢性咳嗽患者长期预后。纳入该慢性咳嗽标准化随访数据库的患者会接受两个阶段的随访,包括强化访视阶段和预后访视阶段。强化访视阶段旨在建立慢性咳嗽的病因诊断,病因诊断标准依据患者纳入数据库时施行的中国咳嗽指南(2005年版或2009年版中国咳嗽指南)[7,9],由接诊医院完成。预后访视阶段旨在通过每年1次的电话回访了解患者症状控制和疾病转归情况,并提供补充医疗支持。前述两个阶段的数据均录入单独开发的网络数据管理平台。

1.2 研究人群筛选标准

本研究纳入确诊咳嗽变异型哮喘(诊断标准:①以咳嗽为唯一或主要表现;②咳嗽时间>8周;③支气管激发阳性(激发剂:乙酰甲胆碱;表示方法:一秒量下降20%时的累积激发剂量),④以吸入糖皮质激素(ICS)为核心的治疗有效,且随访时间大于5年的患者的数据;排除标准:合并其他慢性咳嗽病因诊断。

1.3 研究分组

按照疾病转归情况分为低治疗需求和高治疗需求两种结局(组)。其中"低治疗需求"组:患者短期接受针对性治疗后(诊断建立24周内),在后续"预后随访阶段"的5年时间内,未再次接受以ICS为核心的针对性治疗疗程;其中"高治疗需求"组:患者短期接受针对性治疗后(诊断建立24周内),在后续"预后随访阶段"的5年时间内,再次接受过或者因为慢性咳嗽需要接受以ICS为核心的针对性治疗疗程。

1.4 统计分析

受试者的一般情况采用$\bar{x}\pm s$或者患者例数表示。两组间不同临床特征的均值比较采用独立样本t检验,组成比较采用卡方检验,卡方检验中病例数小于5例的采用fisher精确概率检验。各临床特征与预后分组的相关性分析采用皮尔森相关系数分析,其预后分组:低治疗需求组定义为0,高治疗需求组定义为1,当各症状群或者体征群与预后分组存在显著相关时,将该症状群或者体征群所包含的具体症状和体征纳入分析,体征群中各个体征按照强度由无、轻、中、重分别定义为0、1、2、3。将前述相关分析中$P<0.1$的临床特征参数纳入到Logistic回归分析中,以评估这些临床特征对预后分组的影响。将对预后分组产生显著影响的临床特征参数采用判别函数分析其预测特征与临界值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

表 1 咳嗽变异型哮喘患者临床特征

组别	年龄/岁	性别(男/女)	病程/月	随访时长/年	吸烟史/包年	日间咳嗽积分	夜间咳嗽积分	干咳/例
低治疗需求组(n=38)	42.05±2.62	18/20	10.55±4.28	7.05±0.14	4.21±1.71	2.53±0.10	1.37±0.12	14
高治疗需求组(n=35)	44.06±1.98	12/23	9.26±1.44	7.00±0.12	2.06±0.99	2.43±0.10	1.66±0.11	11

组别	既往/合并疾病(%)	既往合并疾病数	诱因/例	诱因数	PD20	咳嗽激发 C5	合并咽喉部症状/例	咽喉部症状数量
低治疗需求组(n=38)	24(63.2%)	0.68±0.57	32	1.47±1.11	0.94±0.06	299.66±90.86	36	3.11±0.20
高治疗需求组(n=35)	21(60.0%)	0.71±0.67	31	1.17±0.71	0.43±0.05[a]	271.18±70.61	34	3.03±0.16

组别	合并鼻部症状/例	鼻部症状数量/例	合并反流症状/例	反流症状数量	合并哮喘样症状/例	哮喘样症状数量	合并咽喉部体征(%)	咽喉部体征数量
低治疗需求组(n=38)	32	2.05±0.28	8	0.26±0.09	30	1.47±0.16	22(57.9%)	1.11±0.20
高治疗需求组(n=35)	24	1.43±0.24	8	0.51±0.17	26	1.26±0.18	31(88.6%)[a]	2.37±0.29[a]

a: P<0.01, 与低治疗需求组比较

2 结果

2.1 受试者一般临床特征

通过数据库调取单一诊断为 CVA 的患者 117 例,包含“预后随访阶段”5 年随访数据的患者 73 例,其中 38 例(38/73,52.1%)患者经过短期、以 ICS 为核心的治疗以后(中位治疗时间 8 周,最短治疗时间 4 周,最长治疗时间 24 周),其后随访期内未再使用 ICS 治疗,被分到“低治疗需求组”;另外 35 例患者则在后续访视中需要或实际接受过以 ICS 为核心的治疗疗程,从而被认定为“高治疗需求组”。两组患者的中位随访时间为 7 年(5~8 年)。两组间除外 PD20、合并咽喉部体征的患者比例与严重程度存在差异,其余临床指标均相似。整体来看,这群患者最常见既往合并疾病为“鼻炎/鼻窦炎”,两组合并比例分别为 42.11% 和 34.29%;最常见咳嗽诱因为“刺激性气味”,两组比例分别为 68.42% 和 77.14%(表 1)。

2.2 咳嗽变异型哮喘患者临床特征与预后之间的相关分析

将咳嗽变异型哮喘患者临床特征与其预后(低治疗需求组定义为 1,高治疗需求组定义为 0)之间进行相关分析发现:初诊时 PD20 剂量与预后呈负相关,即 PD20 剂量越低,气道反应性越高,预后结局为高治疗需求的可能性越大;而体征中的咽后壁充血和淋巴滤泡增生则和预后呈正相关,症状越重,预后结局为高治疗需求的可能性越大。见表 2。

2.3 影响咳嗽变异型哮喘患者预后的关键因素分析

将前述 P<0.1 的 4 个参数,纳入 logistic 回归分析(低治疗需求组定义为 1,高治疗需求组定义为 0)。最终患者初诊时 PD20 剂量,咽喉部体征中的“咽后壁淋巴滤泡增生”情况被纳入回归方程。

表 2 咳嗽变异型哮喘患者重要临床特征与预后的两两相关分析

临床特征	相关系数 R	P 值
PD20	0.608	<0.001
夜间咳嗽积分	−0.205	0.082
体征-咽后壁充血	−0.453	<0.001
体征-咽后壁淋巴滤泡增生	−0.403	<0.001

展示 P<0.1 的临床特征;预后结局:低治疗需求组定义为 1,高治疗需求组定义为 0;体征按照无、轻、中、重分别定义为 0、1、2、3。

表 3 Logistic 回归分析影响咳嗽变异型哮喘患者预后的主要因素

因素	*OR*	95%*CI*	P 值
PD20	54.639	7.455−400.462	<0.001
体征-咽后壁淋巴滤泡增生	0.166	0.035−0.787	0.024

2.4 预测咳嗽变异性哮喘患者未来预后分析

采用 PD20 和“咽后壁淋巴滤泡增生”两个参数,判别函数的分析方法进行分析。正确预测患者预后的比例为 74.0%;将 30 例患者正确分组到“低治疗需求组”,灵敏度为 78.9%,特异度为 68.6%。

进一步我们采用单一 PD20 参数进行分析,其分组正确率为 74.0%;将 22 例患者正确分组到“低治疗需求组”,灵敏度为 57.9%,特异度为 91.4%;分界值为 0.685 mg。

采用单一“咽后壁淋巴滤泡增生”参数进行分析,其分组正确率为 67.1%;将 36 例患者正确分组到“低治疗需求组”,正确率为 94.7%;将 13 例患者正确分组到“高治疗需求组”,正确率为 37.1%;分界值为 0.297,即无体征患者被分到“低治疗需求组”。

在研究人群中,PD20<0.685 mg 且没有“咽后壁淋巴滤泡增生”的患者共 22 例,均属于低治疗需求组(特异度为 100%),敏感度为 57.9%。

表 4 PD20 和“咽后壁淋巴滤泡增生”判别分组表

组别	以 PD20 和“咽后壁淋巴滤泡增生”为预测参数		以 PD20 为预测参数		以“咽后壁淋巴滤泡增生”为预测参数	
	低治疗需求组	高治疗需求组	低治疗需求组	高治疗需求组	低治疗需求组	高治疗需求组
低治疗需求组	30	8	22	16	36	2
高治疗需求组	11	24	3	32	22	13

3 讨论

通常对 CVA 的治疗需求可表现为三种轨迹类型:缓解型、持续治疗型和复发型。在本研究中,“低治疗需求组”近似于缓解型患者,绝大部分“高治疗需求组”患者预后特征符合“复发型”轨迹特点,但是考虑到依从性对治疗轨迹的潜在影响,未将“高治疗需求组”患者按照治疗持续性进行进一步分析。

在本研究数据显示,有超过 50%的 CVA 患者经过 1-6 个月的短期治疗后,可在未来较长时间内达成症状完全缓解的预后结果。这与 Y. Y. Koh 等人对儿童 CVA 患者的观察结果以及 Matsumoto, H 等人对成人 CVA 患者的观察结果一致[4-5]。Y. Y. Koh 等人研究发现,在未发展为典型哮喘的 27 例 CVA 患儿中,6 例患者在随访的 4 年中症状完全消失[4]。Matsumoto, H 等人发现,在 35 例成人 CVA 患者中,7 例患者(20%)在随访的 4 年中咳嗽症状完全缓解[5]。不同研究中症状完全缓解的 CVA 患者比例不同,这可能和研究样本量偏小和症状评估标准有关,更可能和初始治疗的方案和时间长短有一定的关系[4-5, 10]。前述 Y. Y. Koh, Matsumoto, H 等人的研究纳入分析的样本量均小于 50 例;其“存在咳嗽症状”的评估标准为每年大于 2 周,这个标准并不能很好的区分感冒后咳嗽,普通感冒等其他引起咳嗽的原因,可能事实上低估了 CVA 完全缓解患者的数量;初始治疗的方案则包含了使用支扩剂、茶碱等不同方法,治疗时间亦未详述。在本研究中,患者诊断后立即采用了基于 ICS 的维持治疗,中位治疗时间达到 8 周,可能是取得较好预后的重要因素之一。本研究和上述几项长期随访研究均有相当比例的 CVA 患者在长时间内达到并保持临床症状缓解。这一预后类型的发现和确认,提示我们在管理 CVA 患者时不但要评估其进展风险,还应考虑治疗适度的问题。

我们发现与持续治疗型以及复发型患者相比,缓解型患者气道反应性更低(PD20 较高),咽部体征更少。通过评估 CVA 患者 PD20 水平以及识别咽部体征可能有助于临床识别缓解型患者,从而避免过度治疗,尤其在理想状态下,通过构建判别函数,其敏感性和特异性可达 78.9%和 68.6%;简单的采用同时满足 PD20<0.685 mg 和无“咽后壁淋巴滤泡增生”这个标准,甚至可以达到特异度为 100%、敏感度为 57.9%的分组效果。但是由于未能在观察结束前采集到患者气道高反应和气道炎症水平的客观证据,无法确认这些患者是否已完全恢复正常。考虑到 CVA 患者也有与典型哮喘相似的气道炎症和相应病理生理改变[11-15],如果患者咳嗽症状缓解,同时又没有出现典型哮喘的症状,却仍旧存续一定程度的病理和病理生理学改变,单纯基于症状来调整治疗药物可能存在风险,需要进一步的研究来提供相应的证据。

气道高反应性与 CVA 患者预后的关系很早就被关注,但是缺乏统一结论,这些研究均将 CVA 患者进展为典型哮喘作为终点,探索了气道高反应性对 CVA 向典型哮喘转化的预测价值[5, 16-17],比较一致的结果为,最大气道应答水平与进展为典型哮喘相关[4],是否使用吸入糖皮质激素以及其使用时间为 CVA 发展为典型哮喘的高危因素[16, 18]。本研究设计以疾病治疗需求为切入点来评估 CVA 患者预后走向,与目前已发表的研究存在较大差异,分析发现气道反应性为影响 CVA 患者预后走向的最重要危险因素。进一步探索性分析预测 CVA 患者预后走向的临床价值时发现,PD20 为最有价值的预测指标,单独使用 PD>0.685 mg 预测患者未来为低治疗需求组的特异度为 91.4%,灵敏度为 57.9%。但是由于研究设计与实施中的困难,无论是本研究还是前文提到过已经发表的研究气道高反应性于 CVA 预后相关性分析的文章,均无法完全排除 ICS 治疗不足的潜在影响。气道高反应性对于预测 CVA 患者预后走向的现实价值仍需要进一步研究来证实。

整体来讲,目前对 CVA 预后走向的认识仍然不足,除外考虑患者发展为典型哮喘这一预后结局以外,从指导治疗/治疗需求的角度出发,不应忽视症状完全缓解这一结局。高治疗需求表型可从哮喘气道炎症持续存在的角度进行解读和析因,理解其和典型哮喘在疾病本质上的一致性和差异性。而低治疗需求对应的缓解型患者,牵涉到我们是否认为 CVA 是一个慢性疾病,这类患者未来除外没有症状以外,是否有气道炎症和气道高反应的消失。遗憾的是,本研究为病例对照研究,数据来源中未采集患者诊断 CVA 七年后的气道

炎症水平,气道高反应水平,无法进一步分析这两种预后背后的机制。

参考文献:

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016. 39(5): 323-354.
Asthma Group of Respiratory Diseases Branch of Chinese Medical Association. Cough diagnosis and treatment guidelines(2015)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016. 39(5): 323-354.

[2] 王志虹, 李勇, 黄铁群, 等. 支气管激发试验在慢性咳嗽诊断中的意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2007, 6(4): 245-248.
WANG Z H, LI Y, HUANG T Q, *et al*. Diagnostic value of bronchial provocation test in patients with chronic cough[J]. Chin J Respir Crit Care Med, 2007, 6(4): 245-248.

[3] 吕寒静, 邱忠民. 2009 年版咳嗽诊治指南的解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2011, 9(6): 6-10.
LYU H J, QIU Z M. Interpretation of the 2009 Guidelines for Cough Diagnosis and Treatment[J]. Clin Med J, 2011, 9(6): 6-10.

[4] KOH Y Y, PARK Y, KIM C K. The importance of maximal airway response to methacholine in the prediction of wheezing development in patients with cough-variant asthma[J]. Allergy, 2002, 57(12): 1165-1170. DOI: 10.1034/j.1398-9995.2002.23602.x.

[5] MATSUMOTO H, NIIMI A, TAKEMURA M, *et al*. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis[J]. J Asthma, 2006, 43(2): 131-135. DOI: 10.1080/02770900500498477.

[6] DICPINIGAITIS P V. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, 129(1 Suppl): 75S-79S. DOI: 10.1378/chest.129.1_suppl.75S.

[7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009 版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009. 32(6): 407-413.
Asthma Group of Respiratory Diseases Branch of Chinese Medical Association. Cough diagnosis and treatment guidelines(2009)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2009. 32(6): 407-413.

[8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组, 支气管哮喘防治指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016. 39(9): 675-697.
Asthma Group of Respiratory Diseases Branch of Chinese Medical Association. Bronchial asthma prevention and treatment guidelines(2016)[J]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2016. 39(9): 675-697.

[9] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(草案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005. 28(11): 738-744.
Asthma Group of Respiratory Diseases Branch of Chinese Medical Association. Cough diagnosis and treatment guidelines(draft)[J]. Chin J Tubere Respir Dis, 2005. 28(11): 738-744.

[10] KOH Y Y, JEONG J H, PARK Y, *et al*. Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness[J]. Eur Respir J, 1999, 14(2): 302-308. DOI:10.1034/j.1399-3003.1999.14b11.x.

[11] FUJIMURA M, NISHIZAWA Y, NISHITSUJI M, *et al*. Longitudinal decline in pulmonary function in atopic cough and cough variant asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(5): 588-594. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01658.x.

[12] KIM C K, KIM J T, KANG H, *et al*. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2003, 33(10): 1409-1414. DOI: 10.1046/j.1365-2222.2003.01788.x.

[13] YOO Y, KOH Y Y, KANG H, *et al*. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma and in classic asthma, and their relationships to airway hypersensitivity or maximal airway response to methacholine[J]. Allergy, 2004, 59(10): 1055-1062. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00655.x.

[14] 袁洁, 安淑华, 高文杰, 等. 哮喘和咳嗽变异性哮喘儿童肺常规通气功能的比较[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 171-174.
YUAN J, AN S H, GAO W J, *et al*. Comparative analysis of conventional pulmonary function test results in children with asthma or cough variant asthma[J]. Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(3): 171-174.

[15] TAJIRI T, NIIMI A, MATSUMOTO H, *et al*. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma[J]. Respiration, 2014, 87(3): 211-218. DOI: 10.1159/000355706.

[16] FUJIMURA M, NISHIZAWA Y, NISHITSUJI M, *et al*. Predictors for typical asthma onset from cough variant asthma[J]. J Asthma, 2005, 42(2): 107-111.

[17] NAKAJIMA T, NISHIMURA Y, NISHIUMA T, *et al*. Characteristics of patients with chronic cough who developed classic asthma during the course of cough variant asthma: a longitudinal study[J]. Respiration, 2005, 72(6): 606-611. DOI:10.1159/000087459.

[18] 席寅, 赖克方, 陈如冲, 等. 咳嗽变异性哮喘的临床特征及其与典型哮喘的关系[J]. 中华哮喘杂志(电子版), 2011, 5(3): 150-155.
XI Y, LAI K F, CHEN R C, *et al*. Clinical characteristics of cough variant asthma and it's relasionship with the classic asthma[J]. Chin J Asthma Electron Ed, 2011, 5(3): 150-155.

(**收稿**:2019-08-01;**修回**:2019-10-30)

(编辑 邓强庭)