基础研究 DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.000986

低强度超声对实验性乳腺增生组织激素受体表达的影响

龙李洁，朱 辉

（重庆医科大学生物医学工程学院、重庆市超声医学工程重点实验室，重庆 400010）

【摘 要】**目的**：探讨低强度超声对实验性乳腺增生组织激素受体表达的影响。**方法**：选用健康雌性新西兰大白兔 24 只，随机分为 A、B、C 3 组，每组 8 只，A 组（空白对照组）不予造模和治疗，B 组（假治疗组）和 C 组（治疗组）进行造模；造模后，B 组给予假治疗，C 组给予低强度超声治疗。观察并测定各组大白兔在建模前、建模后及治疗后 15 d 3 个时间点的乳头高度；通过 HE 染色观察各组兔乳腺组织的乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数；通过免疫组化法检测各组兔乳腺组织内雌激素受体 α（estrogen receptor α，ERα）、雌激素受体 β（estrogen receptor β，ERβ）和孕激素受体（progesterone receptor，PR）的表达。**结果**：（1）造模后 B、C 两组家兔乳头高度明显增高，与 A 组相比均有统计学意义（P=0.000、P=0.000）；低强度超声治疗后 15d，C 组家兔乳头高度与 B 组相比明显减小（P=0.000）。（2）B 组与 A 组相比，其乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数均明显增加（P=0.000、P=0.000、P=0.000）；低强度超声治疗后 15 d，C 组比 B 组的乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数均显著减少（P=0.000、P=0.000、P=0.000）。（3）B 组比 A 组 ERα 和 PR 的表达均升高（P=0.006，P=0.000）；低强度超声治疗后 15 d，C 组与 B 组比较，其 ERα 和 PR 的表达均降低（P=0.039，P=0.000）；3 组间 ERβ 表达水平的差异并无统计学意义（F=0.013，P=0.987）。**结论**：通过调控雌孕激素受体的表达可能是低强度超声治疗乳腺增生的一个重要机制。

【关键词】低强度超声；乳腺增生；雌激素受体 α；雌激素受体 β；孕激素受体

【中图分类号】R332 【文献标志码】A 【收稿日期】2015-11-25

Influence of low intensity ultrasound on the expression of hormone receptor in experimental mammary dysplasia

Long Lijie, Zhu Hui

(*College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University*;
Key Laboratory of Biomedical Engineering of Chongqing)

【Abstract】***Objective***: To observe the influence of low intensity ultrasound on expression of hormone receptor in experimental mammary dysplasia. ***Methods***: Totally 24 female New Zealand rabbits were divided randomly into 3 groups: A, B, C, n=8. Group A (control group) received no treatment; group B (sham treatment group) and group C (treatment group) were modeled; after modeling, group B received sham treatment and group C received low-intensity ultrasound. The height of nipple was observed and measured at each time (before modeling, after modeling, 15 d after treatment). Pathological changes were observed by HE staining; the expressions of hormone receptor were detected by immunohistochemistry (ERα, ERβ and PR). ***Results***: (1) After modeling, the height of nipple increased obviously in group B and C (P=0.000, P=0.000); the height of nipple decreased in group C after treatment (P=0.000). (2) Compared with those of group A, the number of breast lobular, alveolar and ductal epithelium layer increased obviously in group B (P=0.000, P=0.000, P=0.000); compared with those of group B, the number of breast lobular, alveolar and ductal epithelium layer decreased obviously in group C after treatment (P=0.000, P=0.000, P=0.000). (3) The expressions of ERα and PR in group B were higher than those in group A (P=0.006, P=0.000); the expression of ERα and PR in group C decreased after treatment (P=0.039, P=0.000). There was no statistical significance in the expression of ERβ between the three groups (F=0.013, P=0.987). ***Conclusion***: Regulating the expression of hormone receptor perhaps an important mechanism in low intensity ultrasonic treatment of mammary dysplasia.

【Key words】low intensity ultrasound; mammary dysplasia; estrogen receptor α; estrogen receptor β; progesterone receptor

作者介绍：龙李洁，Email：447633914@qq.com，
研究方向：肿瘤学。

通信作者：朱 辉，Email：cqhifu@163.com。

基金项目：国家 973 计划资助项目（编号：2011CB707900）；国家自然科学基金资助项目（编号：81127901）。

优先出版：http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20160513.1658.118.html (2016-05-13)

乳腺增生是女性的常见病、多发病，其患病率在乳腺疾病中居首位[1]，尤其多发于育龄女性，且越来越年轻化并有上升趋势[2]。乳腺增生的主要原因是体内激素水平失衡及乳腺组织内激素受体表达的异常。雌孕激素受体是乳腺组织发挥生物学效应的媒介。雌激素受体（estrogen receptor，ER）包括ERα和ERβ，有研究[3]表明，在乳腺增生过程中ERα起促进作用，而ERβ起抑制作用，二者的作用有所不同。当机体雌激素异常增高时，通过ERα介导引起乳腺组织上皮细胞增生，增生的细胞功能活跃，使ERα的表达升高；孕激素受体（progesterone receptor，PR）由雌激素诱导合成，其表达随着ERα的升高而升高。基础研究表明[4]，低强度超声辐照增生的乳腺组织后，可以诱发乳腺增生组织内细胞凋亡；临床研究[5]显示低功聚焦超声治疗乳腺增生可以阻断有髓神经纤维而缓解疼痛，并可长时间保持。可以设想，低强度超声治疗乳腺增生可能还存在一种长时间作用的调控因素，而乳腺组织的激素受体水平可能就是这样的因素。因此本研究采用低强度超声治疗实验性乳腺增生新西兰大白兔，探讨低强度超声对实验性乳腺增生激素受体表达的影响。

1 材料与方法

1.1 主要药物、试剂及设备

苯甲酸雌二醇（上海通用药业股份有限公司，批号：070902），黄体酮（浙江仙琚制药股份有限公司，批号：070904），ERα抗体（北京博奥森生物技术有限公司，bs-0122R），ERβ抗体（北京博奥森生物技术有限公司，bs-6212R），PR抗体（北京博奥森生物技术有限公司，bs-0111R），SP试剂盒（北京中杉生物技术有限公司），游标卡尺，光镜，低强度超声治疗系统（由重庆海扶医疗科技股份有限公司提供，治疗头编号：K041C-150）。

1.2 实验性乳腺增生动物模型的制备

雌性健康未孕新西兰大白兔24只，5~6月龄，体质量2.0~2.5 kg，由重庆医科大学实验动物中心提供并饲养。随机分为A、B、C 3组，每组8只。按照黎升等[4]的方法进行造模：A组新西兰大白兔给予肌肉注射生理盐水2 mL/只，连续30 d；B、C两组的新西兰大白兔肌肉注射苯甲酸雌二醇0.75 mg/(kg·d)，连续25 d，随后肌肉注射黄体酮1 mg/(kg·d)，连续5 d。

1.3 实验方法

本研究符合作者所在单位实验动物伦理委员会所制定的伦理学标准。A组为空白对照组，不给予任何处理。B组为假治疗组，用3%的戊巴比妥进行麻醉，经耳缘静脉注射（剂量为1 mL/kg），再对新西兰大白兔的第2、3对乳腺区进行脱毛，脱气脱脂，最后俯卧固定于治疗床上，不给予超声辐照。C组为治疗组，用3%的戊巴比妥进行麻醉，经耳缘静脉注射（剂量为1 mL/kg），再对新西兰大白兔的第2、3对乳腺区进行脱毛，脱气脱脂，最后俯卧固定于治疗床上，第2、3对乳腺区给予低强度超声辐照（治疗参数：频率1 MHz，功率25 W，焦域大小10 mm×10 mm×5 mm，每个乳腺辐照30 s）。

1.4 组织标本采集及处理

低强度超声辐照后15 d，用3%的戊巴比妥进行麻醉，经耳缘静脉注射（剂量为1 mL/kg），局部脱毛后完整剥离各组家兔的第2、3对乳腺组织，每一对乳腺组织作为一个标本，则每组有16个样本。并用10%甲醛溶液固定，石蜡包埋切片，再进行苏木素-伊红（HE）染色，光镜观察。用免疫组化SP法检测乳腺组织中ERα、ERβ和PR的表达。

1.5 数据的采集

1.5.1 乳头高度的统计 在建模前、建模后及治疗后15 d这3个时间点分别测定各组新西兰大白兔第2、3对乳腺的乳头高度。方法是用游标卡尺测量从乳腺基底部到乳头顶端的部分，每一只新西兰大白兔测得4个数据，取其均数作为该新西兰大白兔的乳头高度数值，则每组每次测量共获得8个数值。

1.5.2 乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数的统计 每一个标本制作的切片在光镜下放大100倍，选择左上、右上、左下、右下、中间共5个视野，计数每个视野乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数，计算并记录其均数。

1.5.3 免疫反应积分的统计 激素受体阳性判断标准为：在高倍镜下，细胞浆、细胞核中有棕黄颗粒为阳性，无棕黄颗粒为阴性。采用免疫反应积分（IRS）打分法[6]，即染色强度（SI）和阳性细胞百分比（PP）的乘积，即IRS=SI×PP。SI可分为4级：0级为未见阳性细胞即阴性，1级弱阳性，2级中等阳性，3级强阳性。PP可分为5级：0级为阴性，1级≤10%，2级11%~50%，3级51%~80%，4级>80%。积分越高免疫反应越强。按照此方法每张切片在光镜下选择左上、右上、左下、右下、中间共5个视野，400倍镜下计数每个视野的免疫反应积分，计算并记录其均数。

1.6 统计学处理

实验数据用SPSS 20.0统计软件进行分析，数据用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，采用重复测量方差分析和单因素方差分析，其两两比较采用LSD-t法，检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 低强度超声对乳腺增生组织乳头高度的影响

在建模前、建模后及治疗15 d后分别测定3组新西兰大白兔第2、3对乳腺的乳头高度，对所得数据进行统计分析，结果见表1。由表1可知：时间（P=0.000）、时间和分组的交互效应（P=0.000）均会对新西兰大白兔的乳头高度产生影响，交互作用结果表明假治疗组（B组）和治疗组（C组）在不

同时间点（建模后、治疗后 15 d）的乳头高度计数是明显高于空白对照组（A 组）。两两比较结果显示：建模后，B 组和 C 组的乳头高度明显增高，与 A 组相比有统计学意义（P_4=0.000，P_5=0.000），B、C 2 组之间比较并无统计学意义（P_6=0.936），说明采用相同方法建立的动物模型结果一致。低强度超声治疗后 15 d，B 组的乳头高度依然高于 A 组，统计学有差异（P_7=0.000），这表明增生的乳腺组织在不给予任何干预治疗的情况下，乳腺增生是不会自我恢复的；C 组与 B 组相比，其乳头高度明显减小，有统计学意义（P_9=0.000），但与 A 组相比也有统计学意义（P_8=0.000），说明用低强度超声对增生乳腺组织进行治疗后，其乳头高度在减小，但还未恢复到正常乳头高度的水平。

2.2　低强度超声对乳腺增生组织结构的影响

光镜下观察，A 组乳腺组织中乳腺小叶数量较少，均呈散在分布，无腺泡增多和腺泡扩张、腺泡腔较小，腺腔内无分泌物或仅有少许分泌物。B 组乳腺组织出现典型的乳腺增生，表现为乳腺小叶数量增多，腺泡及导管大量增生，腺泡高度扩张并且分泌旺盛，导管上皮呈多层或乳头状改变。C 组新西兰大白兔乳腺组织的乳腺增生改善较明显，表现为纤维结缔组织减少，导管扩张程度减轻，腺泡数减少，有分泌物腺泡减少，无凝固性坏死。见图 1。

乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数的统计结果见表2。单因素方差分析结果显示：3 组乳腺小叶数的差异有统计学意义（F=42.421，P=0.000）；3 组腺泡数的差异有统计学意义（F=125.509，P=0.000）；3 组导管上皮层数的差异也有统计学意义（F=57.551，P=0.000）。LSD-t 检验结果显示：B 组比 A 组的小叶数、腺泡数和导管上皮层数均增大，有统计学意义（P_1=0.000、P_4=0.000、P_7=0.000）。C 组与 B 组相比，C 组的小叶数、腺泡数和导管上皮层数均明显减少，具有统计学意义（P_3=0.000、P_6=0.000、P_9=0.000），说明低强度超声治疗后乳腺增生有好转。C 组与 A 组相比，其腺泡数和导管上皮层数仍然有统计学差异（P_5=0.000、P_8=0.000），但其小叶数无统计学差异（P_2=0.355），说明低强度超声治疗后，乳腺增生组织内腺泡数和导管上皮层数还未恢复到正常水平，但小叶数已恢复正常。

2.3　低强度超声对 ERα、ERβ 和 PR 表达的影响

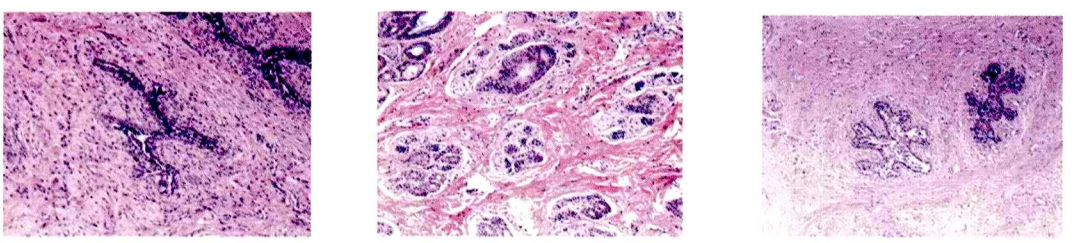
A 组（空白对照组）兔乳腺组织中 ERα 和 PR 的表达量极少，个别细胞呈棕黄色的颗粒；B 组（假治疗组）中 ERα 和 PR 呈强阳性表达，细胞胞浆和核均有阳性表达；C 组（治疗组）ERα 和 PR 在细胞胞浆和核有弱阳性表达，红色箭头所示为细胞胞浆着色（见图 2）。A、B、C 3 组中 ERβ 都呈弱阳性表达，少量细胞胞浆和核有阳性表达（见图 3）。

新西兰大白兔乳腺组织 ERα、ERβ、PR 的表达统计结果见表 3。单因素方差分析结果显示：3 组 ERα 表达水平的差异有统计学意义（F=4.432，P=0.018）；3 组 PR 表达水平的差异有统计学意义（F=19.106，P=0.000）；3 组 ERβ 表达水平的差异无统计学意义（F=0.013，P=0.987）。LSD-t 检验结果显示：B 组比 A 组相比，其 ERα 和 PR 的表达均升高，有统计学意义（P_1=0.006，P_4=0.000）。C 组与 B 组相比，其 ERα 和 PR 的表达均明显减少，具有统计学意义（P_3=0.039，P_6=0.000）；C 组与 A 组相比，乳腺组织内 ERα 和 PR 的表达差异，均无统计学意义（P_2=0.463，P_5=0.430），说明低强度超声治疗后，增生乳腺组织内 ERα 和 PR 的表达义基本恢复到正常乳腺组织的水平。

表 1　各组乳腺增生组织的乳头高度（$\bar{x}\pm s$，mm）

Tab.1　Height of nipple of hyperplastic mammary tissues in each group（$\bar{x}\pm s$，mm）

组别	n	建模前	建模后	治疗 15 d 后
A 组	8	1.94 ± 0.86	1.93 ± 0.90	1.93 ± 0.07
B 组	8	1.93 ± 0.53	6.11 ± 0.14	6.13 ± 0.16
C 组	8	1.94 ± 0.80	6.10 ± 0.13	3.36 ± 0.14
重复测量方差分析 Pillair's Trace 分析不同时间点的比较 F=3 957.514，P=0.000；时间点和分组的交互效应 F=1 413.298，P=0.000；主体间效应检验 F=3 814.339，P=0.000				
LSD-t 检验	A 组 vs. B 组	P_1=0.868	P_4=0.000	P_7=0.000
	A 组 vs. C 组	P_2=0.947	P_5=0.000	P_8=0.000
	B 组 vs. C 组	$P3$=0.816	P_6=0.936	P_9=0.000



A. 空白对照组　　B. 假治疗组　　C. 治疗组

图 1　各组兔乳腺组织的病理结果（HE 染色，100×）

Fig.1　Pathology results of rabbit mammary tissues（HE，100×）

表 2 各组乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数（$\bar{x} \pm s$）

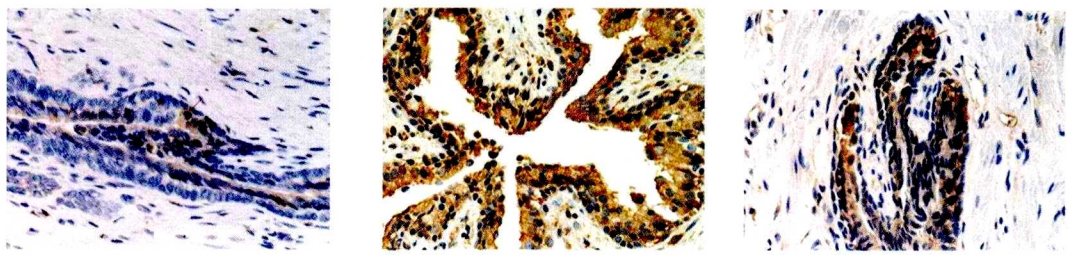
Tab.2 Number of breast lobular, alveolar and ductal epithelium layer 数（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	小叶数（个/切面）	腺泡数（个/小叶）	导管上皮细胞层数
A 组	16	3.87 ± 0.81	2.37 ± 0.50	1.75 ± 0.58
B 组	16	8.37 ± 1.71	10.25 ± 1.34	5.31 ± 1.19
C 组	16	4.37 ± 1.82	6.93 ± 1.98	3.87 ± 0.96
		F=42.421	F=125.509	F=57.551
		P=0.000	P=0.000	P=0.000
	A 组 vs. B 组	P_1=0.000	P_4=0.000	P_7=0.000
LSD-t 检验	A 组 vs. C 组	P_2=0.355	P_5=0.000	P_8=0.000
	B 组 vs. C 组	P_3=0.000	P_6=0.000	P_9=0.000

表 3 新西兰大白兔乳腺组织 ERα、ERβ、PR 的表达（$\bar{x} \pm s$）

Tab.3 Expression of ERα, ERβ and PR in rabbit mammary tissues（$\bar{x} \pm s$）

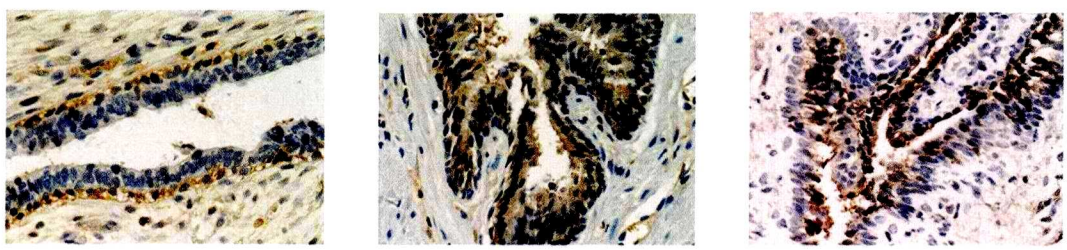
组别	动物状态	n	ERα	ERβ	PR
A 组	未造模	16	2.71 ± 1.22	3.82 ± 2.66	2.78 ± 1.35
B 组	造模后	16	4.77 ± 2.23	3.85 ± 2.65	6.18 ± 2.22
C 组	治疗 15 d 后	16	3.24 ± 2.44	3.96 ± 2.54	3.25 ± 1.34
			F=4.432	F=0.013	F=19.106
			P=0.018	P=0.987	P=0.000
		A 组 vs. B 组	P_1=0.006		P_4=0.000
	LSD-t 检验	A 组 vs. C 组	P_2=0.463		P_5=0.430
		B 组 vs. C 组	P_3=0.039		P_6=0.000



A. 空白对照组　　B. 假治疗组　　C. 治疗组

图 2 兔乳腺组织中 ERα 的表达（400×）

Fig.2 Expression of ERα in rabbit mammary tissues（400×）



A. 空白对照组　　B. 假治疗组　　C. 治疗组

图 3 兔乳腺组织中 ERβ 的表达（400×）

Fig.3 Expression of ERβ in rabbit mammary tissues（400×）

3 讨 论

乳腺增生症的本质是一种生理增生与复旧不全造成的乳腺正常结构的紊乱，目前治疗乳腺增生[7-8]的主要问题是疗效不满意，疗程长；疗效维持时间较短；有副作用。低强度超声治疗乳腺增生可以改善疼痛，改善乳腺增生程度，目前认为其作用机制包括：(1)损伤线粒体，诱发增生乳腺组织细胞凋亡[4]，从组织学上改善乳腺增生；(2)作用于有髓神经纤维，迅速阻断或削弱了痛觉传导而缓解疼痛[5]。超声的生物学效应主要包括机械效应、热效应

和空化效应，其主要是通过热效应[9]直接破坏或者改变细胞超微结构、诱发凋亡，从而达到治疗乳腺增生的目的。但是有作者[10]观察到，低强度超声治疗乳腺增生后可以长时间维持疗效，说明可能还存在某些持续作用机制。

乳腺增生的主要原因是体内雌、孕激素水平失衡及乳腺组织内激素受体表达的异常。ER 主要包括两种：ERα 和 ERβ。研究[3]表明，在乳腺增生过程中 ERα 起促进作用，而 ERβ 起抑制作用。机体雌、孕激素异常增高可以上调乳腺组织的 ERα 和 PR 表达；ERα、PR 表达增加又使雌激素的作用进一步增强，从而进一步促进乳腺增生。低强度超声能够损伤线粒体等细胞超微结构，也就有可能破坏其它细胞内超微结构，从而发挥对乳腺组织内激素受体的调控作用。

本研究结果显示，新西兰大白兔乳腺组织的大体形态、组织结构和雌孕激素受体表达等观察指标在实验性乳腺增生造模及低强度超声治疗后均发生了有规律的变化。采用苯甲酸雌二醇及黄体酮对新西兰大白兔进行造模后，新西兰大白兔的乳头高度增加，光镜下乳腺组织内乳腺小叶数、腺泡数和导管上皮层数增加，ERα 和 PR 的表达也升高，且从形态上观察到 ERα 和 PR 的分布与增生的乳腺组织细胞是一致的。这些表现都符合乳腺增生模型的标准，与黎升等[10]研究结果相符。对乳腺增生组织进行低强度超声治疗后，发现新西兰大白兔的乳头高度减小，光镜下乳腺组织内小叶数、腺泡数和导管上皮层数均减少，ERα 和 PR 的的表达均显著降低，ERβ 的表达略微升高。

有研究[11]表明 ERα 的表达升高是乳腺增生的发展机制中的中心环节，当机体内 E、P 升高时，通过 ERα 的介导引起乳腺上皮组织增生，进一步使 ERα 的表达升高，而 PR 随着 ERα 的表达升高而升高。因此本研究中 ERα 和 PR 的变化情况表明低强度超声可以下调乳腺组织内 ERα 和 PR 的表达，从而抑制了激素的刺激作用，进而使增生的乳腺组织得到改善。此外，Koehler 等[3]在动物实验中发现 ERβ 对正常乳腺具保护作用，也有研究[12]显示 ERβ 的表达在正常乳腺组织、乳腺良性病变、乳腺原位癌及浸润性乳腺癌中递减。本研究发现 ERβ 在造模前后表达水平相似，而经低强度超声治疗后，ERβ 的表达略有升高，这提示低强度超声还可能通过上调 ERβ 在乳腺组织中的表达水平，从而达到保护作用；但是 C 组中 ERβ 的表达与 B 组相比并无统计学差异，也可能是因为低强度超声对乳腺增生组织中的 ERβ 不太敏感或者实验条件有限术后观察时间不够长等，这都需要进一步深入研究。有研究[13]报道，乳腺增生伴有乳腺癌的，或在乳腺癌组织旁边发现乳腺增生组织；乳腺癌的发生，从一般性增生到不典型增生，再到原位癌，逐渐过渡。因此，低强度超声使乳腺增生病逐渐好转，可能阻断了其向乳腺癌过渡的趋势，从而降低了乳腺癌的发生率。

低强度超声作用于乳腺增生组织，显著减少ERα 和 PR 的表达，将降低乳腺组织对雌激素的敏感性，使增生的乳腺组织逐渐恢复平衡，从而可能阻断增生的乳腺组织向乳腺癌的过渡。因此，调控雌孕激素受体的表达可能是低强度超声治疗乳腺增生的一个重要机制。

参 考 文 献

[1] 单继芳. 已婚妇女 36683 例妇女病普查结果分析[J]. 临床和实验医学杂志，2008，7(1)：166-167.

[2] Parazzini F，La Vecchia C，Franceschi S，et al. Risk facors for pathologically confirmed benign breast disease[J]. American Journal of Epidemiology，1984，120(1)：115-122.

[3] Koehler KF，Helguero LA，Haldosen LA，et al. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta[J]. Endocr Rev，2005，26(3)：465-478.

[4] 黎 升，朱 辉. 聚焦超声辐照兔增生乳腺的病理变化[J]. 中国超声医学杂志，2009，25(5)：433-435.

[5] 杨 炜，冉立峰，周 崑，等. 低功率聚焦超声在乳腺增生症治疗中的作用[J]. 重庆医科大学学报，2014，5(25)：87-90.

[6] Friedrichs K，Gluba S，Eidtmann H，et al. Overexpression of p53 and prognosis in breast cancer[J]. Cancer，1993，72(12)：3641-3647 .

[7] Srivastava A，Mansel RE，Arvind N，et al. Evidence-based management of Mastalgia：A meta-analysis of randomised trials[J]. The Breast，2007，16(5)：503-512.

[8] 王黎芸. 乳腺增生症的中医药治疗近况[J]. 现代中西医结合杂志，2005，14(11)：1515-1517.

[9] Wu F，Wang ZB，Zhu H，et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer：initial experience[J]. Radiology，2005，236(3)：1034-1040.

[10] 黎 升，朱 辉，王智彪. 兔乳腺增生模型的快速制备及 ERα 分布[J]. 重庆医科大学学报，2009，34(11)：1534-1537.

[11] Walker RA，Jones JL，Chappell S，et al. Molecular pathology of breast cancer and its application to clinical management[J]. Cancer Metastasis Reviews，1997，16(1-2)：5-27.

[12] 徐鹰妮，姜 军，程 鸿，等. ERα 和 ERβ 在不同类型乳腺组织的表达及其意义[J]. 第三军医大学学报，2007，29(11)：1093-1095.

[13] Schneider HP，Bocker W. Hormones and progeny of breast tumor cells[J]. Climacteric，2006，9(2)：88-107.

（责任编辑：冉明会）