

• 甲状腺疾病专栏 •

促甲状腺激素与肥胖

何玮婧 陈立勇 赵家军

【摘要】 肥胖患者常出现甲状腺功能异常,这种异常在体重减轻后有所恢复,而甲状腺功能的异常又可引起脂肪堆积或体重增加。研究发现,人类脂肪细胞表达功能性的促甲状腺激素受体(TSHR),促甲状腺激素(TSH)可能作用于表达 TSHR 的脂肪细胞,调节脂肪细胞的生长、增殖、分化及脂肪因子的分泌。目前,TSH 与体重指数、腰臀比、腰围等的关系尚存争议,但较多研究肯定了 TSH 与大部分肥胖相关参数存在正相关。

【关键词】 促甲状腺激素;肥胖;脂肪细胞

Thyroid stimulating hormone and obesity He Weijing, Chen Liyong, Zhao Jiajun. Department of Endocrinology, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China

Corresponding author: Zhao Jiajun, Email: jjzhao@medmail.com.cn

【Abstract】 Obese patients are often accompanied by thyroid dysfunction which would be recovered after weight loss. Besides, thyroid dysfunction may cause the accumulation of body fat or weight gain. Studies have found that human adipocytes express functional thyroid stimulating hormone (TSH) receptor (TSHR) and TSH may regulate the growth, proliferation, differentiation and the secretion of adipokines in adipocytes through TSHR. Although the association between TSH and obesity-related parameters such as body mass index, waist hip ratio, waist circumference is remain disputed, several investigations have demonstrated a positive correlation between TSH and most anthropometric measures.

【Key words】 Thyroid stimulating hormone; Obesity; Adipocytes

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 260-262)

目前,肥胖及亚临床甲状腺功能减退症(SCH)的发病在全球均呈上升趋势,二者均与糖尿病、血脂异常、心血管疾病等的发生、发展密切相关。近年来,SCH 与肥胖之间的关系引起学者们的关注,针对 TSH 与肥胖及脂肪细胞的研究也日益增多。现对 TSH 与肥胖的关系综述如下。

1 TSH 与脂肪细胞

肥胖是一种以局部脂肪过多堆积和(或)机体脂肪占体重的百分比异常升高为特点的慢性代谢性疾病。脂肪组织在肥胖的发生、发展过程中有重要作用。脂肪细胞的过度增殖与体积增大是肥胖发生的核心环节。近年来的研究发现,脂肪细胞表达功能性 TSHR,其可能参与调节脂肪细胞的生长、分化及脂肪细胞因子的分泌。

1.1 TSHR 的分子结构和分布 TSHR 属 G 蛋白耦联受体超家族,由 764 个氨基酸组成,分为膜外区、跨膜区和膜内区 3 部分。人 TSHR 基因位于染色体 14q13,含有 10 个外显子及 9 个内含子。以往认为,TSHR 是甲状腺滤泡上皮细胞膜上的特异蛋白,主要介导 TSH 发挥促进甲状腺激素合成及分泌、甲状腺组织生长等功能。现在发现,TSHR mRNA 除在正常人及 Graves 病患者眼眶组织中有表达,还分布于甲状腺之外的很多组织,如肾上腺、肾脏、胸腺、肝细胞、垂体前叶、下丘脑、卵巢、睾丸、皮肤、骨髓、外周血细胞、眼窝成纤维细胞和骨等^[1-2]。研究表明,TSHR 也分布于脂肪组织。小鼠肾周脂肪组织及人类的白色脂肪中均有 TSHR 表达^[3]。Lu 和 Lin^[4]在小鼠胚胎干细胞诱导分化形成的脂肪细胞膜表面也发现了 TSHR 的表达。

1.2 TSHR 在脂肪细胞中的功能 TSHR 在脂肪细胞中的功能性表达,提示它可能参与调节脂肪细胞的生物学功能。Lu 和 Lin^[4]通过用小鼠胚胎干细胞诱导分化形成脂肪细胞进行的体外实验发现,功能性 TSHR 于细胞分化的早期表达于脂肪细胞膜表

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2014.04.013

基金项目:国家重点基础研究发展计划项目(2012CB5249);国家自然科学基金资助项目(81230018,8270869,81170794,30971409);山东省科学技术发展计划项目(2012GSF11824,2012GSF11833)

作者单位:250021 济南,山东大学附属省立医院内分泌科

通信作者:赵家军,Email:jjzhao@medmail.com.cn

面,且 TSHR 表达的增加与脂肪细胞的终末分化有关,实验还证实 TSH 可刺激脂肪细胞分化,并增加脂肪形成和 ALBP、TSHR 的基因表达。Lu 等^[13]发现,在 3T3-L1 和 3T3-F442A 脂肪前体细胞体外分化过程中,TSHR 表达随着分化程度的加重而逐渐升高;干扰 3T3-F442A 脂肪前体细胞中 TSHR 的表达,其体外分化过程受一定程度的抑制;而较高浓度的牛促甲状腺激素(bTSH)刺激能够抑制脂肪细胞的早期分化。Elgadi 等^[15]通过对特异性敲除了白色脂肪组织 TSHR 基因小鼠的研究显示,TSH 诱导的脂质分解作用较野生型小鼠减弱 10 倍,而儿茶酚胺等诱导的脂解作用未见改变。由此可见,TSH 及 TSHR 在前脂肪细胞及脂肪细胞的生长、分化中起重要作用,但具体的作用机制还有待深入研究。

1.3 TSH 与脂肪细胞因子 脂肪组织除了能储存能量和调节营养平衡外,还是一个活跃的内分泌器官,可表达和分泌多种脂肪细胞因子,如瘦素、脂联素、抵抗素、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、肥胖抑制素(obestatin)、内脂素(visfatin)等。目前的研究显示,TSH 参与调节脂肪因子的分泌。

关于血清 TSH 水平与瘦素分泌的关系,现有的研究结论并不一致。Teixeira 等^[6]对比了 55 例亚临床甲减患者、20 例临床甲减患者及 28 名甲状腺功能正常者的血清瘦素水平,发现临床甲减及亚临床甲减患者血清瘦素水平均高于正常对照组,且 TSH 与瘦素水平呈正相关,在给予甲状腺素钠治疗后,临床甲减组血清瘦素水平较基线值明显下降,而亚临床甲减组血清瘦素水平虽也有下降趋势,但差异不明显。Santini 等^[7]在给予 100 例经手术切除甲状腺组织并行放射性 ^{131}I 治疗后的分化型甲状腺癌患者外源性重组人 TSH 治疗后发现,急性的给予外源性重组人 TSH 可使这些患者的血清瘦素水平升高。而 Cecoli 等^[8]研究在给予 15 例经手术切除甲状腺组织的分化型甲状腺癌的女性患者外源性重组人 TSH 后,患者血清瘦素水平较基线水平并无明显变化。

关于血清 TSH 对脂联素分泌影响的研究不多,多数研究只是探讨了不同甲状腺功能状态下脂联素水平的差异。Bossowski 等^[9]研究发现,Graves 病患者血清脂联素水平高于甲减患者及甲状腺功能正常者。Kaplan 等^[10]对比了 30 名绝经后妇女行甲状腺全切术前、后的血清脂联素水平,发现手术前、后脂联素水平并无明显差异,并且研究也未发现甲状腺激素与脂联素存在相关性。

关于血清 TSH 与抵抗素的研究尚较少,且不同

甲状腺功能状态下抵抗素水平的研究结果也欠一致。Hedayati 等^[11]研究发现,甲状腺功能亢进症及甲减患者血清抵抗素水平均显著高于甲状腺功能正常者,并且在甲状腺功能亢进症患者中血清抵抗素水平与 TSH、 FT_4 相关。但 Kaplan 等^[10]研究显示,对于手术切除甲状腺所致的甲减患者而言,其血清抵抗素水平与甲状腺功能正常人群相比并无明显差异。Aksoy 等^[12]研究显示,女性亚临床甲减患者、甲状腺功能正常女性的血清抵抗素水平无明显差异,并且女性亚临床甲减患者在行左甲状腺素钠治疗前、后血清抵抗素亦无明显变化。

目前关于 TNF- α 与甲减及 TSH 的研究不多。Guzel 等^[13]研究发现,临床甲减及亚临床甲减患者血清 TNF- α 水平均较甲状腺功能正常者高。而 Zhang 等^[14]证实 TSH 可作用于脂肪细胞进而引起 TNF- α 的变化,将由鼠 3T3-L1 前脂肪细胞分化而来的脂肪细胞暴露于 TSH 后,发现 TSH 可通过 cAMP-蛋白激酶 A 通路刺激 3T3-L1 脂肪细胞分泌 TNF- α 。

Antunes 等^[15]观察到 TSH 可以促进 3T3-L1 细胞以及人类腹部皮下脂肪细胞中 IL-6 mRNA 表达以及 IL-6 的分泌,并发现 TSH 是通过激活核因子- κB 通路来促进人类脂肪细胞分泌 IL-6 的。而 Mikos 等^[16]的临床研究却发现血清 IL-6 水平在甲状腺功能亢进症、甲减以及甲状腺功能正常的儿童中并无明显差别。

2 TSH 与肥胖

2.1 肥胖患者甲状腺功能的改变 肥胖患者常伴有甲状腺功能的异常,虽然研究结果不尽相同,但大多数研究显示肥胖患者血清 TSH 水平升高、 FT_4 水平降低。张皎月等^[17]测定了 1 322 名正常人群的甲状腺功能,发现超重组血清 TSH 水平明显升高。Rotondi 等^[18]研究显示,甲状腺功能正常的病态肥胖(体重指数 $<40 \text{ kg/m}^2$) 患者较甲状腺功能正常且体重正常人群,血清 TSH 水平明显升高、 FT_3 及 FT_4 水平降低,但 FT_4/FT_3 比值无明显差异。以上研究的对象主要是成人,甲状腺功能的异常同样存在于肥胖儿童中。Pacífico 等^[19]对 402 名 6~16 岁超重及肥胖儿进行研究,发现有 88 名(22.1%)儿童血清 TSH 水平高于正常范围($\text{TSH} \geq 4.0 \text{ mIU/L}$)。

另外,部分肥胖患者的甲状腺功能会随着体重的减轻而变化。Dall'asta 等^[20]对 258 例肥胖患者(42 例男性,216 例女性)行腹腔镜胃束带手术前及手术后甲状腺功能的改变进行了研究,对比肥胖患者及体重正常者的甲状腺功能,发现前者血清 TSH、 FT_3 及

FT₄ 水平均较后者高,在对肥胖患者术后随访中发现,随着其体重的下降,血清 FT₃ 下降、FT₄ 上升、TSH 水平无明显变化。而意大利学者 Grandone 等^[21]的研究发现,在 938 例肥胖儿中,120 例(12.8%)儿童血清 TSH 水平升高者,同时伴有 FT₃ 升高,其中 23 例儿童在成功减轻体重后血清 TSH 及 FT₃ 水平均较前明显下降。Reinehr 等^[22]通过比较 32 名体重正常、100 例肥胖及 20 例神经性厌食的青少年女性的甲状腺功能,发现肥胖者血清 TSH 及 FT₃ 水平明显升高并随体重的减轻而降低;反之,神经性厌食者 TSH 和 FT₃ 水平较体重正常者降低且随着体重的增加而增加。

2.2 TSH 与肥胖相关参数的关系 常用评价肥胖的简易参数有体重、体重指数、腰围、臀围、腰臀比、体脂百分比等。较多的研究认为 TSH 与肥胖相关参数呈正相关。de Moura Sousa 和 Sichieri^[23]综述了近 10 年来在甲状腺功能正常及亚临床甲减人群中分析血清 TSH 水平与肥胖相关参数之间相关性的研究,纳入分析的 29 个研究中有 18 个研究结果显示血清 TSH 与肥胖相关参数呈正相关,如 Iacobellis 等研究结果显示,在甲状腺功能正常的肥胖女性中血清 TSH 水平与体重指数存在正相关,相关系数为 0.44;而 Chikunguwo 等的研究选取了病态肥胖患者作为研究对象,结果显示血清 TSH 水平与体重指数也呈正相关,且相关系数高达 0.91;在纳入分析的 29 个研究中,两项前瞻性研究亦认为血清 TSH 与体重指数存在正相关,其中一项长达 7 年的大样本前瞻性研究,发现 TSH 与体重指数呈正相关,且 TSH 的增加幅度与体重指数的增长幅度亦呈正相关。Chen 等^[24]测定了 880 例中国肥胖儿童的甲状腺功能后,发现血清 TSH 与体重指数、腰臀比及腰围呈正相关。当然也有不同研究结果,如韩国学者 Shon 等^[25]的研究资料并未发现 TSH 与体重指数存在相关性。

2.3 TSH 与脂肪分布的关系 目前关于血清 TSH 与机体脂肪分布的研究大多数集中于 TSH 与肥胖相关参数的研究,直接进行机体脂肪面积测量的研究较少。Alevizaki 等^[26]应用超声测定了 303 名研究对象的腹部皮下脂肪面积及内脏脂肪面积,分析其与甲状腺功能的相关性,结果显示血清 TSH 水平与皮下脂肪面积存在正相关,但排除混杂因素后这种相关不复存在,该研究未发现血清 TSH 水平与内脏脂肪存在相关性。Westerink 等^[27]同样采用超声测定了 2 419 例心血管疾病患者的内脏脂肪面积,分析其与血清 TSH 水平的相关性,结果显示血清 TSH 水平

与内脏脂肪面积的正相关性仅存在于 66 岁以上的人群中,而在其他年龄段并未发现血清 TSH 水平与内脏脂肪面积存在正相关。

综上所述,TSH 与肥胖密切相关。随着肥胖在全球的蔓延以及 SCH 发病率的上升,进一步研究 TSH 与肥胖之间的关系,有助于今后及时治疗和预防 SCH、肥胖及其所引起的并发症,并最终降低心血管疾病等终点事件的发生率。

参 考 文 献

- [1] Zhang W, Tian L M, Han Y, et al. Presence of thyrotropin receptor in hepatocytes: not a case of illegitimate transcription[J]. J Cell Mol Med, 2010, 13(11-12): 4636-4642.
- [2] Williams GR. Extrathyroidal expression of TSH receptor[J]. Ann Endocrinol (Paris), 2011, 72(2): 68-73.
- [3] Lu S, Guan Q, Liu Y, et al. Role of extrathyroidal TSHR expression in adipocyte differentiation and its association with obesity[J]. Lipids Health Dis, 2012, 11: 17.
- [4] Lu M, Lin RY. TSH stimulates adipogenesis in mouse embryonic stem cells[J]. J Endocrinol, 2008, 196(1): 159-169.
- [5] Elgadi A, Zemack H, Marcus C, et al. Tissue-specific knockout of TSHr in white adipose tissue increases adipocyte size and decreases TSH-induced lipolysis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(3): 526-530.
- [6] Teixeira PS, Cabral MD, Silva NA, et al. Serum leptin in overt and subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine treatment and relationship to menopausal status and body composition[J]. Thyroid, 2009, 19(5): 443-450.
- [7] Santini F, Galli G, Maffei M, et al. Acute exogenous TSH administration stimulates leptin secretion *in vivo*[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 163(1): 63-67.
- [8] Cecoli F, Andraghetti G, Ghiara C, et al. Absence of thyrotropin-induced increase in leptin levels in patients with history of differentiated thyroid carcinoma undergoing recombinant human thyrotropin testing[J]. J Endocrinol Invest, 2008, 31(10): 888-892.
- [9] Bossowski A, Sawicka B, Szalecki M, et al. Analysis of serum adiponectin, resistin and leptin levels in children and adolescents with autoimmune thyroid disorders[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2010, 23(4): 369-377.
- [10] Kaplan O, Uzum AK, Aral H, et al. Unchanged serum adipokine concentrations in the setting of short-term thyroidectomy-induced hypothyroidism[J]. Endocr Pract, 2012, 18(6): 887-893.
- [11] Hedayati M, Shabani S, Zarif-Yeganeh M, et al. Serum level of resistin in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism[J]. Zahedan J Res Med Sci, 2014, [Epub ahead of print].
- [12] Aksoy DY, Cinar N, Harmanci A, et al. Serum resistin and high sensitive CRP levels in patients with subclinical hypothyroidism before and after L-thyroxine therapy[J]. Med Sci Monit, 2013, 19: 210-215.
- [13] Guzel S, Seven A, Guzel EC, et al. Visfatin, leptin, and TNF- α : interrelated adipokines in Insulin-Resistant clinical and subclinical hypothyroidism[J]. Endocr Res, 2013, [Epub ahead of print].
- [14] Zhang YJ, Zhao W, Zhu MY, et al. Thyroid-stimulating hormone induces the secretion of tumor necrosis factor- α from 3T3-L1 adipocytes via a protein kinase A-dependent pathway[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2013, 121(8): 488-493.
- [15] Antunes TT, Gagnon AM, Langille ML, et al. Thyroid-stimulating

- reduces chronic inflammation induced by irradiation in the mouse brain[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 700(1-3):42-50.
- [11] Daousi C, Pinkney JH, Cleator J, et al. Acute peripheral administration of synthetic human GLP-1(7-36 amide) decreases circulating IL-6 in obese patients with type 2 diabetes mellitus: A potential role for GLP-1 in modulation of the diabetic pro-inflammatory state[J]. *Regul Pept*, 2013, 183c:54-61.
- [12] Kim Chung LT, Hosaka T, Yoshida M, et al. Exendin-4, a GLP-1 receptor agonist, directly induces adiponectin expression through protein kinase A pathway and prevents inflammatory adipokine expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2009, 390(3):613-618.
- [13] Chen H, Simar D, Pegg K, et al. Exendin-4 is effective against metabolic disorders induced by intrauterine and postnatal over-nutrition in rodents[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(3):614-622.
- [14] Ojima A, Ishibashi Y, Matsui T, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist inhibits asymmetric dimethylarginine Generation in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats by blocking advanced glycation end product-induced protein arginine methyltransferase-1 expression[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(1):132-141.
- [15] Hattori Y, Jojima T, Tomizawa A, et al. A glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, liraglutide, upregulates nitric oxide production and exerts anti-inflammatory action in endothelial cells[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(10):2256-2263.
- [16] Pugazhenth U, Velmurugan K, Tran A, et al. Anti-inflammatory action of exendin-4 in human islets is enhanced by phosphodiesterase inhibitors: potential therapeutic benefits in diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(11):2357-2368.
- [17] Dalmas E, Clément K, Guerre-Millo M. Defining macrophage phenotype and function in adipose tissue[J]. *Trends Immunol*, 2011, 32(7):307-314.
- [18] Wang Y, Parlevliet ET, Geerling JJ, et al. Exendin-4 decreases liver inflammation and atherosclerosis development simultaneously by reducing macrophage infiltration[J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(3):723-734.
- [19] Burgmaier M, Liberman A, Möllmann J, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and its split products GLP-1(9-37) and GLP-1(28-37) stabilize atherosclerotic lesions in apoe^{-/-} mice[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 231(2):427-435.
- [20] Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4):781-784.
- [21] Ishibashi Y, Matsui T, Takeuchi M, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor(RAGE) expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 391(3):1405-1408.
- [22] 高慧亭, 徐丽妹, 李东风, 等. GLP-1 对非酒精性脂肪肝大鼠肝氧化应激及 TNF- α , TGF- β 1 的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2013, 33(11):1661-1664.
- [23] Shiraki A, Oyama JI, Komoda H, et al. The glucagon-like peptide 1 analog liraglutide reduces TNF- α -induced oxidative stress and inflammation in endothelial cells[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2):375-382.
- [24] Dai Y, Mehta JL, Chen M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide inhibits endothelin-1 in endothelial cell by repressing nuclear factor-kappa B activation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2013, 27(5):371-380.
- [25] Herrero L, Shapiro H, Nayer A, et al. Inflammation and adipose tissue macrophages in lipodystrophic mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(1):240-245.
- [26] Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-kappa B, Inflammation, and Metabolic Disease[J]. *Cell Metab*, 2011, 13(1):11-22.
- [27] Zhang L, Yang M, Ren H, et al. GLP-1 analogue prevents NAFLD in ApoE KO mice with diet and Acp30 knockdown by inhibiting c-JNK[J]. *Liver Int*, 2013, 33(5):794-804.

(收稿日期:2014-01-20)

(上接第 262 页)

- hormone induces interleukin-6 release from human adipocytes through activation of the nuclear factor- κ B pathway[J]. *Endocrinology*, 2008, 149(6):3062-3066.
- [16] Mikos H, Mikos M, Rabska-Pietrzak B, et al. The clinical role of serum concentrations of selected cytokines: IL-1 β , TNF- α and IL-6 in diagnosis of autoimmune thyroid disease(AITD) in children[J]. *Autoimmunity*, 2014, [Epub ahead of print].
- [17] 张皎月, 陈璐璐, 孙晖, 等. 正常人群甲状腺功能与脂肪代谢的相关性分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(3):214-216.
- [18] Rotondi M, Leporati P, La Manna A, et al. Raised serum TSH levels in patients with morbid obesity: is it enough to diagnose subclinical hypothyroidism?[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 160(3):403-408.
- [19] Pacifico L, Bonci E, Ferraro F, et al. Hepatic steatosis and thyroid function tests in overweight and obese children[J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013:381014.
- [20] Dall'asta C, Paganelli M, Morabito A, et al. Weight loss through gastric banding: effects on TSH and thyroid hormones in obese subjects with normal thyroid function[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2010, 18(4):854-857.
- [21] Grandone A, Santoro N, Coppola F, et al. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience[J]. *BMC Endocr Disord*, 2010, 10:8.
- [22] Reinehr T, Isa A, de Sousa G, et al. Thyroid hormones and their relation to weight status[J]. *Horm Res*, 2008, 70(1):51-57.
- [23] de Moura Souza A, Sichieri R. Association between serum TSH concentration within the normal range and adiposity[J]. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(1):11-15.
- [24] Chen H, Zhang H, Tang W, et al. Thyroid function and morphology in overweight and obese children and adolescents in a Chinese population[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2013, 26(5-6):489-496.
- [25] Shon HS, Jung ED, Kim SH, et al. Free T₄ is negatively correlated with body mass index in euthyroid women[J]. *Korean J Intern Med*, 2008, 23(2):53-57.
- [26] Alevizaki M, Saltiki K, Voidonikola P, et al. Free thyroxine is an Independent predictor of subcutaneous fat in euthyroid individuals[J]. *Eur J Endocrinol*, 2009, 161(3):459-465.
- [27] Westerink J, van der Graaf Y, Faber DR, et al. The relation between thyroid-stimulating hormone and measures of adiposity in patients with manifest vascular disease[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(2):159-166.

(收稿日期:2014-03-05)