

## · 综述 ·

## 多囊卵巢综合征与肠道菌群

叶凌霞 洪洁

上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌代谢病科,上海市内分泌代谢病临床医学中心,上海市内分泌代谢病研究所 200025

通信作者:洪洁,Email:hongjie@medmail.com.cn

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性最常见的内分泌疾病,其病因复杂,发病机制尚未完全明确。肠道菌群作为与人体共生的巨大微生物群落,已证实与多种代谢性疾病密切相关。目前研究发现,肠道菌群可能通过损伤肠道黏膜屏障、改变菌群组成、影响肠-脑轴等机制,与PCOS的高雄激素血症、胰岛素抵抗、肥胖、慢性炎症反应等临床表现紧密联系,对其深入研究可能为PCOS患者的临床治疗提供新思路。

【关键词】 多囊卵巢综合征;肠道菌群

基金项目:国家重点研发计划“重大慢性非传染性疾病防控研究”重点专项(2018YFC1313800);国家自然科学基金面上项目(81870582);上海市优秀学术带头人计划(19XD1403200)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.014

**Polycystic ovary syndrome and gut microbiota** Ye Lingxia, Hong Jie. Department of Endocrine and Metabolic Diseases, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai Clinical Medical Center for Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai Institute of Endocrine and Metabolic Diseases, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Hong Jie, Email:hongjie@medmail.com.cn

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disease in women of childbearing age, but its etiology is complex and the pathogenesis is not completely clear. The gut microbiota, as a large symbiotic microbial community in human body, has been shown to be closely related to a variety of metabolic diseases. At present, many studies found that the gut microbiota may be closely related to the clinical manifestations of patients with PCOS, such as hyperandrogenism, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation, by injuring the intestinal mucosal barrier, changing the microbial composition and the gut-brain axis. It is believed that further study may provide new ideas for clinical treatment of patients with PCOS.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Gut microbiota

Fund program: National Key R&D Program of China(2018YFC1313800); National Natural Science Foundation of China(81870582); Program of Shanghai Academic Research Leader(19XD1403200)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.05.014

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄女性最常见的内分泌疾病,其临床特征主要表现为高雄激素血症、排卵功能障碍及卵巢多囊表现。作为一种复杂的异质性疾病,PCOS的具体发病机制目前尚未完全明确。同时PCOS患者更易合并胰岛素抵抗、肥胖、慢性炎症反应等代谢异常。而肠道菌群可通过与宿主细胞的相互作用以及对营养物质的摄取、转化作用等,参与上述代谢异常的发生、发展。本文通过概述PCOS与肠道菌群关系的研究进展,为后续PCOS发

病机制研究与临床治疗提供可能方向。

### 1 PCOS患者和动物模型肠道菌群的总体改变

Lindheim等<sup>[1]</sup>发现,与健康对照女性相比,正常体重的PCOS患者肠道菌群 $\alpha$ 多样性显著下降,同时伴有柔膜菌门及拟杆菌门相对丰度的下降。Torres等<sup>[2]</sup>还发现,PCOS患者肠道中布劳特氏菌属、罗氏菌属、瘤胃球菌属等丰度下降,卟啉单胞菌属、嗜粪拟杆菌等丰度升高。Insenser等<sup>[3]</sup>则发现,肥胖和非肥胖的PCOS患者肠道中的链型杆菌属、坎氏菌

属相对丰度均显著升高。

采用来曲唑诱导产生 PCOS 动物模型, Kelley 等<sup>[4]</sup>发现, PCOS 小鼠肠道菌群  $\alpha$  多样性显著下降, 同时还伴有拟杆菌门丰度下降及部分厚壁菌门丰度升高。而 Guo 等<sup>[5]</sup>则发现, PCOS 大鼠肠道菌群中乳杆菌属、瘤胃球菌属、梭菌属丰度下降, 普氏菌属丰度升高。

## 2 肠道菌群与 PCOS 临床表现的相关性

**2.1 肠道菌群与高雄激素血症的相关性** 高雄激素血症是 PCOS 核心特征之一。过高的雄激素会刺激卵巢基质增生, 导致卵泡闭锁及成熟障碍, 进而出现排卵障碍, 即表现为月经周期紊乱及卵巢多囊表现。Torres 等<sup>[2]</sup>发现, PCOS 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样性与宿主雄激素水平呈现明显负相关。除外生物多样性, Insenser 等<sup>[3]</sup>还发现, 部分菌群, 主要是拉乌尔菌属和坎氏菌属丰度与宿主雄激素水平呈正相关。说明肠道菌群和宿主雄激素水平确实存在某种联系。

而在动物实验中, Guo 等<sup>[5]</sup>将健康对照大鼠的粪便及乳杆菌分别移植至两组 PCOS 大鼠体内, 发现移植后雄激素水平较前下降均超过 20%, 大鼠的发情周期及卵巢多囊表现也得到显著改善, 进一步证实了肠道菌群对宿主雄激素水平的影响。

**2.2 肠道菌群与胰岛素抵抗的相关性** 50% ~ 70% 的 PCOS 患者存在胰岛素抵抗, 且其发生并不完全依赖于肥胖。胰岛素抵抗是 PCOS 主要发病机制之一, 可增强上游黄体生成素对卵巢的调控作用; 加强肾上腺合成雄激素的功能; 还可通过对肝脏的影响, 抑制肝脏合成性激素结合球蛋白 (SHBG), 减少血清中雄激素与 SHBG 的结合, 引起游离睾酮水平的升高。

目前, 越来越多研究证明肠道菌群和胰岛素抵抗密切相关。Le Chatelier 等<sup>[6]</sup>发现, 与肠道菌群基因计数高的人群相比, 基因计数低的人群具有更高的胰岛素抵抗水平。Karlsson 等<sup>[7]</sup>则通过检测包括正常糖耐量、糖耐量异常、2 型糖尿病在内的 145 位欧洲女性的肠道菌群, 发现 3 组人群的肠道菌群存在显著差异, 且肠拟杆菌等部分菌群丰度与血清胰岛素水平明显相关。此外, Vrieze 等<sup>[8]</sup>将来自瘦供体的肠道菌群移植到合并有代谢综合征的受试者肠道, 发现后者的胰岛素敏感性显著改善, 进一步验证了肠道菌群对胰岛素敏感性的影响。

而在 PCOS 中, Insenser 等<sup>[3]</sup>对比健康女性, 发现 PCOS 患者的胰岛素抵抗水平更高, 且其胰岛素敏感性、与肠道奇异菌属和斯氏菌属的丰度呈负相关, 提示 PCOS 患者胰岛素抵抗程度与肠道菌群存在一

定联系。

**2.3 肠道菌群与肥胖的相关性** PCOS 患者中肥胖的合并率超过 50%。肥胖不仅影响代谢健康, 而且是心血管事件、某些肿瘤等的独立危险因素。

研究证实, 肠道菌群可通过影响宿主能量获取与储存, 从而影响肥胖发生。总体而言, 肥胖患者的肠道菌群生物多样性下降, 并伴有拟杆菌门/厚壁菌门比值的下降<sup>[3,6]</sup>。而在饮食干预或代谢性手术后, 伴随体重的显著下降, 该比值亦显著升高<sup>[9-10]</sup>。此外, 动物实验中, Bäckhed 等<sup>[11]</sup>证实, 将肥胖小鼠的粪便移植给无菌小鼠可以促使其肥胖发生。而 Ridaura 等<sup>[12]</sup>则证实, 移植来源于瘦者的肠道菌群可以显著改善小鼠的肥胖表型。

在 PCOS 中, Insenser 等<sup>[3]</sup>对比肥胖和非肥胖患者, 发现合并肥胖的 PCOS 患者肠道菌群  $\beta$  多样性明显下降, 但在非 PCOS 人群中并未发现上述差异。这或许也提示 PCOS 患者的肠道菌群与肥胖间存在独特的联系。

**2.4 肠道菌群与慢性炎症反应的相关性** 慢性炎症反应也是 PCOS 的重要特征之一, 参与肥胖、胰岛素抵抗等代谢异常的发生。

肠道菌群与宿主慢性炎症反应存在密切联系。Le Chatelier 等<sup>[6]</sup>发现, 肠道菌群基因计数低的人群具有更高的白细胞计数和超敏 C 反应蛋白水平。Martínez 等<sup>[13]</sup>发现, 肠道粪杆菌属和瘤胃球菌属丰度与宿主超敏 C 反应蛋白水平呈负相关, 而 Schirmer 等<sup>[14]</sup>则发现, 肠道罗氏菌属、瘤胃球菌属丰度均与白细胞介素-6 水平呈负相关; 嗜胆菌属等丰度与肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平呈负相关。

与体重指数匹配的非 PCOS 人群相比, PCOS 患者的超敏 C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞计数等慢性炎症反应指标均显著升高<sup>[15]</sup>。且其淋巴细胞计数与肠道柔膜菌门丰度呈显著负相关, 提示 PCOS 患者的慢性炎症反应可能与其肠道菌群存在某些联系<sup>[1]</sup>。

## 3 肠道菌群在 PCOS 发生中的可能机制

**3.1 肠道黏膜屏障损伤在 PCOS 发生中的可能作用** 肠道黏膜屏障是阻止肠内有害物质及生物进入人体的天然屏障, 由黏膜上皮、黏液、分泌性免疫球蛋白、肠道相关淋巴组织、胆盐及肠道菌群等组成。黏膜屏障损伤可引起“漏肠”, 使肠道革兰阴性菌来源的脂多糖入血形成内毒素血症, 激活免疫反应, 引起全身性慢性炎症反应, 进一步引起胰岛素受体功能异常, 介导胰岛素抵抗的发生。

Lindheim 等<sup>[1]</sup>发现, PCOS 患者黏膜屏障通透性指标 (血清连蛋白、二胺氧化酶), 以及内毒素血症

相关指标(脂多糖结合球蛋白)等均显著升高。Zhang等<sup>[16]</sup>还发现,PCOS患者的血清连蛋白水平升高不仅与胰岛素抵抗程度相关,而且与月经规律程度呈负相关。PCOS患者更为显著的肠道黏膜屏障受损及其与卵巢功能的相关性,均提示肠道菌群可能通过这种方式影响PCOS发病。

### 3.2 肠道菌群组成改变在PCOS发生中的可能作用

既往研究发现,长期高糖、高脂饮食会引起肠道菌群失调,而PCOS患者中该饮食习惯更为常见<sup>[17]</sup>。换言之,PCOS患者更易出现肠道菌群失调。而肠道菌群失调对于肠道黏膜屏障、宿主代谢和免疫等的影响,大多通过其代谢产物发挥作用。

**3.2.1 短链脂肪酸(SCFA)** 肠道中的许多微生物具有酵解产生乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐等SCFA的能力。SCFA不仅具有增强结肠黏膜细胞合成黏蛋白,为黏膜上皮提供必需能量,帮助维持屏障功能的作用;也能调节免疫细胞生长、抑制免疫反应;还能作为肠道神经内分泌调节的信号分子<sup>[18]</sup>。

PCOS中丰度下降的罗氏菌属、瘤胃球菌属、布劳氏菌属、梭菌属均具有上述能力<sup>[18]</sup>。这些菌属丰度下降,使肠道内SCFA合成减少,进一步导致肠道黏膜通透性增加和宿主代谢恶化。

**3.2.2 氨基酸** 氨基酸不仅是蛋白质和多肽的结构基础,也作为生物活性分子在各种信号通路及代谢途径中发挥作用。许多肠道微生物均具有合成包括支链氨基酸(BCAA)在内的多种氨基酸的能力。BCAA主要指亮氨酸、异亮氨酸和缬氨酸,其升高已证实与胰岛素抵抗、糖尿病等多种代谢异常密切相关<sup>[19]</sup>。

Chang等<sup>[20]</sup>发现,PCOS患者BCAA水平升高,且与胰岛素抵抗程度、游离睾酮水平均呈正相关。PCOS大鼠肠道中丰度升高的普氏菌属<sup>[5]</sup>,也已被证实具有增加循环BCAA水平、加重胰岛素抵抗、恶化糖代谢的作用<sup>[21]</sup>。肠道菌群对宿主氨基酸代谢的影响可能是其影响PCOS发生的机制之一。

**3.2.3 胆汁酸** 初级胆汁酸在肝脏合成,而后在肠道微生物的作用下脱羧转化为次级胆汁酸。胆汁酸不仅可以通过磷脂酰肌醇3激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶通路直接改善胰岛素信号,也可与受体结合发挥作用<sup>[22]</sup>。胆汁酸与受体结合后,可促进肠道内皮细胞合成、分泌成纤维细胞生长因子-19,从而激活线粒体功能,增强胰岛素敏感性<sup>[23]</sup>。

此前研究发现,PCOS患者血清胆汁酸水平下降<sup>[24]</sup>。而在妊娠糖尿病人群中,具有PCOS病史的患者成纤维细胞生长因子-19水平亦更低<sup>[25]</sup>。这或许也是肠道菌群影响PCOS发病的机制之一,但其背

后肠道菌群的具体贡献仍需更多研究证实。

**3.3 肠-脑轴在PCOS发生中的可能作用** 肠-脑轴是机体调节能量平衡的重要结构,主要由中枢神经系统及调节激素构成,后者包括胃肠道激素、神经肽Y等。生理状态下,中枢神经系统接收胃肠道在机械、营养素等刺激下产生并通过迷走神经传导的饥饿/饱腹信号,同时也接收胃肠道激素的信号,综合调节食欲。胃肠道激素由肠道内分泌细胞分泌,从功能上包括两大类:一类是促进食欲的激素,即饥饿激素(ghrelin);另一类是抑制食欲的激素,包括胆囊收缩素、胰高血糖素样肽、多肽YY激素等。既往的许多研究均已证实,肠道菌群可以通过对胃肠激素的影响调节食欲,进而调控机体能量平衡。

目前关于PCOS食欲情况的研究结果并不完全一致。部分研究并未发现PCOS患者和对照组的食欲差异<sup>[26]</sup>。但Moran等<sup>[27]</sup>则认为PCOS患者更易出现饥饿感。而在肠道激素水平上,与正常人相比,PCOS患者空腹ghrelin水平在不同研究中具有较大异质性,但餐后ghrelin抑制程度明显受限<sup>[26-28]</sup>。而空腹胆囊收缩素、胰高血糖素样肽、多肽YY激素水平在PCOS患者中暂未发现显著差异<sup>[26-27]</sup>。但也有研究发现其餐后刺激性升高程度受到一定抑制<sup>[28]</sup>。这都提示PCOS患者中胃肠激素相关食欲调节的改变,也提示肠道菌群可能通过影响肠道激素对食欲的调控,参与PCOS的发生。

## 4 肠道微生物制剂对PCOS患者的干预进展

正因为肠道菌群对人体健康的显著影响,近年来越来越多的肠道微生物制剂开始走入临床。很多研究已证实,这些制剂不仅可以减轻胰岛素抵抗,改善脂代谢,还能调节免疫,减轻炎症反应。

一些研究已开始尝试在PCOS患者中应用这些微生物制剂,但目前得到的结果并不完全一致。在代谢转归上,一项最近的荟萃分析共列入7项研究,合计471位受试者,研究持续8~12周。结果发现,干预后PCOS患者的空腹胰岛素、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇水平均得到显著改善,但体重、体重指数、空腹血糖、炎症指标、胰岛素抵抗程度等并无显著改变<sup>[29]</sup>。此外,还有研究观察到干预后患者血清睾酮水平的下降<sup>[30]</sup>。这些研究均提示肠道微生物制剂对PCOS临床转归具有一定作用,但其具体机制与疗效仍需更多研究支持。

## 5 展望

以上种种证据显示,PCOS与肠道菌群存在密切联系,肠道菌群可能通过多种机制、途径影响PCOS的发生进展。目前相关研究并不完善,仍值得进一

步探索。深入研究或许可以为未来PCOS患者的临床治疗提供新的方向。

### 参 考 文 献

- [1] Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1): e0168390. DOI:10.1371/journal.pone.0168390.
- [2] Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4): 1502-1511. DOI:10.1210/je.2017-02153.
- [3] Insenser M, Murri M, Del Campo R, et al. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (7): 2552-2562. DOI:10.1210/je.2017-02799.
- [4] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1): e0146509. DOI:10.1371/journal.pone.0146509.
- [5] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153196. DOI:10.1371/journal.pone.0153196.
- [6] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500 (7464): 541-546. DOI:10.1038/nature12506.
- [7] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498 (7452): 99-103. DOI:10.1038/nature12198.
- [8] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143 (4): 913-916. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [9] Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness [J]. *Nature*, 2013, 500 (7464): 585-588. DOI:10.1038/nature12480.
- [10] Furet JP, Kong LC, Tap J, et al. Differential adaptation of human gut microbiota to bariatric surgery-induced weight loss: links with metabolic and low-grade inflammation markers [J]. *Diabetes*, 2010, 59 (12): 3049-3057. DOI:10.2337/db10-0253.
- [11] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104 (3): 979-984. DOI:10.1073/pnas.0605374104.
- [12] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice [J]. *Science*, 2013, 341 (6150): 1241214. DOI:10.1126/science.1241214.
- [13] Martínez I, Lattimer JM, Hubach KL, et al. Gut microbiome composition is linked to whole grain-induced immunological improvements [J]. *ISME J*, 2013, 7 (2): 269-280. DOI:10.1038/ismej.2012.104.
- [14] Schirmer M, Smeekens SP, Vlamakis H, et al. Linking the human gut microbiome to inflammatory cytokine production capacity [J]. *Cell*, 2016, 167 (4): 1125-1136. DOI:10.1016/j.cell.2016.10.020.
- [15] Shorakae S, Teede H, de Courten B, et al. The emerging role of chronic low-grade inflammation in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome [J]. *Semin Reprod Med*, 2015, 33 (4): 257-269. DOI:10.1055/s-0035-1556568.
- [16] Zhang D, Zhang L, Yue F, et al. Serum zonulin is elevated in women with polycystic ovary syndrome and correlates with insulin resistance and severity of anovulation [J]. *Eur J Endocrinol*, 2015, 172 (1): 29-36. DOI:10.1530/EJE-14-0589.
- [17] Barr S, Hart K, Reeves S, et al. Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2011, 65 (10): 1126-1132. DOI:10.1038/ejcn.2011.81.
- [18] Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota [J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19 (1): 29-41. DOI:10.1111/1462-2920.13589.
- [19] Davila AM, Blachier F, Gotteland M, et al. Re-print of "Intestinal luminal nitrogen metabolism: role of the gut microbiota and consequences for the host" [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 69 (1): 114-126. DOI:10.1016/j.phrs.2013.01.003.
- [20] Chang AY, Lalia AZ, Jenkins GD, et al. Combining a nontargeted and targeted metabolomics approach to identify metabolic pathways significantly altered in polycystic ovary syndrome [J]. *Metabolism*, 2017, 71: 52-63. DOI:10.1016/j.metabol.2017.03.002.
- [21] Pedersen HK, Gudmundsdottir V, Nielsen HB, et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity [J]. *Nature*, 2016, 535 (7612): 376-381.
- [22] Han SI, Studer E, Gupta S, et al. Bile acids enhance the activity of the insulin receptor and glycogen synthase in primary rodent hepatocytes [J]. *Hepatology*, 2004, 39 (2): 456-463. DOI:10.1002/hep.20043.
- [23] Tomlinson E, Fu L, John L, et al. Transgenic mice expressing human fibroblast growth factor-19 display increased metabolic rate and decreased adiposity [J]. *Endocrinology*, 2002, 143 (5): 1741-1747. DOI:10.1210/endo.143.5.8850.
- [24] Jia C, Xu H, Xu Y, et al. Serum metabolomics analysis of patients with polycystic ovary syndrome by mass spectrometry [J]. *Mol Reprod Dev*, 2019, 86 (3): 292-297. DOI:10.1002/mrd.23104.
- [25] Wang D, Zhu W, Li J, et al. Serum concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in women with gestational diabetes mellitus: association with insulin resistance, adiponectin, and polycystic ovary syndrome history [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (11): e81190. DOI:10.1371/journal.pone.0081190.
- [26] Arusoglu G, Koksak G, Cinar N, et al. Basal and meal-stimulated ghrelin, PYY, CCK levels and satiety in lean women with polycystic ovary syndrome: effect of low-dose oral contraceptive [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98 (11): 4475-4482. DOI:10.1210/je.2013-1526.
- [27] Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89 (7): 3337-3344. DOI:10.1210/je.2003-031583.
- [28] Zwirski-Korczala K, Sadowski K, Konturek SJ, et al. Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2008, 59 (Suppl 2): 161-178.
- [29] Heshmati J, Farsi F, Yosae S, et al. The effects of probiotics or synbiotics supplementation in women with polycystic ovarian syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2018, [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s12602-018-9493-9.
- [30] Esmaeilinezhad Z, Babajafari S, Sohrabi Z, et al. Effect of synbiotic pomegranate juice on glycemic, sex hormone profile and anthropometric indices in PCOS: a randomized, triple blind, controlled trial [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29 (2): 201-208. DOI:10.1016/j.numecd.2018.07.002.

(收稿日期:2019-02-17)

(本文编辑:饶颖)