

男性生殖遗传学检查专家共识

《男性生殖遗传学检查专家共识》编写组

中华医学会男科学分会

【关键词】生殖遗传学检查; 男性; 专家共识

中图分类号: R697+.2 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2015.12.017

遗传学异常是临床上导致男性不育的重要因素。随着生殖医学及男科学专业的发展,很多既往认为只能供精辅助生育的患者,如 Klinefelter 综合征等,有可能通过睾丸显微取精术行辅助生殖技术(ART)助孕,这对临床传统治疗思路提出了挑战;另外,新的检测技术发展迅速,为临床疾病病因诊断提供了强有力的手段,但目前临床上存在着男性生殖遗传学检查适应证不明确、方法良莠不齐、结果解读及处理不规范等问题,为规范男性生殖遗传学检查在临床中的应用,中华医学会男科学分会组织专家共同研究并制定本共识,旨在为临床医师提供指导和参考。

1 概述

遗传学检查在男性生殖疾病诊治中的应用非常重要,开展男性生殖遗传学检查,对于指导临床治疗、提高辅助生殖技术的疗效和安全性、开展胚胎植入前遗传学诊断(PGD)等具有重要意义,可选择染色体核型分析、Y染色体微缺失等常规检查以及基因突变检测等特殊检查。

遗传学检查技术发展突飞猛进,许多新技术逐渐用于临床,如多重连接探针扩增(MLPA)技术可检测染色体数目异常、基因缺失和重复等;基因多态性分析可预测男性不育患病风险并指导个体化用药;精子发生过程中涉及许多表观遗传学调控,检测DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA(ncRNA)等^[1];近年来,具有高灵敏度、高通量、高分辨率等特点的基因测序技术开始应用于临床,可检测一些基因组疾病,包括拷贝数变异(CNV)等。比较基因组杂交(CGH)技术可用于检测某些不平衡的染色体畸变^[2]。这些新技术的应用将进一步丰富男性

生殖遗传学检查内容,为临床诊断和治疗提供参考。

1.1 染色体核型分析 染色体核型分析是最常用的男性生殖遗传学检查技术。不育男性染色体异常发生率显著高于正常生育力男性。男方染色体核型异常,如染色体平衡易位,与不育和配偶反复自然流产有关^[3]。20世纪70年代,高分辨G显带技术开始在临床应用,目前已成为染色体核型分析的常规检查方法^[4]。荧光原位杂交(FISH)技术可用于对一些异常核型的明确诊断。

1.2 Y染色体微缺失检测 Y染色体长臂上存在控制精子发生的基因,称为无精子因子(azoospermia factor, AZF);1996年 Vogot 等将 AZF 分为 AZFa、AZFb、AZFc 3个区域,1999年 Kent 等认为在 AZFb 区与 c 区之间还存在 AZFd 区。AZF 的缺失或突变可能导致精子发生障碍,引起少精子症或无精子症^[5]。Y染色体微缺失目前主要是指 AZF 缺失,研究认为,在无精子症和少精子症的患者中, AZF 缺失者约占 3%~29%,发生率仅次于 Klinefelter 综合征,是居于第2位的遗传因素^[6]。目前, Y染色体微缺失的常用检测方法包括实时荧光定量 PCR 法、多重 PCR-电泳法等^[7]。

1.3 基因突变检测 目前已知 CFTR(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator factor)基因突变可引起囊性纤维化(cystic fibrosis, CF; OMIM 219700)^[8]和先天性双侧输精管缺如(Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens, CBAVD; OMIM 277180)^[9]。此外研究还发现它与慢性胰腺炎^[8-10]、睾丸生精功能障碍^[11]、精子受精功能障碍^[12]、女性生殖能力^[13]等多种疾病相关,甚至与肿瘤的发生、发展相关^[14]。已有研究发现存在 CFTR 基因突变的 CBAVD 患者 ART 时有更高的流产、死胎风

险^[13]。AURKC 基因突变会导致大头多鞭毛精子症^[14], DPY19L2 基因异常会导致圆头精子症^[17], 雄激素受体(AR) 基因突变会引起雄激素不敏感综合征(AIS)^[18], 5 α 还原酶(SRD5A) 基因突变可能会导致 46,XY 男性性发育异常^[19]等。地中海贫血是由于人类珠蛋白基因的突变引起,包括 α 和 β 两种类型, α 地中海贫血的胎儿,在孕中晚期易出现宫内死亡或早产后死亡等不良妊娠结局; β 地中海贫血可导致胎儿死亡或残疾^[20-21]。针对广西、广东和海南等地中海贫血高发地区全体人群及曾生育过地中海贫血患儿的育龄夫妇,进行地中海贫血基因突变检测,同时配合 PGD 或其他产前诊断可预防地中海贫血患儿出生。因此,有必要针对上述患者进行特定基因突变筛查和遗传咨询,指导临床治疗。

2 染色体异常

2.1 检查指征及检测方法 当精子发生异常、性发育异常、配偶反复不良妊娠、体外受精-胚胎移植(IVF-ET) 前准备以及一些特殊情形时,通常应进行染色体核型分析,必要时行其他遗传学检查。染色体分析通常使用染色体显带技术来进行核型分析。

2.2 染色体异常类型、临床表型及处理策略 染色体异常通常分为数目异常和结构异常。染色体数目异常包括染色体整倍体异常、性染色体数目异常和常染色体数目异常。男科临床染色体数目异常以性染色体数目异常为多见,常染色体数目异常较为少见,而染色体整倍体异常者大都出生后死亡。本共识着重介绍性染色体异常的临床特征及处理策略。

2.2.1 Klinefelter 综合征(Klinefelter syndrome) 的临床特征及处理策略 Klinefelter 综合征也称克氏综合征或 XXY 综合征,是男性患者细胞中多出 1 条 X 染色体所致。多出的 X 染色体导致生精细胞发育障碍。位于 X 染色体上逃避 X 染色体的基因剂量效应可能是遗传病理之一。Klinefelter 综合征的常见核型为 47,XXY,占 80% ~ 85%,嵌合体(47,XXY/46,XY) 约占 15%,其余为 48,XXXY、49,XXXXY 等。患者通常身材高大(与父母相比),第二性征发育异常,体征女性化,男性乳房发育,胡须及阴毛稀少,阴茎小,睾丸体积小,睾酮低下和不育。可伴有多种出生缺陷,如隐睾、尿道下裂、腹股沟疝、腭裂等。成年后易发生多种合并症,如糖尿病、代谢综合征、肥胖和骨质疏松等。Klinefelter 综合征的表型随着 X 染色体数目的增加而加重,主要表现在机体发育严重畸形和智力低下。

Klinefelter 综合征涉及多学科综合治疗,主要涉

及生长发育及生育治疗。随着辅助生殖技术的发展,许多 Klinefelter 综合征患者可通过辅助生殖技术获得子代。大多数 Klinefelter 综合征患者临床表现为无精子症,少数患者可表现为隐匿精子症或重度少精子症,有些嵌合比例低的个体甚至可以有几乎正常的精子发生,并有自然生育子代的报道。大约 40% ~ 70% 临床表现为无精子症的非嵌合型 Klinefelter 综合征患者通过睾丸显微取精术能获得精子,通过体外受精-胚胎移植生育子代^[22-24]。

已有的研究表明,Klinefelter 综合征患者精子的异常核型从 0% ~ 21.7% 不等,个体之间存在差异。因此,大多数的精子核型是正常的,多数患者性染色体异常的精子比例低于 5%,低于理论上的 50%。但考虑到 Klinefelter 综合征患者精子性染色体和常染色体异常的比例仍较正常生育人群高,其正常胚胎的比例也较正常生育组低(54.0% vs 77.2%)^[25],必要时建议考虑行 PGD 或产前诊断^[25-27]。

2.2.2 47,YYY 综合征的临床特征及处理策略

47,YYY 综合征患者通常身材高大,智力正常或轻度低下,性格孤僻,易发生攻击行为,生育力正常至无精子症均可发生。

47,YYY 理论上可形成 4 种类型的精子(X、Y、YY、XY),但实际上异常核型精子比例很低,通常不超过 1%,因此临床上通常按常规程序处理。

2.2.3 染色体结构异常的分类及处理策略 常见的染色体结构异常有易位、倒位、缺失、重复、插入、环状染色体、双着丝粒染色体和微结构异常等。导致染色体结构异常的遗传学基础是染色体的断裂和断裂后染色体断端的异常重接。随着分子细胞遗传学技术的发展,用常规的染色方法不能或难以被发现的染色体结构异常,也能得以发现并诊断。

当染色体结构异常患者产生不平衡精子时,多数胚胎通常很难存活,将导致流产或死胎。此类患者通常要借助辅助生殖技术,进行 PGD 生育子代。某些染色体结构变异患者产生精子的情况与理论值有差异,如临床多见的 9 号染色体臂间倒位,其产生的正常核型精子比例通常较高,但也不能完全忽视产生异常胚胎的风险。

3 Y 染色体微缺失

3.1 Y 染色体微缺失筛查指征、检测位点及方法

Y 染色体微缺失目前主要是指 AZF 微缺失。Y 染色体上影响精子发生的 AZF 区域,可分为 AZFa, AZFb, AZFc 等区域。非梗阻性无精子症、严重少精子症患者,建议进行 Y 染色体微缺失检测。原因不

明的男性不育患者可选择性行 Y 染色体微缺失检测。AZF 微缺失能垂直遗传,有相关家族史者,建议进行筛查^[4-5]。

目前,检测 AZF 微缺失推荐以下 8 个位点为包含位点。sY84 及 sY86、sY127 及 sY134、sY254 及 sY255、sY145 及 sY152^[4-5,28-30]。

以前 Y 染色体 AZF 微缺失的临床实验室诊断方法是利用外周血标本行多重 PCR-电泳法,该技术耗时长,结果判定的主观性大,还存在交叉污染的风险。随着技术的进展,建议应用实时荧光定量 PCR 技术,灵敏度高、特异性好、检测速度快,同时,必须加强临床检验过程中的质量控制^[6]。

3.2 Y 染色体微缺失的临床处理策略

3.2.1 AZFa 区域缺失 通常导致唯支持细胞综合征(SCOS),临床表现为睾丸体积的缩小、无精子症等。AZFa 区域完全缺失合并无精子症者,建议供精人工授精(artificial insemination by donor, AID)。

3.2.2 AZFb 区域缺失 患者睾丸组织病理学表现为精子发生阻滞,主要停留在精母细胞阶段, AZFb + c 缺失会导致 SCOS 或精子发生阻滞,患者多为无精子症,故 AZFb 完全缺失(含 AZFb + c 缺失)的无精子症者,建议供精 AID。

3.2.3 AZFc 区域缺失 单独 AZFc 缺失患者可以表现为正常精子数目、少精子症及无精子症, AZFc 微缺失可以遗传给其男性后代。对于 AZFc 区缺失的无精子症患者,可以行睾丸手术取精获得精子行 ICSI。对于 AZFc 区缺失合并严重少精子症患者,可以直接 ICSI,助孕时建议行 PGD 生育女孩,以避免遗传缺陷的垂直传播。另外,有研究发现 AZFc 区域缺失的少精子症患者,其精子数目有进行性下降的趋势,最后发展为无精子症。因此,对此类患者建议及早生育或冷冻保存精子。

3.2.4 sY145 及 sY152 有研究报道 sY145 及 sY152 可能与精子形态异常相关,缺失可能导致少精子症或者精子形态异常^[28-29]。但目前尚缺乏国人大样本(包括正常生育人群及无精子症患者)的研究数据,故 sY145 及 sY152 的临床意义尚需进一步研究,建议参考已发表的相关文献,对该位点与临床表型之间的关系及相应的睾丸组织病理学特征进行深入研究,为男性不育患者提供更加全面的遗传学诊断。

4 CFTR 基因检测

4.1 CFTR 基因突变检测指征 CBAVD 是男性不育和梗阻性无精子症的重要原因,患者除自觉精液量少之外多无其他症状,精液化验精液量少, pH 值

低(<6.4),精浆果糖阴性,彩超多提示附睾网格状回声、附睾发育不良、双侧精囊腺发育不良等,少数病例合并肾脏发育畸形或缺如^[14]。对于存在以上情况疑诊 CBAVD 的患者建议进行 CFTR 基因检测。

4.2 CFTR 基因检测方法 目前已知的 CFTR 基因突变有 2 000 多种,并且还在不断增加^[31]。理想的突变检测方式是采集外周血对整个 CFTR 基因(包括启动子区)进行测序。但限于目前还缺乏中国人群大样本的研究数据^[32-33],建议可以先从已知突变位点着手开展,未来再借助高通量测序的方法更为全面、有效地检测出基因突变和多态性位点。

4.3 CFTR 基因突变处理策略 如果男方存在 CFTR 基因突变,建议进行遗传咨询,避免子代的遗传学风险。

5 精子 DNA 完整性检测

精子 DNA 完整性是亲代将遗传物质正确传递给子代的前提,在受精和胚胎发育过程中发挥重要作用。精子 DNA 完整性检测反应了精子 DNA 的损伤程度,研究表明精子 DNA 的损伤与男性不育、自然妊娠率的降低和反复流产可能有关^[37-38]。临床上引起精子 DNA 损伤的主要病因包括①精索静脉曲张、睾丸炎、附睾炎和生殖器肿瘤等疾病;②激素、放、化疗药物及免疫抑制剂等药物的使用;③抽烟、酗酒等不良生活习惯及农药、重金属等环境污染物;④年龄或心理因素等^[39]。

5.1 精子 DNA 完整性检测的适应证 ①女方反复自然流产、胚胎停育等的男性不育患者;②采用 ART 多次未成功的男性不育患者;③排除女方因素的特发性男性不育患者(无精子症除外)推荐进行;④大龄、拟行 ART 助孕者及育前优生体检者可选择性检查。

5.2 精子 DNA 完整性检测方法 由于目前检测方法较多,且各有优劣。常见技术包括精子染色质结构分析试验(SCSA)、彗星试验/单细胞凝胶电泳(SCGE)和精子染色质扩散试验(SCD)、荧光原位杂交技术(FISH)等^[40]。SCSA 法成本相对较高,且需要使用流式细胞仪检测,对实验室条件要求较高,但检测中分析 5 000 条精子,能更加稳定准确地反映精子 DNA 损伤的真实状态;SCD 法只需使用光学显微镜,检测快速且成本相对较低,但检测结果易受主观分析影响,检测人员的经验和熟练程度尤为重要。目前使用流式细胞仪进行 SCSA 法使用相对较多。

5.3 精子 DNA 完整性检测的结果解读 目前 SCSA、FISH 及 SCD 等方法使用相对较多。对于精

子 DNA 完整性检测的结果上,使用精子 DNA 碎片指数(sperm DNA fragmentation index, DFI) 高低来表示,目前一般认为: $DFI \leq 15\%$ 为正常, $15\% < DFI < 30\%$ 为一般,若 $DFI \geq 30\%$ 认为完整性较差,可能会影响妊娠结局^[41-42]。

5.4 精子 DNA 完整性检测结果的临床处理策略

针对高 DFI 患者,建议其改善不良生活习惯,避免接触吸烟、酗酒、药物等生殖毒性物质和桑拿等过高热环境;服用抗氧化剂,如维生素的补充;如有感染进行抗感染治疗;针对病因的手术治疗,如精索静脉曲张结扎术等。

总之,男性生殖遗传学检查对于指导临床诊疗有重要意义,生殖遗传学检查的指征及处理策略需要在临床中进一步规范及完善,尽管还存在不同学术观点,但随着检测技术飞速发展及更多临床研究的开展,生殖遗传学检查在男科领域内的应用将更为规范。

编写组成员名单

顾问: 姜 辉 邓春华

组长: 商学军

成员: (排名不分先后)

谷翊群 黄 锦 刘德风 陈 亮

史轶超 夏欣一 杜 强 唐文豪

高 勇 崔英霞 洪 锴 孙 斐

执 笔: 陈 亮 夏欣一 刘德风

参考文献

- [1] Hotaling J, Carrell DT. Clinical genetic testing for male factor infertility: current applications and future directions. *Andrology*, 2014, 2(3): 339-350.
- [2] Foresta C, Ferlin A, Gianaroli L, et al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *Eur J Hum Genet*, 2002, 10(5): 303-312.
- [3] Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 32-39.
- [4] Skaletsky H, Kuroda-Kawaguchi T, Minx PJ, et al. The male-specific region of the human Y chromosome is a mosaic of discrete sequence classes. *Nature*, 2003, 423(6942): 825-837.
- [5] Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State-of-the-art 2013. *Andrology*, 2014, 2(1): 5-19.
- [6] <http://www.omim.org/entry/219700>
- [7] <http://www.omim.org/entry/277180>
- [8] Kirmura S, Okabayashi Y, Inushima K, et al. Polymorphism of cystic fibrosis gene in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2000, 45(10): 2007-2012.
- [9] Nakano E, Masamune A, Niihori T, et al. Targeted next-generation sequencing effectively analyzed the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in pancreatitis. *Dig Dis Sci*, 2015, 60(5): 1297-1307.
- [10] Cohn JA, Neoptolemos JP, Feng J, et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers. *Hum Mutat*, 2005, 26(4): 303-307.
- [11] 曾国华, 梅 骅, 吴开俊, 等. 先天性双侧输精管缺如患者睾丸超微结构的改变. *中华泌尿外科杂志*, 2001, 22(12): 757-759.
- [12] Li CY, Jiang LY, Chen WY, et al. CFTR is essential for sperm fertilizing capacity and correlated with sperm quality in human. *Hum Reprod*, 2010, 25(2): 317-327.
- [13] 关 菁, 沈 浣, 韩红敬, 等. CFTR 在人类生殖与不孕中的作用. *生殖与避孕*, 2010, 30(6): 423-428.
- [14] Qiao D, Yi L, Hua L, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene 5T allele may protect against prostate cancer: A case-control study in Chinese Han population. *J Cyst Fibros*, 2008, 7(3): 210-214.
- [15] Lu S, Cui Y, Li X, et al. Association of cystic fibrosis transmembrane-conductance regulator gene mutation with negative outcome of intracytoplasmic sperm injection pregnancy in cases of congenital bilateral absence of vas deferens. *Fertil Steril*, 2014, 101(5): 1255-1260.
- [16] Ben Khelifa M, Zouari R, Harbuz R, et al. A new AURKC mutation causing macrozoospermia: implications for human spermatogenesis and clinical diagnosis. *Mol Hum Reprod*, 2011, 17(12): 762-768.
- [17] Elinati E, Kuentz P, Redin C, et al. Globozoospermia is mainly due to DPY19L2 deletion via non-allelic homologous recombination involving two recombination hotspots. *Hum Mol Gene*, 2012, 21(16): 3695-3702.
- [18] Yamaguchi M, Sameshima H, Ikenoue T. Genetic diagnosis and genetic counseling for androgen-insensitivity syndrome: A report of three cases. *J Obstet Gynaecol Res*, 2014, 40(3): 723-727.
- [19] Aquila S, Montanaro D, Guido C, et al. Human sperm molecular anatomy: The enzyme 5 α -reductase (SRD5A) is present in the sperm and may be involved in the varicocele-related infertility. *Histochem Cell Biol*, 2015, 144(1): 67-76.
- [20] Gulino FA, Vitale SG, Fauzia M, et al. Beta-Thalassemia major and pregnancy. *Bratisl Lek Listy*, 2013, 114(9): 523-525.
- [21] Thompson AA, Kim HY, Singer ST, et al. Pregnancy outcomes in women with thalassemia in North America and the United Kingdom. *Am J Hematol*, 2013, 88(9): 771-773.
- [22] Ploton I, Giscard dS, Cuzin B, et al. Preliminary results of a prospective study of testicular sperm extraction in young versus adult patients with nonmosaic 47, XXY Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(3): 961-967.
- [23] 赵连明, 姜 辉, 洪 锴, 等. 非嵌合型克氏综合征患者显微取精成功 3 例报告. *北京大学学报: 医学版*, 2012, 44(4): 547-550.
- [24] Schiff JD, Palermo GD, Veeck LL, et al. Success of testicular sperm extraction [corrected] and intracytoplasmic sperm injection in men with Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*,

2005. 90(11): 6263-6267.
- [25] Staessen C, Tournaye H, Van Assche E, *et al.* PGD in 47, XXY Klinefelter's syndrome patients. *Hum Reprod Update*, 2003, 9(4): 319-30.
- [26] 黄锦, 廉颖, 刘平. Klinefelter 综合征患者胚胎着床前遗传学诊断的临床应用. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(3): 52, 85.
- [27] Blanco J, Egozcue J, Vidal F. Meiotic behaviour of the sex chromosomes in three patients with sex chromosome anomalies (47, XXY, mosaic 46, XY/47, XXY and 47, XYY) assessed by fluorescence in-situ hybridization. *Hum Reprod*, 2001, 16(5): 887-892.
- [28] Müslümanoğlu MH, Turgut M, Cilingir O, *et al.* Role of the AZF_d locus in spermatogenesis. *Fertil Steril*, 2005, 84(2): 519-522.
- [29] 肖晓素, 刘晓翌, 王勇强, 等. Y 染色体 AZF 区域微缺失的细胞遗传学和分子遗传学研究. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21(3): 267-268.
- [30] 谢婷婷, 丁显平. Y 染色体微缺失检测及进展. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2005, 26(2): 111-113.
- [31] <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
- [32] Li H, Wen Q, Li H, *et al.* Mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) in Chinese patients with congenital bilateral absence of vas deferens. *J Cyst Fibros*, 2012, 11(4): 316-323.
- [33] 杜强, 方媛媛, 潘永峰, 等. 中国先天性双侧输精管缺如患者 CFTR 基因全部外显子突变检测. *中华男科学杂志*, 2012; 18(11): 999-1003.
- [34] Ni WH, Jiang L, Fei QJ, *et al.* The CFTR polymorphisms poly-T, TG-repeats and M470V in Chinese males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl*, 2012, 14(5): 687-690.
- [35] Du Q, Li Z, Pan Y, *et al.* The CFTR M470V, Intron 8 Poly-T, and 8 TG-Repeats Detection in Chinese Males with Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens. *Bio Med Res Inte*, 2014, 689185.
- [36] Field PD, Martin NJ. CFTR mutation screening in an assisted reproductive clinic. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2011, 51(6): 536-539.
- [37] Niederberger C. Diagnostic evaluation of the infertile male: A committee opinion. *Fertil Steril*, 2015, 103(3): e18-25.
- [38] Coughlan C, Clarke H, Cutting R, *et al.* Sperm DNA fragmentation, recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Asian J Androl*, 2015, 17(4): 681-685.
- [39] Muratori M, Tamburrino L, Marchiani S, *et al.* Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation: Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress. *Mol Med*, 2015, 21: 109-122.
- [40] Bungum M1, Bungum L, Giwercman A. Sperm chromatin structure assay (SCSA): A tool in diagnosis and treatment of infertility. *Asian J Androl*, 2011, 13(1): 69-75.
- [41] Zhao J, Zhang Q, Wang Y, *et al.* Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2014, 102(4): 998-1005. e8.
- [42] Palermo GD, Neri QV, Cozzubbo T, *et al.* Perspectives on the assessment of human sperm chromatin integrity. *Fertil Steril*, 2014, 102(6): 1508-1517.

(收稿日期: 2015-11-25; 接受日期: 2015-11-27)

(本文编辑: 夏欣一)