NJA 中华男科学杂志
National Journal of Andrology
Zhonghua Nan Ke Xue Za Zhi
2017, 23(3): 262 – 266
http: //www. androl. cn

Mini Review
· 综 述 ·

男性青少年肿瘤患者的生育力保护

傅龙龙[1,2]，张开舒[1,2] 综述；谷翊群[2] 审校
(1. 北京协和医学院研究生院，北京 100730；2. 国家卫生和计划生育委员会男性生殖健康重点实验室，国家卫生和计划生育委员会科学技术研究所/世界卫生组织人类生殖合作研究中心，北京 100081)

【摘要】生育力保护是目前生殖医学领域的研究热点。男性青少年肿瘤患者的生育力保护问题更应该引起肿瘤科及生殖科医师的高度关注。肿瘤及其治疗过程都会降低精液质量，甚至引起生育力不可逆的损伤。目前自体精液保存仍是生育力保护最为成熟的方式。睾丸组织和精原干细胞冻存、移植及体外培养近年来虽取得了很大发展，这种保护方式为睾丸内无成熟精子的人群提供了选择可能，但其进入临床应用阶段尚需更多的研究证据。目前，国内外对生育力保护的研究现状表现为知情人少、参与人数少、冻存精子最终使用率低等现象，该现状的改善就需要加强男性青少年肿瘤患者生育力保护的全面而有效的探索。

【关键词】生育力保护；男性青少年；肿瘤
中图分类号：R73 文献标志码：A doi：10.13263/j.cnki.nja.2017.03.013 *

Fertility preservation for male adolescent cancer patients

FU Long-long[1,2], ZHANG Kai-shu[1,2], GU Yi-qun[2]
1. *Graduate School, Peking Union Medical College, Beijing* 100730, *China*; 2. *Key Laboratory for Male Reproductive Health, Science and Technology Research Institute of the National Health and Family Planning Commission / WHO Collaborating Center for Research in Human Reproduction, Beijing* 100081, *China*

【Abstract】 Fertility preservation is a hotspot of research in reproductive medicine, and that of male adolescent cancer patients is drawing even more attention from reproductive and oncologic clinicians. Both cancer and its treatment can decrease semen quality and even induce irreversible damage to fertility. Sperm cryopreservation is an effective method for fertility preservation. In the past few years, marked advances have been made in the cryopreservation, transplantation, and *in vitro* culture of testis tissue and stem spermatogonial cells. Although still experimental, these approaches may offer some options to those with no mature sperm in the testis. Unfortunately, very few people know and participate in the studies of fertility preservation and the utilization rate of cryopreserved sperm remains low. Therefor reproductive physicians and oncologists are required to make more efforts to search for effective fertility preservation methods for male adolescent cancer patients. ***Natl J Androl*, *2017*, *23* (*3*): *262 – 266***

【Key words】 fertility preservation; male adolescent; malignant tumor

Supported by a grant from Key Project of Science and Technology Innovation for Youth 2015 (2015GJZ08).
Correspondence to: GU Yi-qun, email: yqgu90@126.com
Received: October 20, 2016; accepted: January 5, 2017

* 基金项目：中央级公益性科研院所基本科研业务费专项(2015GJZ08)
作者简介：傅龙龙(1986-)，男，安徽宣城市人，医师，博士，从事泌尿外科和男性生殖相关研究。
通讯作者：谷翊群，Email：yqgu90@126.com

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2014 年 10 月《Lancet》以“生育力保护”(Fertility preservtion)为主题,邀请数位国际知名专家,就“生育力保护”的现状和发展等问题,给予分析和展望[1,2]。“生育力保护”如今已是世界范围内生殖医学专家的研究热点。

人类生育力随着年龄增长而衰退是自然规律,但在现代社会,部分疾病的快速发展,特别是恶性肿瘤日益年轻化的趋势,已给人类生育力带来巨大威胁。但是,与女性生育力保护相比,男性生育保护是更鲜为人知的领域。

研究数据显示,随着肿瘤发病率逐年升高,青少年肿瘤患者人数也呈上升趋势。美国 2002 年青少年肿瘤发病率为 14.6/10 万;英国 1962 年至 1998 年间青少年恶性肿瘤发病率上升了 35%[3]。国内一项相关调查也显示类似结果。在 1991 ~ 2010 年期间,大连市区 5 ~ 19 岁男性青少年恶性肿瘤发病率为 11.79/10 万[4]。虽然发病患者数增多,但由于肿瘤治疗技术的提升,青少年肿瘤患者的生存率日益提高,近 80% 可以获得长期生存[5]。随着肿瘤患者病死率降低,生存期延长,患者治疗后生活质量的提升及生命繁衍的需求正成为关注的热点。男性青少年肿瘤患者的"生育力保护"问题,也成为肿瘤科及生殖科医师共同关注的热点。

1 肿瘤及其治疗对男性生育力的损害

部分肿瘤患者在治疗前已出现无精子症,这充分说明肿瘤自身就是无精子症的致病因素之一。睾丸肿瘤可能通过直接损害生殖细胞,降低患者精液质量[6]。白血病、淋巴瘤、胃肠道等恶性肿瘤会增加男性患无精子症的风险[7]。肿瘤导致精液质量下降的明确机制尚不明确,但原因可能包括:下丘脑-垂体-性腺轴(HPG 轴)功能的损伤;细胞毒素引起的自发免疫反应从而干扰精子发生;睾丸周围的淋巴渗透产生细胞毒素和氧化自由基,以及其他可能的改变破坏血睾屏障,使得免疫系统直接损伤精原干细胞等[8]。

放化疗对生育力的损伤已广为人知。虽然近年来,放疗的有效性、安全性和耐受性都有了很大的提升,但放疗仍是青少年生育力损伤的危险因素[9]。睾丸组织对于放疗极为敏感,且有明确的剂量相关性[10]:0.1 戈瑞(Gray,Gy)的局部照射即会引起精原细胞损伤,2Gy 即会造成无精子症的发生。成年患者放疗后间质细胞的内分泌功能尚能保存。但是青少年的睾丸间质细胞与生殖细胞一样,放疗后其内分泌功能更容易受到不可逆的损伤[11]。

除放射损伤外,化疗药物对生殖细胞损伤也极为明显。目前明确与睾丸组织损伤密切相关的化疗药物包括:烷化剂、铂类、抗代谢药、长春花碱类及拓扑异构酶抑制剂类等[12]。

另外,肿瘤手术治疗、睾丸手术、盆腔手术及其并发症,也在一定程度上损害生育力。

2 保护男性生育力的方法

尽量选择对精子发生影响较低的治疗方法,从而避免生殖细胞的损伤,这是对生育力最直接的保护方式。但就目前情况而言,可供肿瘤医师选择的治疗手段并不多。通过其他方式给予生育力保护,则更为有效和安全。

肿瘤治疗过程中,研究人员曾探索通过“睾丸休眠”疗法实现生育力保护,即在放疗和化疗前,预先给予患者睾酮或促性腺激素释放激素激动剂治疗,使睾丸精子发生停滞,从而保护男性生育力,以减少生殖细胞的损伤和丢失的风险[13]。但实际上,其对生育力的保护效果微弱[14],目前已不采用此种疗法。

2.1 自体精液保存 自体精液保存(自精保存)指以生殖保险为目的,预先将精液保存于人类精子库,待需要时再进行解冻使用。其已成为目前男性生育力保护的主要方法。已有研究结果显示,通过对冻存 14 年的精液分析参数进行统计,冻存并未降低精子活力和潜在的生育力,精液长期冻存具有较好的安全性、有效性及复苏率[15]。并且,随着辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology,ART)的发展,尤其是卵细胞胞质内单精子显微注射(Intracytoplasmic sperm injection,ICSI)技术的出现,使得仅需要少量成活的精子即可完成受孕。这样,降低了精液保存量与质的要求,使更多的患者可以从自体精液保存中获得生育机会。Van Steirteghem 等[16] 1991 年首次使用 ICSI 技术治疗因男性因素引起的不孕不育。现在,ICSI 已成为成熟的 ART,全世界范围内有超过 250 万 ICSI 婴儿出生。

原则上通过手淫方式取得完整的精液是最佳的取精方式。对于青春发育期后部分未尝试过性刺激或手淫的患儿,可由父母、兄弟或其他合适的人群以其接受的方式,给予适当的交流和指导帮助取精。取精后精液保存尤为重要[17]:收集完整精液,尤其是初始部分精液。尽快送至实验室,运输过程中需注意将温度保持在 20-37℃,必要时可贴身保存。随着技术进步,目前部分国外实验室可通过特殊保存设备使精液在家庭中保存过夜,次日再送至实验室

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

给予精液冻存[18]。部分患儿由于过度虚弱或阴茎局部水肿等器质性改变，不能勃起而无法通过手淫排精，可采用阴茎震动取精(penile vibratory stimulation，PVS)、直肠电刺激取精(rectal electroejaculation，EEJ)[19]。

大多数男孩在首次勃起前，睾丸内已经能产生成熟精子。对于暂无勃起功能的患者，有报道显示从尿液中可收集到精子用于 ART。但取精成功率并不高(4/33)，且最终仅有 1 例患者接受精液冻存[20]。对于部分患儿或因肿瘤导致梗阻性无精子症的患者，目前可采用开放性手术、睾丸或附睾穿刺精子抽吸术或显微取精术，这些操作不会引起精液质量的下降或延误肿瘤治疗。但这些方式取得精子数量较少，常规精子冻融技术不能满足技术需求，目前多采用玻璃化冷冻技术[21]。但还需要更多的实验研究来探寻合适的冷冻方法、载体及是否使用冷冻保护剂等，从而提高微量精子冻融技术，改善冻融精子复苏率。

2.2　睾丸组织和精原干细胞冻存和移植　自精冻存用于生育力保护的一个前提是，必须取得患者成熟的精子。对部分青春期或青春期前无成熟精子的患者，可取含有精原干细胞的睾丸组织冷冻保存，后期再进行睾丸组织或精原干细胞复苏、移植或通过体外培养方式获得成熟精子。Brinster 等[22]将小鼠的睾丸干细胞移植至缺乏干细胞精曲小管中，重启精子发生的过程，并且该结果在灵长类动物实验中得到证实[23]。但是精原干细胞的体外培养，一直是科学家们关注的重点和难点。近年来，该项技术取得跨时代的进展：Yokonishi 等[24]成功报道了一套完整的精原干细胞体外培养方法，使不成熟的幼鼠睾丸组织完成了从精原干细胞到精子形成这一完整的精子发生过程。国内，Zhou 等[25]建立了一个全新的生殖细胞体外分化系统，首次实现干细胞体外减数分裂并获得具有功能的精细胞。

需要指出的是，肿瘤患者，尤其是睾丸肿瘤患者的自身睾丸组织冻存和移植在理论上有恶性肿瘤复发风险[26]。虽然细胞分选可以为其提供一个解决方案，但也不能完全排除癌细胞存在的可能性[27]。另一方面，获取睾丸组织在一定程度上对睾丸本身存在创伤，也会影响患者生育力的恢复。虽然睾丸组织和干细胞冻存及移植尚处于动物实验阶段，应用于人类生育力保护中的可行性和安全性有待进一步深入研究，但是这项技术的出现毕竟为部分患者获得其遗传学子代提供了一项选择方案[28]。

3　生育力保护现状

男性不育是肿瘤及其治疗后的常见问题，但大多数患者并未接受生育力保护的征询和建议。国外早期曾做过一项男性肿瘤患者的生育力保护状况调查，其结果显示[29]：51% 的患者有生育愿望，但他们当中仅有 50% 听过生育力保护，且其中最终仅有 25% 的患者接受了自精冻存。近年 Stein 等[30]对儿科肿瘤生存患者的生育需求做了相关调查：约 1/4 的患者表示“诊断肿瘤”在某种程度上增加了他们的生育愿望，但大多数患儿或其父母对此事多为后知后觉，都是在肿瘤治疗后才意识到需要生育力保护。1995 年到 2009 年 Bizet 等[31]为 1 080 例癌症患者进行了 2 516 次精液冻存，最终有 6.3% 患者接受了 ART。Amnon 等[32]研究显示：共 682 例肿瘤患者接受了精液冻存，最终 70% 在冷冻后 20 年期间放弃了冻存的精液，其中以冻存后 4 年内放弃人数最多。针对这一情况，2006 年美国临床肿瘤学会(ASCO)即提出了生育力保护的建议，而在 2013 年 ASCO 进一步修订此建议并加入到临床指南中：肿瘤科医师应与患儿(或家属或监护人)讨论治疗过程中不育的风险，并给予生育力保护的方法和(或)将有生育可能的患者介绍给合适的生殖医学专家[33]。随后美国国立综合癌症网络(NCCN)和欧洲肿瘤学会也均提出了生育力保护的指南[34-35]。

国内生育力保护技术的开展远远晚于国外，知情人少、参与人数少、冻存精液使用率低等情况更为明显。目前国内缺乏肿瘤科医生提供生育力保护相关建议的研究报道，但国内各精子库肿瘤患者的自精保存情况，从一定程度上反应了国内生育力保护的现状：香港一生殖中心于 1995 ~ 2012 年期间向 130 例癌症患者提供生育咨询，最后共有 110 例冷冻保存精子，但最终冷冻精液使用率仅有 4%[36]；截止至 2015 年 12 月，本中心(北京人类精子库)共有 137 例肿瘤患者接受了自精保存，其中仅有 12 例患者最终接受 ART；湖南人类精子库，2004 ~ 2015 年有 97 例肿瘤患者进行了精液冻存，最终 2 例使用自身精液进行了 ART[37]；上海人类精子库 2003 ~ 2009 年间共为 12 例肿瘤患者冷冻了精液，最终 2 例患者接受 ART[38]；浙江省人类精子库 2005 ~ 2013 年仅有 52 例肿瘤患者来行自精保存，其中有 9 例患者已无精子或无活动精子[39]；江苏省人类精子库 2007 年至 2014 年间，仅有 17 例肿瘤患者进行了自精保存[40]。这一数量与我国庞大的人口基数、大量的年轻肿瘤患者需要进行生育力保存的需求相差

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

甚远。

4 男性生育力保护的障碍及对策

信息不对称、感觉花费高、科学的未知性及接受治疗的急迫性等等都是阻碍男性青少年肿瘤患者接受生育力保护的主要原因。

已有调查数据显示，大多数患儿及父母对于生育力保护的知晓率很低[28]。因此，首先需要生殖专家及精子库人员对肿瘤科医生给予相关知识有效的宣传和倡导。肿瘤科医师应成为生育力保护知识普及和宣传的重要环节。当他们对患儿进行肿瘤诊断及治疗时，应结合患儿情况及时提出生育力保护的建议和方案。但一些缺乏生育力保护相关知识的人员常常会担心，告知患儿肿瘤及治疗诱发生育力损伤，会增加患儿治疗的心理负担或延误治疗时间。但实际上，生育力保护的讨论，在某种程度上可以增加患儿及父母长期生存的希望，也可以增加其对治疗的信心。并且生育力保护的相关措施也不会延误肿瘤的诊断及治疗。国外肿瘤临床治疗指南已明确规定：肿瘤科医师需要告知患儿及其父母治疗带来的性腺功能损伤，并给予生育力保存的建议[32-34]。对于来咨询的患儿或父母，生殖科医师应根据患儿情况，结合肿瘤科医师的预后判断，对患儿做出准确的生育力评价，并给予生育力保存建议和提供技术支持。

对于费用的担忧，可能是影响患者接受生育力保存的又一因素。目前自精保存大多收集 6 次精液标本，分装 20 支冻存管，从而为保存者今后采取合适治疗手段提供充足精子数量。第一年检查和保存费用约为 5 000 元左右，此后每年约花费 1 500 ~ 2 000元。该项费用对于大多数患者应该不会造成太大经济压力。

另外，生殖医学本身的未知性也使研究者和临床医生需要面对很多的难题：生殖技术本身的安全性和有效性；技术进步和伦理规范的冲突；个人生殖需求和社会认知矛盾等。这些难题在一定程度上，也阻碍了生育力保护的普及与良性发展。这需要生殖医师和肿瘤科医师进行更多地交流、探索和试验，为生育力保护提供更为适宜的方式而满足社会需求。

5 总结

对于所有的男性青少年肿瘤患者，在其诊断时，肿瘤医师都应明确告知肿瘤及其治疗可能造成生殖功能损伤，需给予生育能力保存的建议，或向其推荐能给予专业生育力保护咨询的生殖科医师或由精子库工作人员。对于青春期和青春期后患者，尽量通过手淫取得完整的精液进行自精保存，必要时可采用 PVS 和 EJJ 辅助取精。特殊人群可采用睾丸或附睾穿刺或手术的方式，获取精子并采用特殊的冷冻方式。对于部分青春期无法取得成熟精子的患者，建议给予睾丸组织和精原干细胞冻存和移植的方式，但这项技术真正用于临床，尚需进一步的试验探索。

【参考文献】

[1] Qiao J, Li R. Fertility preservation: Challenges and opportunities. The Lancet, 2014, 384(9950): 1246-1247

[2] Stoop D, Cobo A, Silber S. Fertility preservation for age-related fertility decline. The Lancet, 2014, 384(9950): 1311-1319

[3] Freyer DR, Felgenhauer J, Perentesis J, *et al*. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Adolescent and young adult oncology. Pediatr Blood Cancer, 2013, 60(6): 1055-1058

[4] 张龄予，张莉梅. 大连市区 1991-2010 年学龄期青少年恶性肿瘤流行趋势分析. 中国肿瘤，2013，22(1): 22-26.

[5] Ginsberg JP, Carlson CA, Lin K, *et al*. An experimental protocol for fertility preservation in prepubertal boys recently diagnosed with cancer: A report of acceptability and safety. Hum Reprod, 2010, 25(1): 37-41.

[6] Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, *et al*. Pretreatment semen parameters in men with cancer. J Urol, 2009, 181(2): 736-740

[7] Van Casteren NJ, Boellaard WP, Romijn JC, *et al*. Gonadal dysfunction in male cancer patients before cytotoxic treatment. Int J Androl, 2010, 33(1): 73-79.

[8] Moss JL, Choi AW, Fitzgerald Keeter MK, *et al*. Male adolescent fertility preservation. Fertil Steril, 2016, 105(2): 267-273.

[9] Trost LW, Brannigan RE. Oncofertility and the male cancer patient. Curr Treat Options Oncol, 2012, 13(2): 146-160.

[10] Stahl O, Boyd HA, Giwercman A, *et al*. Risk of birth abnormalities in the off spring of men with a history of cancer: A cohort study using Danish and Swedish national registries. J Natl Cancer Inst. 2011, 103(5): 398-406.

[11] Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility preservation during cancer treatment: Clinical guidelines. Cancer Manag Res, 2014, 6: 105-117.

[12] Romerius P, Stahl O, Moell C, *et al*. High risk of azoospermia in men treated for childhood cancer. Int J Androl, 2011, 34(1): 69-76.

[13] Meistrich ML, Shetty G. Hormonal suppression for fertility preservation in males and females. Reproduction, 2008, 136(6): 691-701.

[14] Masala A, Faedda R, Alagna S, *et al*. Use of testosterone to prevent cyclophosphamide-induced azoospermia. Ann Intern Med, 1997, 126(4): 292-295.

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[15] Yogev L, Kleiman SE, Shabtai E, *et al*. Long-term cryostorage of sperm in a human sperm bank does not damage progressive motility concentration. Hum Reprod, 2010, 25(5): 1097-103.

[16] Van Steirteghem A. Celebrating ICSI's twentieth anniversary and the birth of more than 2.5 million children-the 'how, why, when and where'. Hum Reprod, 2012, 27(1): 1-2.

[17] 卢文红，谷翊群，李 鸿，等. 精液分析的培训及效果评估. 中华男科学杂志，2011，17(7): 601-605

[18] Agarwal A, Sharma R, Gupta S, *et al*. NextGen home sperm banking kit: Outcomes of offsite *vs* onsite collection-preliminary findings. Urology, 2015, 85(6): 1339-1345.

[19] Bahadur G, Ling KL, Hart R, *et al*. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. Hum Reprod, 2002, 17(12): 3157-3161.

[20] Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. Fertil Steril, 2014, 101(3): 805-811.

[21] 靳 镭，郑家凤，刘 群，等. 微滴无保护剂玻璃化法冷冻附睾微量精子的研究. 中华男科学杂志，2010，16(12): 1089-1094.

[22] Brinster RL, Zimmermann JW. Spermatogenesis following male germ-cell transplantation. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, 91(24): 11298-11302.

[23] Hermann BP, Sukhwani M, Winkler F, *et al*. Spermatogonial stem cell transplantation into rhesus testes regenerates spermatogenesis producing functional sperm. Cell Stem Cell, 2012, 11(5): 715-726.

[24] Yokonishi T, Sato T, Katagiri K, *et al*. *In vitro* spermatogenesis using an organ culture technique. Methods Mol Biol, 2013, 927: 479-488.

[25] Zhou Q, Wang M, Yuan Y, *et al*. Complete meiosis from embryonic stem cell-derived germ ccells *In Vitro*. Cell Stem cell, 2016, 18(3): 330-340.

[26] Goossens E, Van Saen D, Tournaye H. Spermatogonial stem cell preservation and transplantation: From research to clinic. Hum Reprod, 2013, 28(4): 897-907.

[27] Geens M, Goossens E, Tournaye H. Cell selection by selective matrix adhesion is not sufficiently efficient for complete malignant cell depletion from contaminated human testicular cell suspensions. Fertil Steril, 2011, 95(2): 787-791.

[28] Ruutiainen T, Miller S, Caplan A, *et al*. Expanding access to testicular tissue cryopreservation: An analysis by analogy. Am J Bioeth, 2013, 13(3): 28-35.

[29] Schover LR, Brey K, Lichtin A, *et al*. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. J Clin Oncol, 2002, 20(7): 1880-1889.

[30] Stein DM, Victorson DE, Choy JT, *et al*. Fertility preservation preferences and perspectives among adult male survivors of pediatric cancer and their parents. J Adolesc Young Adult Oncol, 2014, 3(2): 75-82.

[31] Bizet P, Saias-Magnan J, Jouve E, *et al*. Sperm cryopreservation before cancer treatment: A 15-year monocentric experience. Reprod Bio Onl, 2012, 24(3): 321-330.

[32] Botchan A, Karpol S, Lehavi O, *et al*. Preservation of sperm of cancer patients: Extent of use and pregnancy outcome in a tertiary infertility center. Asian J Androl, 2013, 15(3): 382-386.

[33] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, *et al*. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol, 2013, 31(19): 2500-2510.

[34] Coccia PF, Pappo AS, Altman J, *et al*. Adolescent and young adult oncology, version 2. 2014. J Natl Compr Canc Netw, 2014, 12(1): 21-32.

[35] Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, *et al*. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2013, 24(Suppl 6): vi 160-170.

[36] Chung JP, Haines CJ, Kong GW. Sperm cryopreservation for Chinese male cancer patients: A 17-year retrospective analysis in an assisted reproductive unit in Hong Kong. Hong Kong Med J, 2013, 19(6): 525-530.

[37] 邢 柳，朱文兵，范立青，等. 149 例男性生殖保险人群特征分析. 中华男科学杂志，2015，21(12): 1146-1147.

[38] 平 萍，朱晓斌，刘 勇，等. 上海地区男性生殖保险 6 年回顾性分析. 中国男科学杂志，2009，23(8): 41-44.

[39] 盛慧强，张欣宗，洪 艳. 男性肿瘤患者精液冷冻保存后常规参数分析. 中华男科学杂志，2015，21(1): 44-47.

[40] 孙红勇，顾美娟，孙杨杨，等. 精子库自精保存情况分析. 江苏医药，2015，41(17): 2070-2071.

(收稿日期: 2016-10-20; 接受日期: 2017-01-05)

(本文编辑: 夏欣一)

?1994-2017 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net