

## 2 865 例新生儿溶血病脐带血检测结果分析

黄津明, 周小兰<sup>△</sup>

湖北省随州市中医医院检验科, 湖北随州 441300

**摘要:**目的 分析新生儿溶血病(HDN)脐带血三项试验结果,结合母亲血型进行统计分析,了解 HDN 的检出率和血型分布。**方法** 收集该院 2 865 例脐带血标本进行血型鉴定和不规则抗体筛查,对母婴血型不合的标本进行 HDN 三项试验(分别为直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验及释放试验),对抗体筛查阳性的标本进行抗体鉴定和脐带血三项试验。**结果** 2 865 例脐带血标本中母婴 ABO 及其他血型不合 1 556 例,占 54.3%,其中确诊 HDN 987 例,占 63.4%。996 例确诊和可疑病例中,ABO 血型系统 959 例(96.3%),其中抗 A 抗体 562 例(56.4%)、抗 B 抗体 388 例(38.9%),母婴血型 O—A、O—B 分别为 552 例(55.4%)、385 例(38.6%);其他血型系统 37 例(3.7%),其中抗 D 抗体 26 例(12.0%)、抗 E 抗体 5 例(2.3%)、抗 Ec 抗体 4 例(1.8%)、抗 M 抗体 2 例(0.9%)。**结论** HDN 主要发生于 ABO 血型系统,其次为 Rh 血型系统;ABO 血型系统中,HDN 绝大多数见于母婴血型 O—A、O—B 型,且 O—A 型多于 O—B 型。

**关键词:**脐带血; 新生儿溶血病; 抗人球蛋白试验; 游离抗体试验; 释放试验; 不规则抗体; 血型  
**中图分类号:**R446.11      **文献标志码:**A      **文章编号:**1672-9455(2019)16-2316-04

### Analysis on umbilical cord blood detection results of in 2 865 newborns with hemolytic disease

HUANG Jinming, ZHOU Xiaolan<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Suizhou Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suizhou, Hubei 441300, China

**Abstract: Objective** To analyze the three experimental results of umbilical cord blood, and to conduct the statistical analysis by combining with maternal blood group for understanding the detection rate and blood group distribution of hemolytic disease in newborn (HDN). **Methods** A total of 2 865 umbilical cord blood samples conducted the blood group identification and irregular antibody screening, the samples of maternal and newborn blood group incompatibility conducted direct 3-item tests (anti-human globulin test, free antibody test and release test), the samples with antibody screening positive conducted antibody identification and umbilical blood 3-item tests. **Results** Among 2 865 umbilical cord blood samples, 1 556 cases (54.3%) were maternal and infant ABO blood group and other group incompatibility, in which 987 cases (63.4%) were diagnosed as HDN. Among 996 definitely diagnosed and suspicious cases, 959 cases (96.3%) were ABO blood group system, including 562 cases (56.4%) of anti-A antibody, 388 cases (38.9%) of anti-B antibody, the maternal and infant blood groups O—A and O—B had 552 cases (55.4%) and 385 cases (38.6%) respectively, and other blood group system had 37 cases (3.7%), including 26 cases (12.0%) of anti-D antibody, 5 cases (2.3%) of anti-E antibody and 4 cases (1.8%) of anti-Ec antibody. Two cases (0.9%) were anti-M antibody in the MNSs blood group system. **Conclusion** HDN mainly occurs in ABO blood group system, followed by Rh blood group system; in ABO blood group system, HDN mostly occurs in maternal and infant blood group O—A, O—B, moreover the O—A type is more than the O—B type.

**Key words:** umbilical cord blood; hemolytic disease of newborn; anti-human globulin test; free antibody test; release test; irregular antibody; blood group

新生儿溶血病(HDN)是母亲与胎儿血型不同,母体内的 IgG 类抗体通过胎盘进入胎儿体内,引起胎儿或新生儿溶血的一类疾病,可导致新生儿溶血、黄疸、死亡等<sup>[1]</sup>。因 IgG 类抗体为免疫刺激产生,其抗体的产生和效价与怀孕次数有着密切的关系<sup>[2]</sup>,如今随着计划生育政策的变化,育龄女性怀孕次数呈整体上升趋势,HDN 的发生率也逐渐增高<sup>[3]</sup>。近几年,本院

HDN 的标本量不断增长,检出率也不断上升,为了分析 HDN 抗体的分布和检出率,现对本院近 3 年临床可疑为 HDN 的标本进行分析,以指导临床医生对 HDN 检测项目的开具和该病的诊断、治疗。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2015 年 2 月至 2018 年 1 月于本院出生的新生儿 2 865 例,孕期临床诊断怀疑为

HDN。胎儿于产房娩出后,立即采集脐带血 $\geq 3$  mL于乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)抗凝试管,置4℃冰箱备用。

**1.2 仪器与试剂** 戴安娜 Erytra 型全自动血型配血仪、不规则抗体筛查和鉴定细胞、ABO 血型反定型细胞、瑞士达亚美 37℃ 孵育箱、卡式离心机、IgG 抗人球蛋白卡、苏州医疗器械有限公司 56℃ 水浴箱。

**1.3 方法**

**1.3.1 血型检测及不规则抗体筛查** 脐带血和母亲血型标本离心后,置于戴安娜 Erytra 型全自动血型配血仪中进行脐带血血型鉴定和不规则抗体检测,将血型不合和不规则抗体筛查结果阳性的脐带血标本保存后进行下一步检测。

**1.3.2 抗体鉴定** 不规则抗体筛查阳性的标本,用戴安娜 1~16 号抗体鉴定细胞,置 IgG 类抗人球蛋白卡中进行抗体鉴定,对照细胞谱确定抗体。

**1.3.3 HDN 三项试验** 母婴血型不合和不规则抗体筛查阳性的标本,采用国际通用的新生儿溶血三项试验方法进行检测<sup>[4]</sup>。

**1.3.3.1 直接抗人球蛋白试验** 将脐带血标本直接置于戴安娜 Erytra 型全自动血型配血仪,选取直接抗人球蛋白试验项目进行检测。

**1.3.3.2 游离抗体试验** 取患儿血清 50  $\mu$ L 加入

IgG 抗人球蛋白卡中,再分别加入 0.8% 标准红细胞悬液。ABO 母婴血型不合新生儿溶血标本加入 A、B、O 红细胞悬液,其他血型系统新生儿溶血标本加入抗体鉴定对应的阳性抗原红细胞悬液,然后 37℃ 孵育 30 min,离心,观察和记录结果。

**1.3.3.3 释放试验** 取患儿尽量可能多的压积红细胞,生理盐水洗涤 3 次,加入 300  $\mu$ L 左右生理盐水,混匀,放置于 56℃ 水浴箱放散 10 min,期间摇匀 1 次。取出后立即离心,取出上层放散液后,进行 1.3.3.2 中的操作。

**2 结果**

**2.1 2 865 例标本血型分布** 2 865 例脐带血标本与母亲血型分布情况见表 1。母婴 ABO 及 Rh 血型相合共 1 309 例,占 45.7%;母婴 ABO 及其他血型不合共 1 556 例,占 54.3%,其中 ABO 血型不合 1 339 例,占 46.7%,RhD 血型不合及不规则抗体筛查阳性(抗 D 抗体、抗 E 抗体、抗 Ec 抗体、抗 M 抗体)217 例,占 7.6%。

**2.2 三项试验结果** 1 556 例母婴血型不合及不规则抗体筛查阳性的脐带血标本三项试验结果见表 2。排除 HDN 560 例(36.0%)。

**3.3 HDN 阳性抗体分布** 996 例三项试验阳性及可疑标本抗体分布情况见表 3。

表 1 2 865 例脐带血标本与母亲血型分布情况[n(%)]

脐带血 血型	母亲血型							
	O+	A+	B+	AB+	O-	A-	B-	AB-
O+	810(28.3) <sup>△</sup>	70(2.4) <sup>△</sup>	68(2.4) <sup>△</sup>	0(0.0)	59(2.1)	16(0.6)	21(0.7)	0(0.0)
A+	642(22.4)	169(5.9) <sup>△</sup>	35(1.2)	32(1.1) <sup>△</sup>	15(0.5)	38(1.3)	4(0.1)	7(0.2)
B+	559(19.5)	33(1.2)	120(4.2) <sup>△</sup>	26(0.9) <sup>△</sup>	5(0.2)	2(0.0)	28(1.0)	1(0.0)
AB+	0(0.0)	44(1.5)	26(0.9)	14(0.5) <sup>△</sup>	0(0.0)	11(0.4)	8(0.3)	2(0.1)
合计	2 011(70.2)	316(11.0)	249(8.7)	72(2.5)	79(2.8)	67(2.3)	61(2.1)	10(0.3)

注：“+”表示 RhD 阳性；“-”表示 RhD 阴性；<sup>△</sup>为母婴 ABO 及 Rh 血型相合

表 2 1 556 例母婴血型不合脐带血三项试验结果[n(%)]

母-婴血型	三项试验							
	- - -	- - +	- + +	+ + -	+ - +	+ + +	+ - -	- + -
O-A	85(5.5)	226(14.5)	234(15.0)	5(0.3)	6(0.4)	86(5.6)	0(0.0)	0(0.0)
O-B	170(10.9)	173(11.2)	167(10.7)	0(0.0)	7(0.4)	38(2.4)	3(0.2)	1(0.1)
A-B	33(2.1)	1(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
A-AB	42(2.8)	2(0.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B-A	29(1.9)	5(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
B-AB	21(1.3)	5(0.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
D <sup>-</sup> -D <sup>+</sup>	180(11.6)	2(0.1)	8(0.5)	0(0.0)	7(0.4)	9(0.6)	0(0.0)	0(0.0)
抗筛+	0(0.0)	2(0.1) <sup>*</sup>	4(0.3) <sup>#</sup>	0(0.0)	1(0.1) <sup>®</sup>	4(0.2) <sup>®</sup>	0(0.0)	0(0.0)
合计	560(36.0)	416(26.7)	413(26.5)	5(0.3)	21(1.3)	137(8.8)	3(0.2)	1(0.1)

注：<sup>\*</sup>为抗 M 抗体；<sup>#</sup>为抗 Ec 抗体；<sup>®</sup>为抗 E 抗体；母-婴血型,前面为母亲血型,后为脐带血血型；“+”“-”分别表示各项试验结果阳性和阴性,顺序依次为直接抗人球蛋白试验、游离抗体试验、释放试验,其中“- - -”为阴性,排除 HDN；“- - +”“- + +”“- + -”“- + +”为阳性,确诊为 HDN；“+ - -”“+ + -”“- + -”分别为可疑、不可确诊,怀疑为 HDN；D<sup>-</sup>-D<sup>+</sup>为母亲 RhD 血型阴性,婴儿 RhD 血型阳性；抗筛+分别为抗 M、抗 E、抗 Ec 抗体阳性

表 3 996 例三项试验阳性及可疑标本抗体分布[n(%)]

母—婴血型	抗 A 抗体	抗 B 抗体	可疑抗体	抗 D 抗体	抗 E 抗体	抗 M 抗体	抗 Ec 抗体
O—A	552(55.4)	—	5(0.5)	—	—	—	—
B—A	5(0.5)	—	—	—	—	—	—
B—AB	5(0.5)	—	—	—	—	—	—
O—B	—	385(38.6)	4(0.4)	—	—	—	—
A—B	—	1(0.1)	—	—	—	—	—
A—AB	—	2(0.2)	—	—	—	—	—
D <sup>-</sup> —D <sup>+</sup>	1(0.1)▲	—	—	26(2.6)	—	—	—
抗筛+	—	—	—	—	5(0.5)	2(0.2)	4(0.4)
合计	562(56.4)	388(38.9)	9(0.9)	26(2.6)	5(0.5)	2(0.2)	4(0.4)

注:母—婴血型,前面为母亲血型,后为脐带血血型;▲为抗 A 抗体合并抗 D 抗体 HDN,此处统计抗 A 抗体时未计数;D<sup>-</sup>—D<sup>+</sup>为母亲 RhD 血型阴性,婴儿 RhD 血型阳性;抗筛+分别为抗 M、抗 E、抗 Ec 抗体阳性;—表示无数据

### 3 讨 论

HDN 是对胎儿和新生儿危害极为严重的一类疾病,严重者可导致胎儿或新生儿死亡<sup>[5]</sup>。因此,HDN 已经成为孕妇产前检查项目之一<sup>[6]</sup>。造成胎儿或 HDN 的疾病很多,若在产前检查过程中,存在母婴血型不合且孕妇 IgG 类抗体效价高<sup>[7]</sup>、胎动异常、流产前兆、胎儿水肿、羊水胆红素升高等情况,都需要与 HDN 进行鉴别诊断<sup>[8]</sup>。新生儿出生后,HDN 三项试验的结果可以为 HDN 的诊断、治疗提供最直接的依据。脐带血在新生儿刚出生时就可采集,能及时反映新生儿血浆游离抗体和红细胞结合抗体的状态,所以将脐带血用于 HDN 三项试验,结果非常准确、直观<sup>[9]</sup>。

HDN 的检出率,不同研究报道差别较大,但发生 HDN 的血型系统主要为 ABO 血型系统,其次为 Rh 血型系统<sup>[3,10]</sup>。本院送检的 2 865 例临床判断可疑为 HDN 的脐带血标本中,发现母婴 ABO 及其他血型不合标本共 1 556 例,占 54.3%,其余 1 309 例母婴血型相合且不规则抗体筛查阴性标本,占 45.7%。提示临床在 HDN 项目开具时,可以先检测夫妻双方血型,对新生儿血型进行预测后再送检,若血型相合,孕期单独检测不规则抗体即可。1 556 例母婴 ABO 及其他血型不合标本中,疑似 HDN 9 例(0.6%),阴性 560 例(36.0%),阳性 987 例(63.4%),不规则抗体筛查阳性的标本全部确诊为 HDN,共 37 例(2.4%)。996 例阳性和可疑 HDN 的标本中,ABO 血型系统共 959 例(96.3%),其中抗 A 抗体 562 例(56.4%)、抗 B 抗体 388 例(38.9%);其他血型系统抗体共 37 例(3.7%)。不规则抗体筛查阳性和 Rh 系统血型不合标本共 217 例,检测出引起 HDN 的抗 D 抗体 26 例、抗 E 抗体 5 例、抗 M 抗体 2 例、抗 Ec 抗体 4 例,分别占 217 例中的 12.0%、2.3%、0.9%、1.8%,与文献<sup>[11]</sup>报道相符。HDN 主要为 ABO 血型系统的抗 A 抗体和抗 B 抗体引起(96.3%),其次为 Rh 血型系统,不规则抗体筛查阳性标本均为 HDN 阳性。由表 3 可见,抗 A 抗体、抗 B 抗体引起 HDN 的病例中,主要母婴血型为 O—A、O—B 型,占有阳性标本的 94%,并且 O—A 较 O—B 多,分别为 552 例(55.4%)、385 例

(38.6%),说明 ABO 血型系统 HDN 中,血型分布主要为母亲 O 型,新生儿 A 或 B 型,且 A 型较 B 型发生概率高,与其他研究结果相同<sup>[12]</sup>。这是因为 ABO 血型系统中,A 抗原的抗原性强于 B 抗原,并且在胎儿生长过程中,A 抗原发育较 B 抗原早,因而 A 抗原更容易刺激母体产生 IgG 类抗 A 抗体,并且更容易与抗体结合<sup>[13]</sup>。

在 HDN 三项试验中,释放试验是将结合于脐带血红细胞上的 IgG 抗体采用放散的方式释放出,再利用敏感的试验方法检测放散出来的抗体,是最为敏感的 HDN 检测方法<sup>[14-15]</sup>。对确诊 HDN 的患者,三项试验的各项结果对后期治疗可起到指导作用。如果游离抗体试验阳性,说明患儿血清内存在游离的针对自身红细胞的抗体,直接抗人球蛋白试验和释放试验检测的是结合于红细胞上的抗体,结合三项试验的结果,可以指导临床对重症新生儿溶血换血时血液的选择<sup>[16]</sup>。

综上所述,送检怀疑为 HDN 的脐带血标本中,母婴 ABO 及其他血型不合的总体比例为 54.3%,在这些血型不合的标本中,63.4% 确诊为 HDN。发生 HDN 的抗体主要为抗 A 抗体、抗 B 抗体,分别占确诊和可疑病例的 56.4%、38.9%,抗 A 抗体明显多于抗 B 抗体,其他血型系统抗体占 3.7%。抗 A 抗体、抗 B 抗体所引起的 HDN,绝大多数发生于母亲血型为 O 型的新生儿。

### 参考文献

- [1] 马红丽,丁琪,林蓉,等.母婴 Rh 血型不合引起的新生儿溶血病血清学分析[J].临床血液学杂志(输血与检验),2010,23(1):69-70.
- [2] 张青梅,周金安. Rh 系统抗体检出率与妊娠次数的关系探讨[J].临床血液学杂志(输血与检验),2012,25(6):782-783.
- [3] 陈明,陈小鹤,曾珏,等.母婴 ABO 血型不合新生儿溶血病的临床与实验室研究[J].中华全科医学,2018,16(10):1680-1682.
- [4] CIANCIARULLO M, CEECON ME, VAZ F. Prevalence of immunohematologic tests at birth and the incidence of hemolytic disease in the newborn[J]. Rev Assoc Med Bras, 2003, 49(1):45-53. (下转第 2322 页)

进化变异的过程中并未影响到 Xba I 限制性内切酶位点; II 型为 KP26 (CRKP)、KP27 (CRKP), 在不同时间分离于不同科室, 提示可能存在科室间的流行传播, 由耐药基因长期在宿主体内表达造成; III 型为 KP40 (产 ESBLsKP)、KP41 (产 ESBLsKP), 在同一时间分离于同一科室 (普外科) 且耐药表型相同, 提示可能存在同一感染来源; IV 型为 KP43 (产 ESBLsKP)、KP44 (HvKP), 在相近时间分离于不同的科室, 提示可能存在科室间的流行传播。KP13 (CRKP)、KP14 (CRKP) PFGE 型别相似度为 97.0% 且耐药表型相同, 亲缘关系十分密切, 提示可能存在同一感染来源。不同时间段分离的 KP 归属同一 PFGE 图谱 (同一克隆来源), 菌株的耐药元件可以通过流行菌株的克隆传播或者通过质粒等方式进行传播, 耐药性逐渐增强, 可引起散发甚至是暴发流行。

综上所述, 肇庆市第二人民医院 KP 耐药表型以产 ESBLsKP 为主, PFGE 分型呈多样性, 发现 4 个具有分子流行病学意义的单一克隆群 (I、II、III、IV 型), 需要注意菌株型别变异趋势。

参考文献

[1] TZOUVELEKIS L, MARKOGIANNAKIS A, PSICHOGIOU M, et al. Carbapenemases in Klebsiella pneumoniae and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions[J]. Clin Microbiol Revi, 2012, 25(4): 682-688.

[2] INVERARITY D, KILGOUR E, DUNN C, et al. Screening haematology patients for carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae[J]. J Infect Prev, 2014, 15(2): 50-56.

[3] 胡付品, 郭燕, 朱德妹, 等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(3): 241-251.

[4] 魏丹丹, 李喜红, 王莲慧, 等. 血液分离高黏液表型肺炎克雷伯菌的毒力基因检测及生物膜形成测定[J]. 中国感染

与化疗杂志, 2016, 16(5): 622-626.

[5] 吴翰欣, 丁家伟, 高凌, 等. 高毒力肺炎克雷伯菌的毒力机制研究进展[J]. 生物技术通讯, 2018, 6(1): 119-122.

[6] 马玉兰, 宋文杰, 李继红, 等. mCIM 与 eCIM 筛选肠杆菌科细菌碳青霉烯酶的效果评价[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(9): 650-654.

[7] POIREL L, WALSH T R, CUVILLIER V, et al. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes [J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2011, 70(1): 119-123.

[8] KONG Q, BEANAN J M, OLSON R, et al. Biofilm formed by a hypervirulent (hypermucoviscous) variant of Klebsiella pneumoniae does not enhance serum resistance or survival in an in vivo abscess model[J]. Virulence, 2012, 3(3): 309-318.

[9] 苏珊珊, 宫雪, 张吉生, 等. 重症监护室流行耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的耐药机制及同源性分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2018, 18(5): 66-72.

[10] 张晶晶, 谢永富, 黄印启, 等. 超广谱  $\beta$ -内酰胺酶肺炎克雷伯菌底物筛选与耐药性及耐药基因分型研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2016, 12(7): 661-664.

[11] 徐安, 卓超, 苏丹虹, 等. 2005—2014 年 CHINET 克雷伯菌属细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(3): 267-274.

[12] 苏乐斌, 李柏生, 谭海芳, 等. 广东省肇庆市肺炎克雷伯菌临床分离株的耐药性与 MLST 分型研究[J]. 中国抗生素杂志, 2019, 44(2): 260-265.

[13] CHEN L, MATHEMA B, CHAVDA K D, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: molecular and genetic decoding [J]. Trends Microbiol, 2014, 22(12): 686-696.

[14] 谭海芳, 苏乐斌, 朱颖梅, 等. 肇庆市副溶血性弧菌血清型、毒力基因和脉冲场凝胶电泳分子分型研究[J]. 实用预防医学, 2018, 12(8): 929-933.

(收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-04-12)

(上接第 2318 页)

[5] 辛荣传. 新生儿溶血病三项试验在临床中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(6): 680-681.

[6] 王茂玲, 林海容, 贺国风, 等. IgG ABO 型抗体效价与 ABO 新生儿溶血病的相关性研究[J]. 贵州医药, 2015, 39(6): 552-553.

[7] 蔡忠鹤, 遇红梅, 刘铁梅. 孕妇血型 IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病率关系的分析[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(4): 629-631.

[8] 魏寿忠, 康晓珍, 林桂花, 等. 3 160 例高胆红素血症新生儿溶血病实验室检测结果分析[J]. 临床血液学杂志 (输血与检验), 2017, 30(2): 279-281.

[9] 李小红, 程磊, 黄红莉, 等. 430 例新生儿溶血病实验室检测结果分析与报告[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(5): 472-474.

[10] 刘小谷. 新生儿溶血三项检测结果 680 例分析[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(7): 1076-1077.

[11] 郭莹莹, 霍姿含, 王震, 等. 1 350 例新生儿溶血三项试验

的血清学检测分析[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(9): 1357-1359.

[12] 李军, 周勇, 胡月圆, 等. 新生儿溶血病血清学变化特征分析[J]. 中国新生儿科杂志, 2015, 30(2): 108-111.

[13] 刘达庄. 免疫血液学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 224-225.

[14] BRUMIT M C, STUBBS J R. Conventional tube agglutination with poly-ethylene glycol versus Red Cell Affinity Column Technology (RE-ACT): a comparison of antibody detection methods [J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(2): 155-158.

[15] 曾德理, 周文娟, 曾惠琼, 等. 探讨提高新生儿 ABO 溶血病抗体释放试验阳性的方法[J]. 大家健康, 2014, 8(11): 8.

[16] 徐艳, 文永, 张绍基. Rh 新生儿溶血病换血方案的选择[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(17): 2632-2633.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-10)