

# 血浆叶酸两种常用检测方法检测结果的比较

郝 玲 , 郑俊池 , 田熠华 , 范大为 , 李 竹

(北京大学生育健康研究所 , 北京 100083)

[关键词] 叶酸 ; 微生物测定法 ; 放射免疫测定

[摘 要] 目的 : 比较目前常用的两种叶酸检测方法 (微生物改良法和核素放射免疫法) 的检测结果 , 寻找两者间的相互关系或规律。方法 : 对 88 例血浆标本分别进行微生物改良法和核素放射免疫法检测 , 通过曲线拟合 , 得到回归方程 ; 利用回归方程对采自我国南北方部分地区 2 422 例成年人血浆标本的微生物改良法检测结果进行换算 , 比较两种方法得到的血浆叶酸营养状况在地区、季节和性别的分布特征 , 及其与饮酒、吸烟、体质指数以及高同型半胱氨酸血症危险性关系。结果 : 核素放射免疫法与微生物改良法的检测结果之间呈线性相关 , 相关系数  $r = 0.879$  ( $P = 0.000$ ) , 回归方程为  $Y = 0.683X + 0.308$  (其中  $X$  ,  $Y$  分别为微生物法和放射免疫法检测值的自然对数值) ; 两种方法得到的血浆叶酸营养状况在地区、季节和性别的分布特征 , 及其与饮酒、吸烟、体质指数以及高同型半胱氨酸血症危险性关系相同 ; 微生物法检测血浆叶酸水平明显高于放射免疫法。换算后的放射免疫法数据显示 , 我国 19.9% 南方人群和 67.1% 北方人群血浆叶酸低于 6.8 nmol/L。结论 : 微生物改良法与核素放射免疫法检测结果之间有较好的相关性 ; 但对评价人群叶酸营养水平而言 , 两种方法检测结果之间差异较大。建议将微生物改良法血浆叶酸缺乏判定标准定为 10.5 nmol/L , 但有待进一步研究证实。

[中图分类号] R914 [文献标识码] A [文章编号] 1671-167X(2004)02-0210-05

## Comparative study of the detection of plasma folate with microbial assay and radioimmunoassay

HAO Ling , ZHENG Jun-chi , TIAN Yi-hua , FAN Da-wei , LI Zhu  
(Peking University Institute of Reproductive & Child Health , Beijing 100083 , China)

**KEY WORDS** Folic acid ; Microbial assay ; Radioimmunoassay

**SUMMARY Objective :** To compare two methods (microbial assay and radioimmunoassay) for measuring plasma folate concentrations , and to examine the relationship between plasma folate levels , and alcohol consumption , tobacco use and body mass index , and the risk of hyperhomocysteinemia in China. **Methods :** We used a microtiter plate microbial assay and a radioimmunoassay to measure the folate concentration in 88 plasma samples. After comparing the results of these two methods and fitting a regression line , we examined the geographical , seasonal , and gender differences in folate concentration of plasma collected from 2 422 adults in south and north areas in China , and evaluated the association of plasma folate concentration , with alcohol consumption , cigarette smoking , and body mass index , and with the risk of hyperhomocysteinemia , using the data from the two assays. **Results :** The data from the two assays had a linear relationship ( $r = 0.879$  ,  $P = 0.000$ ) ; the regression was  $Y = 0.683X + 0.308$  (where  $X$  and  $Y$  were nature logarithmic transformations of plasma folate by microbial assay and radioimmunoassay , respectively) ; however , the mean plasma folate levels by microbial assay were much higher than those obtained by radioimmunoassay. Both data sets showed similar plasma folate distributions among Chinese adults , associations with other risk factors , and the risk of hyperhomocysteinemia. We estimated that 19.9% of the Southerners and 67.1% of the Northerners had plasma folate concentrations by radioimmunoassay lower than the 6.8 nmol/L used to define plasma folate deficiency. **Conclusion :** There is a linear relationship between plasma folate levels determined by microbial assay and radioimmunoassay , but because of the different levels obtained in the two assays , it is difficult to use the microbial assay results to evaluate folate status at this time. The use of 10.5 nmol/L as a cut-off for plasma folate deficiency by microbial assay needs further study.

(*J Peking Univ [Health Sci]* , 2004 , 36 : 210 - 214)

目前检测血液叶酸的方法已有多种 , 包括微生物法、核素放射免疫法、色谱分析法、气相色谱 - 质

谱检测法和离子捕获法等。由于体内叶酸有多种存在形式 , 这些方法均有一定的局限性 , 不利于正确

地、客观地评价人群叶酸营养状况,也给制定膳食叶酸参考摄入量带来困难<sup>[1]</sup>。随着对叶酸在出生缺陷、心血管疾病、肿瘤及神经精神异常性疾病的治疗和预防作用认识的不断深入,人们对准确测量机体叶酸水平的要求也日益迫切。

核素放射免疫法是 20 世纪 70 年代初提出的,该法具有快速简便的特点,同时由于叶酸放射免疫试剂盒的出现,很快得到普及。现有的关于欧美国家大规模人群叶酸营养状况的报道中绝大多数使用的都是核素放射免疫法<sup>[2,3]</sup>。20 世纪 90 年代初,在传统微生物法的基础上,O Broin<sup>[4]</sup>提出利用 96 孔酶标板检测血液叶酸的微生物改良法,该法具有灵敏度高,结果相对准确的特点,目前逐渐被认为是评价人群叶酸营养状况的标准方法,并开始在一些重要的研究中得到应用<sup>[5]</sup>。我所利用微生物改良法对我国部分地区成年人群叶酸营养状况进行了研究,证实我国人群叶酸水平存在地区、季节以及性别差异<sup>[6]</sup>。

微生物改良法与核素放射免疫法部是目前进行人群叶酸营养状况评价的常用方法。但迄今有关血液叶酸的这两种常用检测方法检测结果之间关系的报道很少。本文试图通过对这两种检测方法的检测结果进行比较,找到两者之间的相互关系或规律,为利用现有数据进行不同人群叶酸水平的比较,客观地评价我国人群叶酸营养状况提供依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

血浆标本均来源于北京大学生育健康研究所课题“我国部分地区 35~64 岁人群血液叶酸营养状况评价研究”<sup>[6]</sup>所采集的标本( $n = 2\ 422$ ),南方研究对象选自江苏省无锡市及无锡新区,共 1 202 人,其中男性 586 人,女性 616 人;北方研究对象选自山西省太原市与河北省香河县,共 1 220 人,其中男性 593 人,女性 627 人。该课题执行口头知情同意过程。

核素放射免疫法采用美国伯乐公司生产的叶酸检测试剂盒(Bio-Rad Laboratories, Inc., Quantaphase Folate Radioassay),微生物改良法<sup>[4]</sup>使用试剂购自美国 Sigma 和 Difco 公司。使用仪器包括计数仪和酶标仪。

### 1.2 检测方法

采用核素放射免疫法对从“我国部分地区 35~64 岁人群血液叶酸营养状况评价研究”所采集的血浆标本中随机抽取的 90 例血浆标本进行检测,批

内及批间差异 < 8.7%。其他数据来源于“我国部分地区 35~64 岁人群血液叶酸营养状况评价研究”结果,其中血浆叶酸采用微生物改良法,批内及批间差异 < 9%<sup>[6]</sup>;血浆同型半胱氨酸的检测方法为高效液相色谱法<sup>[7]</sup>,批内及批间差异 < 8%。

### 1.3 统计方法

血浆叶酸为正偏态分布。在对检测数据进行自然对数转换后,近似正态分布。采用曲线拟合、线性回归分析得到两种方法检测结果之间的回归方程后,对“我国部分地区 35~64 岁人群血液叶酸营养状况评价研究”中微生物改良法检测的血浆叶酸原始数据进行换算,得到放射免疫法检测结果估计值。分别采用均数  $t$  检验、多因素方差分析和多元 Logistic 回归分析方法,对两种方法的检测结果进行地区、季节和性别分布差异比较,以及两种方法叶酸检测结果与其他影响因素或高同型半胱氨酸血症患病危险性关系分析。血浆叶酸缺乏诊断采用国际通用的 < 6.8 nmol/L 标准<sup>[8]</sup>。统计软件为 SPSS 11.5。

## 2 结果

### 2.1 两种检测方法检测结果的相关性

在应用核素放射免疫法对随机抽取的 90 例标本进行血浆叶酸检测中,有 2 例因操作失误而剔除,实际用于相关性统计 88 例。结果显示,两者间相关系数  $r = 0.879$  ( $P = 0.000$ ),回归方程为  $Y = 0.683X + 0.308$ ,其中  $Y$  为核素放射免疫法叶酸浓度的自然对数值, $X$  为微生物改良法叶酸浓度的自然对数值(图 1)。

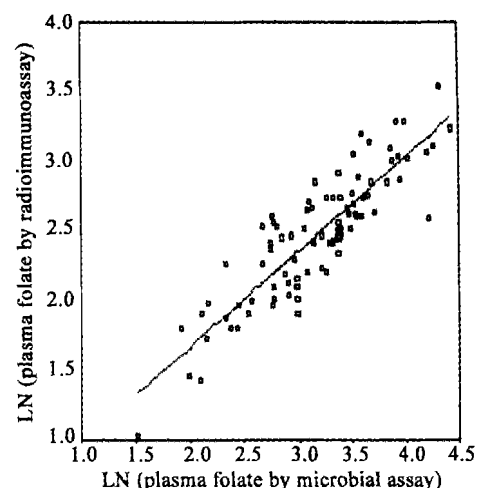


图 1 微生物法和核素放射免疫法检测血浆叶酸结果相关性

Figure 1 Relationship between plasma folate levels by microbial assay and radioimmunoassay

2.2 人群血浆叶酸的地区、季节和性别分布情况比较(表 1)

两种方法得到的叶酸水平在南方与北方、冬春和夏秋季节以及男女两性的分布情况一致,均表现为南方高于北方,女性高于男性,南方冬春季节高于夏秋季节,北方则夏秋季节高于冬春季节。但是,核素放射免疫法的平均水平显著低于微生物改良法的

平均水平,如果血浆叶酸缺乏判定标准为 < 6.8 nmol/L,则两种方法对同一人群的血浆叶酸缺乏率的估计出现显著差异,微生物改良法得到的血浆叶酸缺乏率明显低于核素放射免疫法的结果。

表 1 两种方法检测成年人群血浆叶酸在地区、性别和季节分布情况的对比

Table 1 Distribution of plasma folate concentrations in Chinese adults by region, gender and season with microbial assay and radioimmunoassay

	n	Plasma folate (nmol/L) with microbial assay			Plasma folate (nmol/L) with radioimmunoassay		
		Mean <sup>1</sup>	95 %CI <sup>2</sup>	Deficiency (%) <sup>3</sup>	Mean <sup>1</sup>	95 %CI <sup>2</sup>	Deficiency (%) <sup>3</sup>
South							
Overall <sup>4</sup>	1202	16.7	16.2 - 17.2	6.2	8.9	8.6 - 9.2	19.9
Spring <sup>5</sup>							
Overall <sup>7</sup>	618	19.0 <sup>###</sup>	18.2 - 19.7	5.1	10.1 <sup>###</sup>	9.9 - 10.4	16.0
Men	301	15.2 <sup>###***</sup>	14.3 - 16.3	9.2	8.7 <sup>###***</sup>	8.4 - 10.3	25.1
Women	317	23.0 <sup>###</sup>	21.7 - 24.3	1.0	11.6 <sup>###</sup>	11.2 - 12.1	7.3
Fall <sup>6</sup>							
Overall <sup>7</sup>	584	15.0 <sup>###</sup>	14.4 - 15.6	7.3	8.6 <sup>###</sup>	8.4 - 8.9	24.1
Men	285	12.4 <sup>###***</sup>	11.7 - 13.1	12.8	7.6 <sup>###***</sup>	7.3 - 7.9	35.8
Women	299	18.2 <sup>###</sup>	17.2 - 19.3	2.7	9.9 <sup>###</sup>	9.5 - 10.3	13.0
North							
Overall <sup>4</sup>	1220	8.4	8.2 - 8.7	38.0	6.1	5.9 - 6.3	67.1
Spring <sup>5</sup>							
Overall <sup>7</sup>	608	7.1	6.8 - 7.4	49.1	5.2	5.1 - 5.3	77.4
Men	298	5.9 <sup>***</sup>	5.6 - 6.3	60.0	4.6	4.4 - 4.8	89.2
Women	310	8.4	7.9 - 8.9	35.1	5.8	5.6 - 6.1	66.1
Fall <sup>6</sup>							
Overall <sup>7</sup>	612	9.6	9.2 - 10.0	26.9	6.4	6.2 - 6.6	56.9
Men	295	7.9 <sup>***</sup>	7.5 - 8.4	42.9	5.6 <sup>***</sup>	5.4 - 5.8	72.2
Women	317	11.6	11.0 - 12.3	13.0	7.3	7.0 - 7.5	42.6

<sup>1</sup> Geometric means reported; <sup>2</sup> confidence interval; <sup>3</sup> Estimations of the actual prevalence of plasma folate deficiency (< 6.8 nmol/L) in the population with sample weighting; <sup>4</sup> Adjusted for season (spring and fall), gender, age, BMI, area (urban and rural), multivitamin use, alcohol consumption and cigarette smoking; <sup>5</sup> Data were collected in March; <sup>6</sup> Data were collected in September; <sup>7</sup> Adjusted for gender, age, area (urban and rural), BMI, multivitamin use, alcohol consumption and cigarette smoking; ### P < 0.001 for the comparison with the same gender group in the north in spring/fall; \*\*\* P < 0.001 for the comparison with the women of the same region in spring/fall; P < 0.001, for the comparison with the groups in fall in the South/ North; P < 0.001 for the comparison with the mean level of the northerners.

2.3 人群血浆叶酸水平与其影响因素之间的关系 (表 2)

两种方法得到的人群血浆叶酸水平与吸烟、饮酒及体质指数之间的关系基本相同。单因素分析中,每天饮酒频率与血浆叶酸缺乏率正关联,但在控制地区、性别、季节、城乡、年龄、体质指数、多种维生素和吸烟因素后,两者关系转为负关联;血浆叶酸缺乏危险性与体质指数关系正关联,但控制上述各因素及饮酒频率后两者关系无统计学意义;在男性人群中则调整前后血浆叶酸缺乏危险性与吸烟量均呈

显著正关联,即日吸烟量增加血浆叶酸缺乏危险性增加。

2.4 人群血浆叶酸营养状况与高同型半胱氨酸血症患病危险性的关系

将两种方法分别得到的人群血浆叶酸水平五分后,对血浆叶酸营养状况与高同型半胱氨酸血症患病危险性关系分析结果显示,血浆叶酸水平较低人群中高同型半胱氨酸血症危险性(粗比值比)与血浆叶酸浓度呈显著负关联,血浆叶酸水平较高者粗比值比小;对地区、性别、城乡、季节、年龄、体质指

数、多种维生素、吸烟及饮酒因素进行调整后比值比数值下降,但血浆叶酸与高同型半胱氨酸血症患病危险性之间的关系保持不变;两种方法得到的人群

血浆叶酸营养状况与高同型半胱氨酸血症患病危险性的关系相似,均为“J”型关系(表3)。

表2 两种方法检测的血浆叶酸水平与其影响因素的关系

Table 2 Odd ratios of blood folate deficiency using two assays by cigarette smoking, alcohol consumption or BMI

Variables	Categories	Plasma folate with microbial assay		Plasma folate with radioimmunoassay	
		Crude	Adjusted <sup>1</sup>	Crude	Adjusted <sup>1</sup>
Alcohol consumption (drinks/ day)	Never	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
	<1	1.3 * (1.0 - 1.6)	0.7 * (0.5 - 1.0)	1.3 ** (1.1 - 1.6)	0.9 (0.7 - 1.1)
	1.0 - 1.9	2.3 *** (1.7 - 3.2)	0.7 (0.4 - 1.0)	2.2 *** (1.6 - 2.9)	0.7 (0.5 - 1.1)
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	2	2.2 ** (1.3 - 3.5)	0.3 *** (0.2 - 0.6)	2.4 *** (1.5 - 3.9)	0.4 ** (0.2 - 0.7)
	<21	0.8 (0.6 - 1.1)	1.0 (0.7 - 1.6)	0.9 (0.7 - 1.2)	1.2 (0.9 - 1.7)
	21.0 - 22.9	0.9 (0.6 - 1.2)	0.8 (0.6 - 1.2)	1.1 (0.8 - 1.4)	1.2 (0.9 - 1.6)
	23.0 - 24.9	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
	25.0 - 26.9	1.3 (1.0 - 1.8)	1.2 (0.8 - 1.7)	1.4 * (1.1 - 1.8)	1.3 (1.0 - 1.7)
Among men only Current cigarette smoking (cigarettes/ day)	27	1.5 ** (1.2 - 2.0)	1.1 (0.8 - 1.5)	1.7 *** (1.3 - 2.2)	1.3 (1.0 - 1.7)
	Never	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
	1 - 10	1.3 (0.9 - 1.8)	1.7 * (1.1 - 2.5)	1.2 (0.9 - 1.6)	1.4 (1.0 - 2.1)
	11 - 20	1.9 *** (1.4 - 2.6)	1.8 ** (1.2 - 2.6)	2.0 *** (1.5 - 2.7)	2.0 *** (1.4 - 2.9)
	21	2.8 *** (1.4 - 4.1)	2.8 *** (1.7 - 4.4)	3.1 *** (2.0 - 4.6)	3.0 *** (1.8 - 4.8)

<sup>1</sup> Adjusted for region, gender, area (urban and rural), season (spring and fall), age, multivitamin use, alcohol consumption and/or cigarette smoking and/or BMI; 95% confidence interval in parentheses; \*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ .

表3 两种方法检测的叶酸水平与高同型半胱氨酸血症患病危险性的关系

Table 3 Odd ratios of hyperhomocysteinemia by plasma folate levels with microbial assay and radioimmunoassay

Plasma folate in quintile	With microbial assay		With radioimmunoassay	
	Crude	Adjusted <sup>1</sup>	Crude	Adjusted <sup>1</sup>
1	40.2 *** (27.3 - 69.4)	24.8 *** (13.4 - 45.3)	42.9 *** (24.5 - 75.2)	26.5 *** (14.3 - 49.1)
2	10.9 *** (6.3 - 19.0)	7.2 *** (4.0 - 13.0)	11.6 *** (6.6 - 20.6)	7.7 *** (4.2 - 14.1)
3	3.0 *** (1.7 - 5.5)	2.3 ** (1.2 - 4.2)	3.2 *** (1.7 - 6.0)	2.4 ** (1.3 - 4.6)
4	1.3 (0.6 - 2.6)	1.1 (0.5 - 2.2)	1.4 (0.7 - 2.9)	1.2 (0.6 - 2.4)
5	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)

<sup>1</sup> Adjusted for region, gender, area (urban and rural), season (spring and fall), age, multivitamin use, alcohol consumption, cigarette smoking, BMI and creatinine; 95% confidence interval in parentheses;  $\hat{P} > 0.001$ ,  $\hat{P} > 0.01$ .

### 3 讨论

微生物法利用乳酸杆菌 (*Lactobacillus casei*) 依赖叶酸生长的特性为原理,是检测生物体内叶酸的经典方法。微生物改良法采用了氯霉素耐药菌株,并将酶标板和酶标仪引入方法中,使该方法操作简

便,更适于大规模人群研究。微生物法对所有单谷氨酸叶酸及其衍生物的反应灵敏度相同,所以在用叶酸水解酶处理样品使所有叶酸形式转变为单谷氨酸叶酸后进行检测,就有可能得到生物样品中叶酸的总含量值。同时微生物改良法费用低廉,又无离子辐射,故目前被认为是检测人群血液叶酸水平的

标准方法。而核素放射免疫法主要利用竞争性结合抑制反应原理。该方法对多谷氨酸叶酸反应的相对灵敏度有较大差别,随着叶酸浓度增加,反应的相对灵敏度增加,但多谷氨酸叶酸的反应曲线不可能与单谷氨酸叶酸的反应曲线重合;与单谷氨酸叶酸相比,多谷氨酸叶酸与结合蛋白的亲合性较高;并且放射免疫法对不同的单谷氨酸叶酸衍生物反应灵敏度不同,不适用于检测单谷氨酸叶酸衍生物的混合物。因此,从定量检测角度来讲,采用核素放射免疫法检测生物样品难以得到实际的叶酸含量值。于 20 世纪 90 年代中期发展起来的离子捕获法的基本原理与核素放射免疫法相同,两者之间具有良好的相关性<sup>[9]</sup>。但由于该法所用试剂和仪器要求特殊,并受专利保护,费用相对昂贵,故在大规模人群中的应用受到限制。迄今为止,常用于人群叶酸水平评价的方法仍然是核素放射免疫法和微生物法。

由于核素放射免疫法与微生物法检测叶酸的原理不同,检测结果的意义也不相同<sup>[1,10]</sup>。标本类型及标本中叶酸的主要存在形式也是重要的影响因素。血浆中叶酸的主要存在形式是单谷氨酸叶酸及其衍生物,从原理上讲,微生物法的检测结果明显高于核素放射免疫法的检测结果,并更接近于血浆叶酸的含量。换句话说,对大量标本而言,两种方法结果之间有较好的相关性,但对叶酸水平评价而言,两种方法结果的差异较大<sup>[11]</sup>。本研究结果证实,微生物改良法和核素放射免疫法得到的人群血浆叶酸营养状况的分布特征及其与影响因素、与高同型半胱氨酸血症关系相同,但在对研究人群实际的营养水平评价中要慎重。如果我们将分别应用两种方法的研究结果直接进行比较,就会导致许多错误结论。例如,若将我国部分地区成年人群叶酸营养状况研究中微生物法检测结果直接与美国第 3 次全国营养调查结果<sup>[3]</sup>进行比较,便会得到我国南方人群血浆叶酸营养状况接近美国人群平均水平,北方人群血浆叶酸水平相当于美国人群 50% 水平的错误结论。在完成数据换算,在相同检测条件下进行比较,我们得到的结论是我国人群叶酸营养状况普遍低下,即使是营养状况较好的南方人群,其叶酸水平也只相当于美国人群的 50% 水平,北方人群的

则只有 30% 左右。同样,国际上通用的血浆叶酸缺乏判定标准(6.8 nmol/L)是根据核素放射免疫法数据得出的<sup>[8]</sup>,如果直接应用这一标准对微生物法检测数据进行分析,就会过高地估计人群的叶酸营养状况。换算后数据资料显示,本研究中南方人群平均血浆叶酸缺乏率为 19.9%;北方则高达 67.1%,其中男性冬春季的缺乏率达 89.2%,提示叶酸缺乏可能是我国人群普遍存在的健康问题。目前尚缺乏微生物改良法的血浆叶酸缺乏判定标准。根据本文得到的两种方法检测结果之间的回归关系,我们推算微生物改良法的血浆叶酸缺乏判定标准应在 10.5 nmol/L 水平。

本文存在一定的局限性,在数据的换算过程中有可能引入误差或受到其他因素的影响,因此本研究结果有待进一步的证实。

#### 参考文献

- 1 郝玲,唐仪,李竹. 叶酸检测方法研究进展[J]. 中华预防医学杂志, 1999, 33:177 - 179
- 2 Osganian SK, Stampfer MJ, Spiegelman D, *et al.* Distribution of and factors associated with serum homocysteine levels in children [J]. JAMA, 1999, 281:1189 - 1196
- 3 Ford ES, Bowman BA. Serum and red blood cell folate concentrations, race, and education: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey [J]. Am J Clin Nutr, 1999, 69: 476 - 481
- 4 O Broin SD, Kelleher B. Microbiological assay on microtitre plates of folate in serum and red cells[J]. J Clin Pathol, 1992, 45:344 - 347
- 5 Choumenkovitch SF, Jacques PF, Nadeau MR, *et al.* Folic acid fortification increases red blood cell folate concentrations in the Framingham Study[J]. J Nutr, 2001, 131:3277 - 3280
- 6 Hao L, Ma J, Stampfer MJ, *et al.* Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults [J]. J Nutr, 2003, 133:3630 - 3635
- 7 Araki A, Sako Y. Determination of free and total homocysteine in human plasma by HPLC with fluorescence detection [J]. J Chromatog, 1987, 29(4):642 - 644
- 8 Federation of American Societies for Experimental Biology. Assessment of the folate nutrition status of the U. S. population based on data collected in the second National Health and Nutrition Examination Survey [M]. Bethesda MD: Federation of American Societies for Experimental Biology, 1984. 1976 - 1980
- 9 Wilson DH, Herrmann R, Hsu S, *et al.* Ion capture assay for folate with the abbott IMx analyzer[J]. Clin Chem, 1995, 41:1780 - 1781.
- 10 Shane B, Tamura E, Stokstad ELR. Folate assay: a comparison of radioassay and microbiological methods [J]. Clin Chim Acta, 1980, 100:13 - 19
- 11 Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, *et al.* Results of an international round robin for serum and whole-blood folate [J]. Clin Chem, 1996, 42:1689 - 1694

(2004-03-02 收稿)  
(本文编辑:王 蕾)