

中国 Q 热研究进展

俞树荣

【作者简介】俞树荣,男,1928 年 11 月出生,1952 年南京大学医学院毕业,并结业于高级师资训练班。现为第三军医大学教授,曾任微生物学教研室主任。曾担任全国高等医药院校医学检验专业第二届教材评审委员会委员,中国微生物学会人兽共患病病原学专业委员会委员、立克次体学组副组长,中华医学微生物学与免疫学会分子微生物学组委员,四川省微生物学会副理事长,重庆市微生物学会理事长等职。主编《Q 热的病原与防治》、《医用立克次体学》、《微生物学和微生物学检验》、《防生物战医学》、《立克次体与立克次体病》和参加编写《流行病学》、《中国人兽共患病学》、《再度肆虐人类的传染病》、《Q fever: The biology of *Coxiella burnetii*》、《现代医学微生物学》、《实用免疫学》等专著 20 余部,在国内外杂志上发表论文 60 余篇。曾因 Q 热研究成果获 1978 年全国科学大会奖、80 年代军队科技进步三等奖两次、军队科技进步一等奖和国家科技进步二等奖各 1 次、1997 年军队科技进步二等奖 1 次。

一、概述

自 1937 年在澳大利亚发现一种原因不明的发热性疾病而称之为 Q 热(“Q”乃 Query 的第一个字母,即疑问之意),并证明其病原体为贝氏柯克斯体(*Coxiella burnetii*, 俗称 Q 热立克次体)后,60 余年来除个别地区尚未发现 Q 热病例外,目前已报道的 Q 热疫区已遍及全球各大洲几乎所有国家,成为当前分布最广的人兽共患病之一。我国 Q 热的发现和研究开始于 50 年代初。新

中国成立以前, Q 热在我国为一片空白, 大家(包括医务人员)对其临床和防治均非常生疏。1950 年张乃初等为探讨 Q 热在我国的可能存在,在北京用 Q 热立克次体 Henzerling 株抗原作补体结合试验检查了协和医院住院病人(其中临床诊断为“非典型肺炎”者 37 例)及健康者共 70 例的血清,发现有 10 例 Q 热抗体阳性,并证明 1 例为 Q 热现症患者。1957 年翟树职和刘士豪也报道 1 例 1951 年北京同仁医院经血清学证明的 Q 热病人。1958 年,范明远等在内蒙古发现人群 Q 热补体结合抗体阳性,并在该地区的牛、羊血清中亦检出 Q 热抗体。随着 60 年代初在四川、内蒙古相继分离出我国 Q 热立克次体株后,不仅从病原学上最后证实我国 Q 热的存在,而且也推动了我国 60 年代 Q 热研究的高潮。80 年代以后,除了少数地区报道 Q 热病例和血清学调查结果外,我国 Q 热研究主要是在分子水平上探讨我国分离株的生物学特征及其实验室检查和预防问题。由于 Q 热临床表现多种多样,除慢性 Q 热外,病情并不特别严重,抗生素疗效好等因素,在缺乏实验室检查和流行病学资料分析往往未被重视的情况下,该病误诊和漏诊相当严重。因而,一个地区 Q 热存在与否,发病率高和流行的范围等问题,与这个地区的医务工作者对本病的认识和重视程度,以及有关立克次体学研究工作是否开展等密切相关。回顾我国半个世纪以来有关 Q 热研究工作,无论在其临床、流行病学,还是病原学和致病机理,以及实验室诊断等方面均取得了明显成就,但也存在许多薄弱环节,有待深入研究。

二、临床及流行病学研究

1. 临床类型与表现:我国急性 Q 热病例的主要临床表现为发热、肺炎和肝炎。临床上多诊断为“流行性感冒”、“非

典型肺炎”、“沙门菌感染”、“布鲁氏菌病(布病)”、“传染性肝炎”等。自 1950 年发现 Q 热病例以来,我国经血清学或病原体分离确诊为 Q 热患者据不完全统计为 170 余例,以 60 年代发现者最多,达 147 例,约占全部病例的 86.5%。我国急性 Q 热表现有肺炎的比例(56%)高于有肝炎者(34%)。一般肺部物理征象多不明显或缺如,有的可听到罗音,主要需依靠 X 线检查发现。云南部分地区 199 例呼吸道感染病人,用血清学试验确诊为 Q 热者有 16 例,阳性率为 8.04%。北京曾有以黄疸性肝炎收治的 Q 热病人。在内蒙古哲里木盟曾由有肝功能异常、临床类似感冒的病人体内分离出 Q 热立克次体。1981 年检测新疆 113 例发热及有肝炎症状和体征的病人血清呈 Q 热抗体阳性者达 101 例(89%)。有的病人因上腹部压痛明显,肌肉收缩及痉挛而误诊为急性胆囊炎。

慢性 Q 热在我国亦早有发现。1962 年在四川省发现一病程长达 11 月余(观察期)的 Q 热患者,起初呈急性 Q 热的临床表现。当时由于对 Q 热缺乏认识,未重视流行病学史而未能及早正确诊断。病人有腰骶骨畸形(腰椎横突与骶成关节),可能导致病原体易在该处存留与繁殖,从而发生骨髓炎,在病程中有局部骨质破坏和增生。心电图显示心肌损害并存在左侧壁心肌梗死。除早期有肾功能异常,后出现肝脏损害外,还先后发生迁延性肺炎、胸膜炎、末梢神经炎、关节炎、睾丸炎等。病程中抗生素应用比较混乱,病人体温一直上下波动,曾先后疑诊为支气管肺炎、肾炎、脓毒血症、结核、疟疾、亚急性细菌性心内膜炎、风湿性疾病等。多次血、尿、粪、骨髓培养均无致病菌生长,反复查痰未发现抗酸性杆菌,疟原虫及狼疮细胞检查阴性,血清学不能证明伤寒、斑疹伤寒、布病等。直

本文为我刊庆祝建国 50 周年特邀系列综述第 39 篇

作者单位 400038 重庆,第三军医大学微生物学教研室

至病人住院 9 个月后,经 Q 热血清学诊断并由病人血液和骨髓分离出我国第 1 株 Q 热立克次体(七医株)才得到确诊。类似这样多器官损害的 Q 热病例,文献上尚少报道。1989 年北京曾报道一亚急性 Q 热性心内膜炎的病例。病人 X 线胸片显示两肺间质性炎症,肝脾肿大,丙氨酸转氨酶(ALT)值增高,HBsAg 阴性,肝组织活检呈退行性改变,心脏 B 超见左室肥厚,二尖瓣和主动脉瓣闭锁不全。经四环素治疗后体温下降,住院 33 d 自动出院。

2. 传染源与传播途径:人类 Q 热的传染源主要是感染家畜,特别是牛、羊。因而,我国证明的 Q 热暴发流行多发生在屠宰场、食品加工厂、皮革厂、农牧场等单位。1963 年四川省雅安皮革厂后来证实为 1 次 Q 热的“流行性感冒”流行,发病人数的 73.7% 为与家畜生皮有密切接触的刮皮、毛工人和生皮仓库保管员。云南省昆明市 1965 年发生在食品加工厂及制革厂等单位的流行,来源于所屠宰有严重 Q 热感染的牛、羊及其生皮。这批家畜中孕畜不少,并有流产发生,且由绵羊的胎盘和脏器中分离出 Q 热立克次体。此次流行的首例病人即是因接运感染羊群至食品加工厂而患病的汽车司机。1966 年 3 月初发生在云南省昆明市西郊白花山农场的一次 Q 热暴发为密切接触感染山羊所引起。当时该场山羊血清 Q 热补体结合抗体阳性率高达 92.5%。1968 年西藏阿里地区边防部队的 1 次 Q 热流行,发病 46 例,死亡 1 例。当年该地区绵羊和山羊的 Q 热感染率分别达 60% 和 52%,牦牛为 27.3%。

除牛、羊外,其他家畜作为传染源的可能性也值得重视。如雅安地区 1963 年家畜血清 Q 热抗体阳性率以马、骡最高,达 30%,而牛、羊仅分别为 8.8% 和 2.6%。这批马、骡饲养者的 Q 热感染率也高,似可说明人群感染与感染马、骡之间有密切联系。犬可能因吞食病畜胎盘等或被野外蜱类叮咬而感染 Q 热,在有些地区其血清中 Q 热抗体阳性率很高。辽宁法库、岫岩两县检查犬血清 Q 热抗体阳性率为 13.5%。1996 年山东报道犬血清 Q 热抗体阳性率高于山羊和牛。

1998 年有广东、广西两省区军警犬血清中 Q 热抗体阳性率为 3.74% 的报道。特别是 60 年代重庆市郊区一动物室收养的犬中, Q 热抗体阳性率高达 77.8%,并由其体外寄生的铃头血蜱分离出 Q 热立克次体。因而,犬在人类 Q 热感染中的流行病学意义,值得进一步研究。

从我国几个地区和单位的 Q 热流行来看,其主要传播途径为呼吸道。如昆明食品加工厂的 Q 热暴发,即因屠宰有严重感染的绵羊,其排泄物或处理内脏和胎盘等所产生的大量微生物气溶胶,被屠宰工人吸入而使他们 Q 热发病率最高(37.5%),其次为这批羊群的饲养员(33.3%),而与现场接触较少的行政人员最低(7.6%)。吸入污染尘埃或继发性气溶胶而暴发 Q 热者亦屡见不鲜。如 1965 年发生在昆明制革厂畜皮仓库保管员和浸水、浸灰工人中的 Q 热流行,即是因为搬运和制作晒干的畜皮而导致吸入皮毛上的污染尘埃所引起。孙成斋 1979 年报道甘肃北部驻军某连因打扫 1 个牛、羊圈而致短期内有 30 多人相继发病。四川和云南两省曾发生数起汽车司机患 Q 热的病例。他们有的是在运输家畜或其皮毛后发病,有的仅是与运过家畜的卡车结伴同行而感染者。因为饮用奶类和奶制品也可能经口传染 Q 热。1963~1965 年在内蒙古布病流行区曾发现 Q 热与布病混合感染,患者有饮生奶习惯,且有与牲畜密切接触史,曾在同一例患者体内分离出 Q 热立克次体和羊型布鲁氏菌。

在我国 Q 热自然疫源地调查的研究中,证明了野生小哺乳动物中的喜马拉雅旱獭、藏鼠兔、达乌利亚黄鼠、黄胸鼠、禽类中的鸡、鹌鹑均有 Q 热感染,蜱螨类除四川的铃头血蜱外,还在新疆的亚洲璃眼蜱、内蒙古的亚东璃眼蜱、福建的毒刺厉螨中分离出 Q 热立克次体。实验证明,铃头血蜱成虫和稚虫均能 1 次吸血感染成功, Q 热立克次体可经卵传递至下一代幼虫、稚虫,甚至成虫;感染蜱不仅叮咬可使动物发病,而且其粪便中也有病原体存在。新疆的残缘璃眼蜱对 Q 热立克次体也十分易感。至于我国野生动物、禽类、自然界蜱螨等在 Q

热疫源地中保持和传播病原体方面所起的作用,有待进一步研究。

3. 流行特征:

(1) 地区分布:据 60 年代以补体结合试验、80 年代后主要以 IFA 和 ELISA 检测我国各地万余份健康人和不明热病人血清表明, Q 热抗体阳性者相当普遍。近 8 000 余份家畜(主要为牛、羊)血清亦有高低不等的 Q 热抗体阳性率。目前已知经血清流行病学调查和病例证实的我国 Q 热分布遍及北京、河北、内蒙古、黑龙江、吉林、辽宁、四川、重庆、云南、西藏、甘肃、青海、新疆、广东、广西、海南、山东、江苏、安徽、福建等省市自治区。各地感染率随地区、对象、调查年代和季节的不同可有很大悬殊。如 1975 年 2~5 月西藏拉萨地区人群 Q 热补体结合抗体阳性率为 14.74%, 1976 年 6~8 月调查时仅 2.6%; 1965 年 10~11 月云南昭通牛、羊血清 Q 热抗体阳性率分别达 73.0% 和 70.8%, 而 1977 年 6~8 月则为 6.2% 和 6.8%。西南地区(云、贵、川、渝 4 省市和西藏自治区) 12 个县 58 个单位 1 933 份人血清中检出 Q 热补体结合抗体阳性率为 1.6%~28.7%。一般有发热病史者高于健康人(表 1),有家畜或畜产品接触史者高于无或少接触者,在产羔、生犊季节检测者高于其他月份。1 705 头家畜血清经检测大部分地方以牛、羊感染为主,阳性率分别达 43.4% 和 62.7%。除黄牛、水牛、牦牛、绵羊、山羊、马、骡、犬外,我国感染 Q 热的家畜还有驴、骆驼、猪和兔等。虽然, Q 热每在牧区和半农半牧区发生,但许多高度开发的农业区甚至城镇,其人畜 Q 热感染率与之相比也并不低。

(2) 季节性:我国 Q 热一年四季均有发病者,但因孕畜分娩、屠宰旺季等因素而有季节性上升或暴发。例如 1963 年四川雅安皮革厂及 1965 年云南昆明食品加工厂和制革厂的 Q 热流行发生在 9~11 月,与该地区屠宰场于每年 8 月至次年 1 月(特别是 9、10 月)宰杀大量牛、羊或有未经任何消毒的生皮进厂有关。1965 年西藏昌都地区医院中 36 例诊断为“昌都不明热”的 Q 热病例以 12 月至次年 7 月发病较多。1968 年西

藏阿里地区的 Q 热集中在 3~4 月发病,与当地产羔季节相符。

表1 中国部分地区人群 Q 热补体结合抗体调查

地 区	阳性率(%)		调查时间 (年份)
	有发热 病史者	健康人	
重 庆	39.1	10.6	1962
内蒙古哲盟	31.9	6.4	1963
四川雅安	40.7	28.4	1963
云南昆明	47.1	18.5	1965
西藏昌都	58.9	32.5	1965
西藏阿里	97.0	59.2	1968
海 南	10.9	2.8	1986

(3) 职业和年龄、性别:一般 Q 热患者无明显职业特征,但直接接触感染家畜或其产品而发生的 Q 热,则患者多具职业性。内蒙古集宁肉类联合加工厂直接与家畜接触的人群 Q 热血清阳性率(7.9%)高于非直接接触者(0.5%),不同工种的感染率存在差异,以家畜饲养和内脏处理工最高(分别为 11.9% 和 11.1%)。四川、云南 Q 热暴发单位亦有类似情况。在年龄和性别分布上无明显差别。在 Q 热流行中,男性病例多于女性,并以青壮年居多,主要取決暴露于病原的机会、程度和频度。

三、病原学、致病机理及诊断方法的研究

60~70 年代,我国 Q 热立克次体分离株的生物学特征研究主要在动物致病性、细胞感染范围和相变异分析等方面。与国外分离株相比,国内株对豚鼠的致病力属中等程度。各分离株在细胞培养中对细胞的选择性并不严格。程小星等根据 Q 热立克次体在细胞空泡酸性环境中代谢旺盛的特点而创建的红斑技术,不仅出斑比空斑法早,而且稳定、容易观察。两相立克次体所出现的红斑也有一定差异。I 相红斑较 II 相者大,清晰度也较好。有的实验室还进行了保护性抗原和疫苗制剂的研究。80 年代以后,应用电子显微镜观察、裂解气相色谱分析、单克隆抗体、蛋白和核酸分析等技术,特别是进入 90 年代有关基因的克隆、表达与测序的研究等,均为我国分子 Q 热立克次体学研究开创了全新的局面。不仅在我国分离株的超微结构、蛋

白和 LPS 组成及其抗原性分析上取得进展,而且发现各株大分子结构存在的差异似与其地理分布有关。SDS-PAGE 及用 Q 热单克隆抗体作免疫印迹显示,除四川分离株间的抗原成分和抗原反应性非常相近外,它们与云南分离株及国外 Henzerling 株有较明显不同。各株 LPS 亦存在细微差异。DNA 分析也证明,四川分离的七医株和新桥株的酶切片段电泳模式较为一致,而云南 YS-8 株则不同,缺少 Hae III 的 4.3 kb 片段。从对我国 Q 热立克次体 23S rRNA 基因插入顺序(IVS)分析也提示,云南分离株(YS-8、YS-9、YH-11)与四川分离株(七医、新桥、雅安)和内蒙古分离的李株等的 IVS 有别,云南分离株的 IVS 比其他株少 7 个碱基的重复序列。1 个 3.8 kb 长七医株克隆的碱基序列已被测定,含有与大肠杆菌的甘油激酶基因(glpK)和甘油-3-磷酸脱氢酶基因(glpD)同源的开放阅读框架(ORF)等。为了研制亚单位和基因重组疫苗,分析了 Q 热立克次体外膜蛋白和 LPS 保护性抗原组分,并对其中 17×10^3 分子量的外膜蛋白基因作了克隆和表达。

通过 PCR 检测证明,我国 Q 热立克次体分离株也带有 QPHI 型或 QPRS 型质粒,即存在所谓“急性病株”和“慢性病株”。但与国外有些报道 Q 热立克次体质粒类型与疾病临床表现有关不同,急性和慢性 Q 热与病原体质粒类型并不相吻合。由慢性 Q 热病人分离的七医株可被 QPHI 质粒基因 cbbE' 片段作引物扩增,而由急性 Q 热病人分离的 YH-11 和李株只能有 QPRS 质粒基因 cbbE' 片段扩增。

在病理学及致病机理研究方面,我国分离株的豚鼠实验病理学研究除显示感染豚鼠有 Q 热的病理形态学特征外,还用七医株建立了豚鼠实验性 Q 热性肾小球肾炎模型。在豚鼠血中出现循环免疫复合物,同时用免疫荧光发现肾小球毛细血管壁及系膜区有 IgG 及 C₃ 颗粒状沉积;电镜可见基底膜及系膜区沉有电子致密物。第 III 型变态反应参与了 Q 热的病理损伤,可能是 Q 热发病机理的重要因素之一。

诊断方法上,60~70 年代在病原体检测方面,主要是用豚鼠分离 Q 热立克次体,并建立了免疫荧光、免疫酶、免疫电镜、反向血凝试验、小鼠免疫学检查法等。80~90 年代开展了核酸探针和 PCR 技术应用于 Q 热立克次体检测的研究。血清学诊断在 60~70 年代主要是补体结合试验(CF)和微量凝集试验(MA),在检测中因为所用的抗原相不同,往往结果出现明显差异。在血清 II 相抗体有明显增长时,I 相抗体常为阴性或效价很低。80 年代以后,CF 和 MA 逐渐为 IFA 和 ELISA 所代替。ELISA 检测 Q 热抗体比其他方法敏感。1981 年对新疆 11 例 Q 热病人共 15 份血清作 ELISA 及其他血清学方法比较表明,log ELISA 效价分别高出 IFA、MA、CF 1.52、1.40 和 1.46 个对数。

四、存在问题与展望

回顾 50 年来我国 Q 热研究的进程,大致可分为 50 年代起步、60 年代发展、80~90 年代的稳定、深入三个阶段。这些阶段并不完全反映 Q 热在我国存在和流行的真实状况。从目前我国证实的 Q 热病例,基本上都是回顾性的,临床误诊率几乎为 100%。1962 年证实 1 例慢性 Q 热病人后,由于流行病学资料追溯到该患者发病地(四川雅安)才发现该地曾有一次 Q 热暴发流行。1965 年昆明某医院收治 1 例诊断为沙门氏菌感染的病人,经合霉素治愈后出院。后随访经血清学证实该病人为 1 例急性 Q 热患者,因病原体分离在病人治愈后进行而未获阳性结果。该患者为汽车驾驶员,发病前曾开车运云南昭通产有严重 Q 热感染的羊群至昆明食品加工厂。追溯调查发现该厂曾在人群中暴发以感染牛、羊为传染源,通过微生物气溶胶或污染尘埃经呼吸道传播误诊为“重感冒”的 Q 热流行。在医疗卫生人员对 Q 热没有正确的判断和及时进行血清学和病原学检查的情况下,出现大量的误诊和漏诊是很常见的。国外也是一样,如日本最早于 50 年代调查人和动物血清中的 Q 热抗体,但一直到 1989 年由一急性 Q 热病人分离出 Q 热立克次体后,才引起注意,又陆续发现许多 Q 热病例,并开展

了有关流行病学、病原学等的研究,目前正方兴未艾。我国台湾省亦有类似情况。台湾省病例报道开始于 1993 年,次年报道 1991 年 1 月至 1992 年 12 月间各地医院发热病人的 Q 热血清学调查结果,发现其中有 8% 为 Q 热患者;1995 年又有急性 Q 热性肝炎病例的报道。由此可见,某个地区虽目前处于 Q 热发病高潮期,并不能认为以往不存在 Q 热或其发病率很低;同样,某些地区现在 Q 热病人报道不多,也可能并不完全反映 Q 热病人确实减少,而是放松了对本病的重视程度,许多病例没有被正确诊断所致。

我国 Q 热研究虽然在 60 年代发展较快,但仍由于研究力量比较单薄,其研究成果无论在深度和广度上均有明显不足。例如自 50 年代初证实我国 Q 热病例以来,迄今报道的急性 Q 热病例才 100 余例,慢性 Q 热仅 1 例,许多病原不明的“传染性心内膜炎”中可能就有 Q 热性心内膜炎。至于我国 Q 热的流行特征和生态学特点更是存在许多空白。许多问题如病原体生物学特征与急、慢性 Q 热不同的临床表现之间的关系如何,我国 Q 热暴发的主要危险因素是什么,如何采取正确、有效的防御措施等,均需进一步探讨;实验室诊断方法亦需在病例诊断和流行病学调查中加以考验和改进,还应保证 Q 热诊断制剂的商品化供应,以满足各临床和卫生防疫单位

的需要。

Q 热虽然病死率低,但其病原体的感染力和在外环境中的抵抗力都很强,极易传播,而且牛、羊等家畜感染及畜产品的污染又会导致卫生学方面的问题。一种因漫长而曲折的途径引起的继发性气溶胶所致的 Q 热感染或暴发流行,并无一般具有的职业性和季节性,也造成判断上的困难。目前我国可能仍有许多急性和慢性 Q 热病人未得到正确诊断和及时治疗,如不加以重视,一旦疫情蔓延,有可能影响社会稳定和造成经济损失。展望下一个 50 年,我们应该在以往成就的基础上,临床与实验室结合、人、兽医结合、防与治结合,进一步研究 Q 热有关问题,为保障人畜健康做出更有贡献。

参 考 文 献

- 1 Chang NC, Zia SH, Liu FT, et al. The possible existence of Q fever in Peking with a brief review on its current knowledge. *Chin Med J*, 1951, 69:35-45.
- 2 范明远, 阎世德, 张婉荷, 等. 某地区斑疹伤寒、北亚蜱性斑疹伤寒、Q 热及立克次体痘的血清学调查. *中华卫生杂志*, 1964, 9:46-48.
- 3 俞树荣. 我国 Q 热及其病原体的研究. *中华传染病杂志*, 1990, 8:95-98.
- 4 杨发莲, 陈明华, 龔慧芬. 云南部分地区呼吸道感染患者中 Q 热感染调查. *中国人兽*

共患病杂志, 1994, 10:51.

- 5 张树林, 王晓峰. Q 热 3 例误诊分析. *中华传染病杂志*, 1989, 7:179-180.
- 6 孙成斋. 对某地区 Q 热的初步调查. *人民军医*, 1979, 10:58-60.
- 7 张婉荷, 魏曦. Q 热的流行病学调查 II. 内蒙集宁肉类联合加工厂职工 Q 热感染的血清学调查. *流行病学杂志*, 1965, 3:31-33.
- 8 范中善, 陈锦光, 李秀珍, 等. 几株国内外 Q 热立克次体生物学特性的研究. *微生物学通报*, 1982, 9:70-73.
- 9 Cheng XX, Yu SR, Yu GQ. Red plaque formation of coxiella burnetii and reduction assay by monoclonal antibodies. *Acta Virol*, 1989, 33:281-289.
- 10 杨春木, 张雪, 张邦燮. Q 热立克次体不同分离株 DNA 限制性片段电泳分析. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1989, 9:383-386.
- 11 陈荣, 温博海, 张雪, 等. 我国 Q 热立克次体菌株的 23S rRNA 基因插入顺序的分析. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1999, 19:125-128.
- 12 余全, 俞树荣. 我国 Q 热立克次体分离株 cbhE' 和 cbbE' 基因的扩增. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1996, 16:216-219.
- 13 俞树荣, 余国泉, 史景泉, 等. 豚鼠实验性 Q 热性肾小球肾炎. *中华病理学杂志*, 1986, 15:106-109.
- 14 俞树荣, 李芹阶, 余国泉, 等. 应用 ELISA 检测 Q 热立克次体抗体的研究. *中华微生物学和免疫学杂志*, 1983, 3:315-318.

(收稿日期:1999-12-11)